

図 39 40歳以上の母親から生まれた児の出産順位（単産・複産、男女とも）

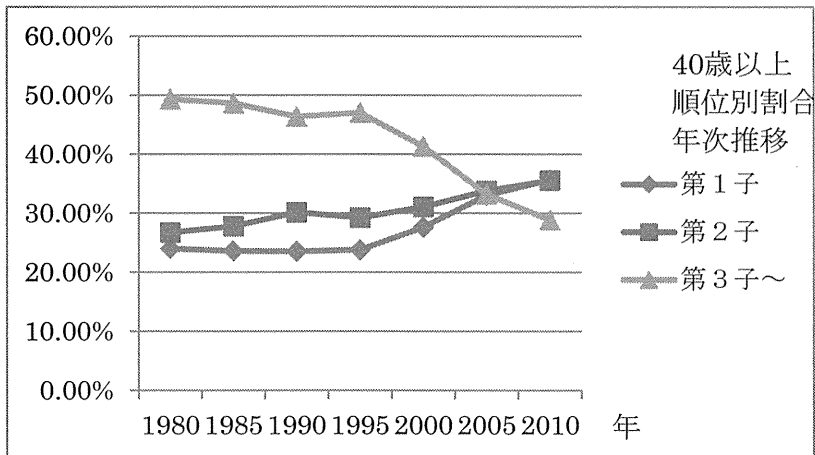


図 40 多胎妊娠割合の年次推移

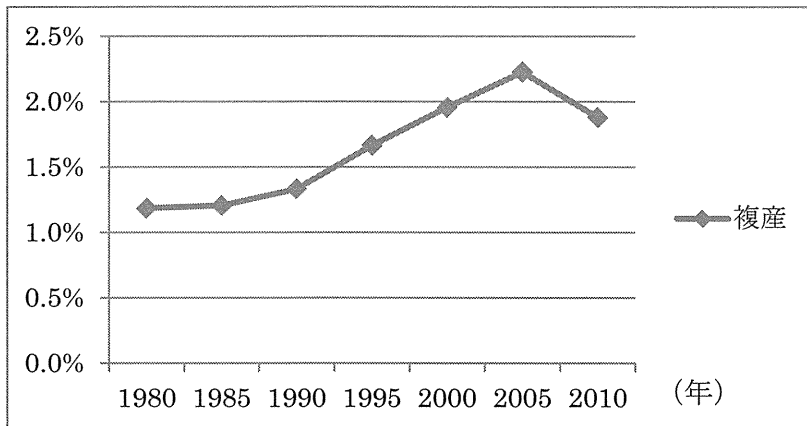
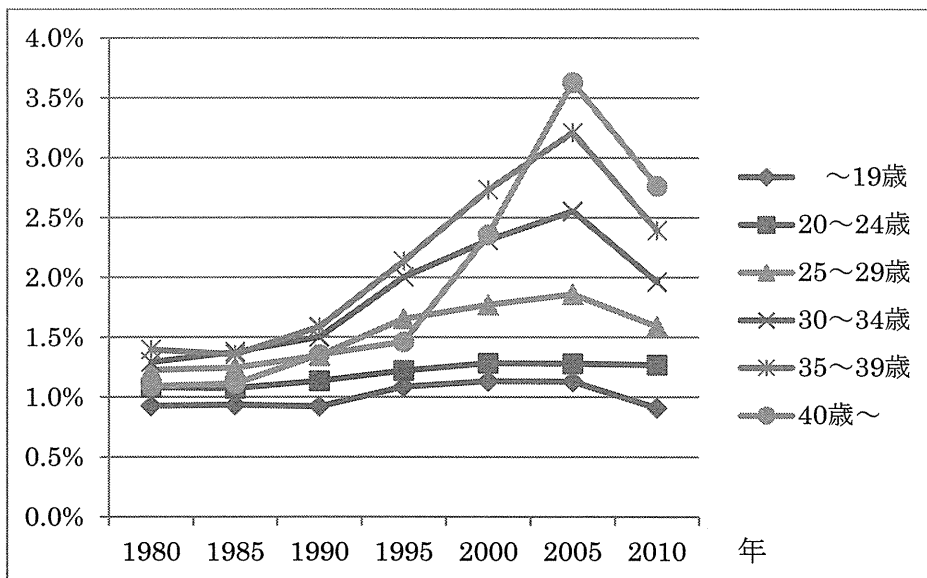


図 41 年齢別多胎割合の年次推移



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

研究分担者 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)
研究協力者 田中 景子 (愛媛大学大学院医学系研究科 統合医科学)
大久保 公美 (国立保健医療科学院 生涯健康研究部)

研究要旨

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齲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パーセントイル未満をSGAと定義した。

九州・沖縄母子保健研究では、1565名のうち、7.7%がLBW、4.0%がPTB、7.8%がSGAであった。妊娠中全く喫煙しなかった母親に比較し、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 (adjusted OR = 2.87; 95% CI: 1.11-6.56)。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 (P for linear trend = 0.048)。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、全く喫煙をしていない母親の子に比較して、補正後169.6 g出生時体重が低かった (P for trend = 0.005)。アルコール非摂取に比較して、1日当たり1 g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、補正オッズ比は2.58 (95% CI: 1.004-5.80)であった。その量・反応関係は P 値が0.03と有意であった。

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は乳歯齲蝕と負の関連を示す傾向を認めた (adjusted prevalence ratio = 0.60; 95% CI: 0.36-1.02)。LBW及びSGAと乳歯齲蝕の間には有意な関連を認めなかった。

大阪母子保健研究では、858組の母子を対象とした。日本茶・中国茶とPTBとの間に有意な正の関連が認められた [コップ1杯増に対し、補正オッズ比は1.14 (95% CI: 1.00-1.30), P for trend = 0.04]。

さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

A. 研究目的

出生前コホート研究である「九州・沖縄母子保健研究」のデータを用いて、出生低体重、早産、small-for-gestational-age (SGA)

のリスク要因として妊娠中の喫煙及びアルコール摂取との関連を評価した。また、福岡小児健康調査のデータを用いて、出生低体重、早産、SGA と 3 歳児における喘鳴、

喘息、アトピー性皮膚炎、齧蝕有症率との関連を調べた。さらに、大阪母子保健研究のデータを用いて、妊娠中カフェイン摂取と出生低体重、早産、SGA との関連を調べた。

B. 方法

1. 九州・沖縄母子保健研究

(対象者)

九州・沖縄母子保健研究の研究対象候補者は九州及び沖縄在住の妊婦である。2007年4月から2008年3月まで、福岡県内131産科医療機関に九州・沖縄母子保健研究に関するリーフレット、調査説明受諾同意書、返信用封筒から成る一式を可能な限り全ての受診している妊婦に手渡しして頂くよう、お願いした。2007年5月から2008年3月まで、沖縄県内40産科医療機関にも同様のお願いをした。さらに、2007年8月から2008年3月まで、宮崎県、大分県、熊本県、長崎県、鹿児島県、佐賀県内252産科医療機関にも一式の手渡しを依頼した。

調査に興味を持った妊婦は調査説明受諾同意書に氏名と住所、連絡先、電話による連絡希望時間を記入し、福岡大学研究事務局に返送した。研究事務局はその情報に基づき、電話連絡し、調査の詳細な説明をした。最終的に1757名の妊娠5週から39週までの妊婦が調査参加に同意し、妊娠中のベースライン調査を完了した。1757名のうち、1590名

(90.5%)が出生直後の第2回調査に参加した。このうち、多胎児であった母子23組と生まれた子の性別の情報が欠損していた2組を除き、1565組の母子で解析を行った。

九州・沖縄母子保健研究は福岡大学医の倫理審査委員会の承認を得ている。

(測定)

ベースライン調査、第2回調査とも自記式質問調査票を用いて情報を得た。研究事務局スタッフは記入漏れや非論理的な回答について、電話等により確認した。

ベースライン調査では、母親の年齢、居住地域、子数、家族構成、教育歴、就業状況、家庭及び職場での受動喫煙に関する情報を得た。ベースライン調査時の年或いはその前年に就業していた場合、雇用有りとして定義した。また、ベースライン調査では、食事歴法質問調査票(DHQ)を用い、過去1ヶ月間のアルコール摂取量を評価した。ビール、日本酒、焼酎、酎ハイ、ウイスキー、ワインの摂取頻度と12ポーションサイズから1日当たりのアルコール摂取量を算出した。DHQでは、身長と体重に関するデータを得ており、body mass indexを算出した。

第2回調査では、妊娠初期(妊娠15週まで)、妊娠中期(16~27週)、妊娠後期(28週以降)ごとの母親の喫煙状況に関する情報と出生時妊娠週、出生時体重、子の性別に関する情報を得た。

出生時体重2500g未満をLow birth weight (LBW)、出生時37週未満をpreterm birth (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パーセントイル未満をSGAと定義した。

(統計解析)

ベースライン時の母親の年齢、居住地域、子数、家族構成、母親の教育歴、母親の雇用状況、ベースライン調査前1ヶ月間のアルコール摂取、body mass index、出生時妊娠週、子の性別を交絡因子として補正した。

能動喫煙は以下の4カテゴリーに分類した:1)妊娠中を通して非喫煙;2)妊娠初期のみ喫煙;3)妊娠通してではないが、中期或いは後期に喫煙;4)妊娠中を通して喫煙。

多変量ロジスティック回帰分析と共分散分析を用いた。

受動喫煙の解析では、母親が妊娠中に全く喫煙しなかった1427組の母子を対象に解析を行った。

アルコール摂取との関連については、ベースライン時の母親の年齢、居住地域、子数、家族構成、母親の教育歴、母親の雇用状況、body mass index、妊娠中喫煙、出生時妊娠週、子の性別を交絡因子として補正した。

アルコール摂取は以下の3カテゴリーに分類した:1)非摂取;2)1日当たり1g未満;3)1日当たり1g以上。

2. 福岡小児健康調査

(対象者)

研究対象候補者は2006年6月から2007年1月まで福岡市全7区で実施された3歳児健康診査を受診した全ての子供(8269名)である。健康診査会場で、研究スタッフが質問調査票と返信用封筒から成る調査キット一式を保護者に手渡し、8064名が受け取った。最終的に、2109名の保護者が回答済み質問調査票を研究事務局に返送した(参加率:25.5%)。研究スタッフは電話で記入漏れや非合理的な回答を確認した。本研究では、用いる変数に欠損のない2055名(24.9%)を解析対象とした。

福岡小児健康調査は福岡大学医の倫理審査委員会の承認を得ている。

(測定)

質問調査票には、International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)に基づくアレルギー疾患に関する質問を含んだ。「最近12ヶ月の間に、胸がゼイゼイまたはヒューヒューしたことがありますか。」の質問に「はい」と回答した場合、喘鳴有りと定義した。さらに、「今までに喘息になったことがありますか。」の質問にも「はい」と回答した場合、喘息有りと定義した。肘の内側、膝の裏側、足首の前面、おしりの下、首や耳や眼のまわりにかゆみを伴う皮疹を過去1年の間に認めた場合、アトピー性皮膚炎有りと定義した。

母子健康手帳から、歯科健康診査及び出生時体格に関する情報を質問調査票に転記した。処置歯、未処置歯、喪失歯のいずれかを1歯以上有している場合、齲蝕ありと定義した。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パーセントイル未満をSGAと定義した。

(統計解析)

アレルギー疾患との関連については、性別、兄弟数、母乳摂取期間、両親の教育歴、両親のアレルギー疾患既往、妊娠中の母親の喫煙、出生後の家庭での受動喫煙、出生時の妊娠週を交絡因子として補正した。齲蝕との関連では、性別、歯磨き頻度、フッ化物の使用、定期的歯科健診、間食頻度、母乳摂取期間、両親の教育歴、母親の妊娠中の喫煙、家庭での受動喫煙及び出生時の妊娠週を交絡因子として補正した。

3. 大阪母子保健研究

(対象者)

平成 13 年(2001 年)11 月から平成 15 年(2003 年)3 月に大阪府寝屋川市において母子健康手帳交付時に、全ての妊婦さんに調査の参加をお願いし、627 名(全妊婦の 17.2%)の参加を得た。さらに、大阪府下 6 市町の妊婦教室への参加者、4 産科医療機関に通院している妊婦にも調査への参加をお願いし、375 名が受諾した。最終的に 1002 名の妊娠 5 週~39 週までの妊婦が本調査参加に同意し、妊娠中のベースライン調査を完了した。このうち、867 名が生後 4 ヶ月時前後の第 2 回調査に参加した。そして、多胎児であった母子 7 組、出生時体重の情報が欠損していた 2 組を除き、858 組の母子で本解析を行った。

(測定)

ベースライン調査、第 2 回調査ともに自記式質問調査票を用いて、情報を収集した。研究事務局スタッフは、記入漏れや非論理的な回答について、電話等により直接対象者に確認した。

ベースライン時に、母親の年齢、身長、体重、妊娠週数、教育歴、職業、家族構成、葉酸・ビタミン B 群のサプリメントの使用状況に関する情報を得た。また DHQ を用いて過去 1 か月間のカフェインおよび飲料の摂取状況を評価した。妊娠中におけるカフェイン摂取量を推定するために、すでに論文で公表されているカフェインデータを使用した。DHQ に掲載されているカフェインを多く含むであろうと思われる食品ひとつひとつに対し、カフェイン値 (mg/100g 食品) を当てはめた。そして、各食品のカフェイン含有量とその食品の摂取頻度とポーションサイズを乗じ、すべての値を合計し、

各対象者のカフェイン摂取量を算出した。なお、30-69 歳の日本人妊娠女性を対象に実施した妥当性研究において、16 日間食事記録と DHQ から推定したカフェインおよび各飲料の値の相関を調べたところ、カフェインのスピアマン順位相関係数は 0.37、日本茶・中国茶は 0.59、紅茶は 0.52、コーヒーは 0.75、清涼飲料水は 0.28、アルコールは 0.84 であった。

第 2 回調査では、出産歴、妊娠中の喫煙状況、妊娠中の食事の変化、妊娠中の医学的健康所見および子どもの性別、出生時身体計測値に関する情報を得た。そして、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 パーセントイル未満を SGA と定義した。

(統計解析)

カフェイン摂取は、4 分位に分類した。カフェインを多く含む飲料は、以下の 4 カテゴリーに分類した：日本茶・中国茶 0-1 杯/日、2-3 杯/日、4-5 杯/日、6 杯/日以上；コーヒー、紅茶、清涼飲料水 0 杯/日、1 杯/日、2 杯/日、3 杯/日以上。各飲料の 1 杯は、日本茶・中国茶、コーヒー、紅茶は 150 ml、清涼飲料水は 200 ml である。

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検討するために、ロジスティック回帰分析を用いた。この時に、母親の年齢、身長、ベースライン時の妊娠週数、BMI、教育歴、職業、家族構成、出産歴、妊娠中の喫煙状況、妊娠中のアルコール摂取量、エネルギー摂取量、葉酸・ビタミン B 群サプリメント使用の有無、食事の変化、妊娠中の医学的所見、児の性別を交絡要因とし

て補正した。

C. 結果

1. 九州・沖縄母子保健研究

母親の平均年齢は 31.3 歳であった。平均出生時体重は 3006.3 g であった。1565 名のうち、120 名 (7.7%) が LBW、62 名 (4.0%) が PTB、122 名 (7.8%) が SGA であった。

(妊娠中喫煙との関連)

妊娠初期、中期、後期に喫煙をした母親の平均喫煙本数は、それぞれ 10 本、5 本、5 本であった。妊娠中全く喫煙歴の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、統計学的に有意に SGA の子供を持つリスクが高まった (adjusted OR = 2.87; 95% CI: 1.11–6.56)。一方、妊娠初期のみの喫煙では、リスクが 47% 低下したが、統計学的に有意な関連は認めなかった。妊娠通してではないが、中期或いは後期に喫煙では、1.9 倍リスクが高まったものの統計学的に有意ではなかった。その正のトレンドは有意であった (P for linear trend = 0.04)。妊娠中の母親の喫煙状況と PTB のリスクとの関連については、正のトレンドは有意であったものの (P for linear trend = 0.048)、いずれの補正オッズ比も統計学的に有意ではなかった。妊娠中の母親の喫煙状況と LBW との間には有意な関連は認めなかった。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と比較して、補正後 169.6 g 出生時体重が低かった (P for trend = 0.005)。

男女別に解析したところ、妊娠中の母親の喫煙状況と SGA リスクとの有意な正の関連は男児のみで認められた。しかしながら、男

女間の交互作用は統計学的に有意ではなかった。同様に、妊娠中の母親の喫煙状況と出生時体重との有意な負の関連も男児のみで認めた。

家庭或いは職場での妊娠中の受動喫煙は、いずれの出生時アウトカムとも関連を認めなかった。

(妊娠中アルコール摂取との関連)

非摂取に比較して、1 日当たり 1 g 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、補正オッズ比は 2.58 (95% CI: 1.004–5.80) であった。その量・反応関係は P 値が 0.03 と有意であった。妊娠中におけるアルコール摂取と LBW、SGA、出生体重との間に有意な関連を認めなかった。

2. 福岡小児健康調査

13% の子供の母親が妊娠中に喫煙しており、44% で出生後に受動喫煙があった。平均出生時体重は 3016.0 g であり、8.4% が LBW、4.7% が PTB、7.1% が SGA であった。

(アレルギー疾患との関連)

過去 1 年における喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎の有症率はそれぞれ 22.1%、9.0%、17.5% であった。

LBW、PTB、SGA とともに喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎いずれとも関連を認めなかった。

妊娠中の母親の喫煙状況により対象者を 2 群に分けて解析したところ、妊娠中に喫煙していた母親の子供において、PTB と喘息との正の関連が認められた一方 (adjusted OR = 4.71; 95% CI: 0.97–21.39)、妊娠中に喫煙していない母親の子供においては、負の関連が認められ (adjusted OR = 0.64; 95% CI:

0.22-1.49)、その交互作用は統計学的に有意であった ($P=0.04$)。

(齧蝕との関連)

齧蝕有症率は 20.7%、一人平均齧蝕経験歯数は、0.70 であった。およそ 40%の子供達が 1 日 2 回以上の歯磨きをしており、44%の子供達は、定期的な歯科健診を受診していた。41%の子供達が 1 日 2 回以上の間食を摂っていた。母乳摂取期間が 12 ヶ月以上の子供はおよそ 45%であった。13%の子供の母親が妊娠中に喫煙しており、44%で出生後に受動喫煙があった。

PTB は乳歯齧蝕と負の関連を示す傾向を認めた (adjusted prevalence ratio = 0.60; 95% CI: 0.36-1.02, $P=0.06$)。LBW 及び SGA と乳歯齧蝕の間には統計学的に有意な関連を認めなかった。

妊娠中の母親の喫煙状況により対象者を 2 群に分けて解析したところ、PTB と乳歯齧蝕との負の関連は、妊娠中に喫煙していた母親の子供 (adjusted prevalence ratio = 0.84; 95% CI: 0.33-2.15) より、妊娠中に喫煙していない母親の子供 (adjusted prevalence ratio = 0.55; 95% CI: 0.29-1.01) で顕著であったが、その交互作用は統計学的に有意でなかった ($P=0.42$)。

3. 大阪母子保健研究

妊娠中における母親のカフェイン摂取と PTB との間に有意な正の関連が認められた [100 mg カフェイン摂取増に対し、補正オッズ比は 1.28 (95% CI: 1.03, 1.58)、傾向性の P 値は 0.03]。一方、母親のカフェイン摂取と LBW および SGA リスクとの間に関連は認められなかった。続いて、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ところ、日本茶・中国茶と PTB との間に有意な正の関連が認められた [コップ 1 杯増に対し、補正オッズ比は 1.14 (95% CI: 1.00-1.30)、傾向性の P 値は 0.04]。日本茶・中国茶を 1 日あたり 0-1 杯飲む女性に比べて、6 杯以上飲む人は PTB のリスクが約 4 倍も高い傾向が認められた。なお、他の検討した飲料と出生時アウトカムとの関連は認められなかった。

D. 考察

1. 九州・沖縄母子保健研究

ギリシャの出生前コホート研究では、妊娠 12 週での母親の能動喫煙は LBW と SGA のリスクの高まりと有意に関連し、PTB とは関連がなかった。一方、妊娠 12 週までに禁煙した場合、いずれのアウトカムとも関連がなかった¹。ニュージーランドとオーストラリアで実施されたコホート研究では、妊娠 15 週までに禁煙した場合に比べて、15 週に喫煙している場合、PTB と SGA のリスクが有意に高まった²。オランダの Generation R 研究でも受胎後喫煙を持続すると PTB と LBW のリスクが有意に高まり、受胎後禁煙ではそれらアウトカムと関連を認めなかった³。ブラジルの回顧的コホート研究では、妊娠中通しての母親の喫煙は LBW と SGA のリスクの高まりと有意に関連し、妊娠初期の禁煙では有意な関連はなかった⁴。米国の出生前コホート研究でも妊娠中通しての母親の喫煙は SGA のリスクの高まりと有意に関連し、妊娠初期のみの SGA リスクと非喫煙者の SGA リスクは同等であった⁵。本研究の能動喫煙に関する結果はこれら過去の研究結果と部分的に一致する。

ドイツの研究では妊娠中の母親の喫煙による平均出生時体重や SGA リスクへの悪い

影響は男児より女児において大きかった⁶。本研究結果とは一致しなかった。

妊娠中の母親の受動喫煙と出生時アウトカムとの間に関連がなかったという過去の報告が有り、本研究結果と一致した⁷⁻⁹。しかしながら、Generation R 研究では、妊娠25週以降に1日3時間以上の受動喫煙では、有意にLBWのリスクの高まりと関連を認めた³。ニュージーランドの症例対照研究でも、母親の受動喫煙とSGAリスクとの有意な正の関連が報告されている¹⁰。前述のブラジルの研究では、パートナーが妊娠中に喫煙していた場合、SGAのリスクが有意に上昇した⁴。

米国の研究では、妊娠7ヶ月におけるアルコール量0.10 oz以下で定義される少量の摂取がLBWとPTBリスクと有意な正の関連を認めたが、0.10 ozより多く0.25 oz以下の中等量アルコール摂取ではPTBのみと有意な正の関連を認めた¹¹。この結果は我々の結果と部分的に一致する。別の米国の研究では、妊娠中における中等量アルコール摂取はPTBではなく、LBWと子宮内発育不全リスク上昇との間に有意な関連を認めた¹²。カナダの研究では、少量のアルコール摂取とLBW、PTB、SGAとの間に有意な負の関連を認めた¹³。スペインの研究では、妊娠中における1日当たり6g未満のアルコール摂取はLBWのリスク低下と有意な関連を認めた¹⁴。これらの結果は本研究結果と矛盾する。

2. 福岡小児健康調査

米国の子供では、出生時体重、妊娠週、在胎発育と2歳までの喘鳴、喘息との間に関連はなかった¹⁵。デンマークの新兵の研究でも、LBW、PTBと喘息及びアトピー性皮膚炎との間に関連はなかった¹⁶。台湾の13-16歳の子

供では、3000g未満の出生時体重とSGAでは、有意に喘息の有症率が高かった¹⁷。

1928-1952年に生まれたスウェーデンの双子ではLBWと喘息との間に有意な正の関連を認めた¹⁸。スウェーデンの2-11歳では、LBW、PTB、子宮内発育不全と喘息との有意な正の関連を認めた¹⁹。6-19歳のスウェーデン人では、37週未満及び37-38週の妊娠週で、喘息有症率が有意に高まった²⁰。

11-12歳のスウェーデンの子供で、喘息に関し、LBWと妊娠中の母親喫煙との間に強い交互作用を認めた²¹。我々の研究では、妊娠中の母親の喫煙が、PTBと喘息との関連に影響する可能性が示された。

本研究ではPTBは乳歯齲蝕と負に関連する傾向を認めた。これはPTBと小児齲蝕との正の関連を示した米国における3-5歳児を対象とした横断研究の結果とは異なる²²。一方、今回の解析ではLBW及びSGAと齲蝕との間には統計学的に有意な関連を認めなかった。ブラジルの6歳児における横断研究でも、LBWと重度の齲蝕との間に関連はなかった²³。LBWと齲蝕との関連については、4つの研究に基づく2001年のシステマティック・レビューで、LBWは乳歯齲蝕のリスク要因であるというエビデンスは得られていない²⁴。SGAに関しては、米国の2-5歳児を対象とした横断研究で、統計学的に有意でないものの、齲蝕と負の関連を示した²²。

オーストラリアにおける縦断研究では、52ヶ月の小児においてエナメル質形成不全や白斑のようなenamel defectsの有症率が、full-term normal birth weightの子供達より、PTBの子供達で高いことを示した²⁵。このようなenamel defectsは齲蝕のリスクを上昇させそうであるが、これらの2グループ間で齲

蝕の有症率に差はなかった。さらにブラジルの0-3歳児を対象とした横断研究では、一人平均齲蝕経験歯数はPTBよりもむしろ、full term birthの子供達で高かった²⁶。今回の解析で認められたPTBが齲蝕と負に関連する傾向は、PTBの子供達は、full term birthの子供達に比較すると、医療機関によるフォローアップの機会が多く、そのため口腔保健も含め様々な健康関連情報に接する機会が多いことによるのかもしれない。あるいは単に偶然によるものなのかもしれない。

3. 大阪母子保健研究

15のコーホート研究と7つの症例対照研究からなるメタアナリシスでは、母親のカフェイン摂取とPTBとの関連は認められていない²⁷。また最近のメタアナリシスでは、1日あたりのカフェイン摂取が100mg増加するにつれ、LBWは7%（相対危険度は1.07、95%CI: 1.01, 1.12）、SGAは10%（相対危険度は1.10、95%CI: 1.06, 1.14）増加すると推定されている²⁸。しかし、PTBリスクとの関連は見られていない（相対危険度は1.02、95%CI: 1.06, 1.12）。他のメタアナリシスにおいても、同様の推定値が得られている²⁹。これらの結果は、我々の結果とは一致しなかった。その理由として、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。

方法論的な課題として、本研究で使用したDHQには、日本茶・中国茶、コーヒー、紅茶については、それぞれ単一の質問からなり、これらの抽出方法（抽出、缶/ボトル、インスタント）や種類に関する情報が含まれていない。そのため、カフェインレスの飲料の影響を考慮できていない。また、カフェインや各飲料の摂取の評価期間は、過

去1か月間であり、妊娠5週から39週までの広い範囲にわたっているため、出生時アウトカムに対する母親のカフェインの影響の”certain time window”を評価することができない。母親のカフェインの影響は妊娠期間中を通して続くことが先行研究で報告されているように³⁰、妊娠週数によって対象者を前半と後半の2つに分けて同様の解析を行ったが、結果に違いは認められなかった。

E. 結論

1. 九州・沖縄母子保健研究

本邦で初めて妊娠中を通じた喫煙がSGAのリスクを高め、出生時体重減少と関連する一方、妊娠初期のみの喫煙はいずれのアウトカムとも関連がなかったことを示した。

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。

2. 福岡小児健康調査

本邦で初めて出生時体格と3歳児におけるアレルギー疾患有症率との間に関連がなかったことを示した。しかしながら、喘息に関し、PTBと妊娠中の母親の喫煙との間に有意な交互作用を検出した。

本邦で初めて出生時体格と3歳児における乳歯齲蝕有症率との関連を調べた。今回の解析では、出生時体格（LBW、PTB、SGA）と3歳児における齲蝕有症率との間に、統計学的に有意な関連は認めなかったが、PTBは齲蝕と負に関連する傾向を認めた。

3. 大阪母子保健研究

本邦で初めて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を示した。

文献

1. Vardavas CI, Chatzi L, Patelarou E, Plana E, Sarri K, Kafatos A, Koutis AD, Kogevinas M: **Smoking and smoking cessation during early pregnancy and its effect on adverse pregnancy outcomes and fetal growth.** *Eur J Pediatr* 2010, **169**: 741-748.
2. McCowan LM, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, Moss-Morris R, North RA, SCOPE consortium: **Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study.** *BMJ* 2009, **338**: b1081.
3. Jaddoe VW, Troe EJ, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Witteman JC: **Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risks of low birthweight and preterm birth: the Generation R Study.** *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008, **22**: 162-171.
4. Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Halpern R, Barros FC: **Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking.** *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997, **11**: 140-151.
5. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP: **Low birthweight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking.** *Am J Public Health* 1994, **84**: 1127-1131.
6. Voigt M, Hermanussen M, Wittwer-Backofen U, Fusch C, Hesse V: **Sex-specific differences in birth weight due to maternal smoking during pregnancy.** *Eur J Pediatr* 2006, **165**: 757-761.
7. Steyn K, de Wet T, Saloojee Y, Nel H, Yach D: **The influence of maternal cigarette smoking, snuff use and passive smoking on pregnancy outcomes: the Birth To Ten Study.** *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006, **20**: 90-99.
8. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH: **Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight.** *Epidemiology* 2000, **11**: 427-433.
9. Fortier I, Marcoux S, Brisson J: **Passive smoking during pregnancy and the risk of delivering a small-for-gestational-age infant.** *Am J Epidemiol* 1994, **139**: 294-301.
10. Mitchell EA, Thompson JM, Robinson E, Wild CJ, Becroft DM, Clark PM, Glavish N, Pattison NS, Pryor JE: **Smoking, nicotine and tar and risk of small for gestational age babies.** *Acta Paediatr* 2002, **91**: 323-328.
11. Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF: **Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery.** *Ann Epidemiol* 1997, **7**: 498-508.
12. Windham GC, Fenster L, Hopkins B, Swan SH: **The association of moderate maternal and paternal alcohol consumption with birthweight and gestational age.** *Epidemiology* 1995, **6**: 591-597.
13. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M: **Cigarette, alcohol, and coffee consumption and prematurity.** *Am J Public Health* 1992; **82**: 87-90.
14. Mariscal M, Palma S, Llorca J, Pérez-Iglesias R, Pardo-Crespo R, Delgado-Rodríguez M: **Pattern of alcohol consumption during pregnancy and risk for low birth weight.** *Ann Epidemiol* 2006; **16**: 432-438.
15. Taveras EM, Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Oken E, Gold DR, Weiss ST, Gillman MW. Association of birth weight with asthma-related outcomes at age 2 years. *Pediatr Pulmonol* 2006; **41**: 643-8.
16. Steffensen FH, Sørensen HT, Gillman MW, Rothman KJ, Sabroe S, Fischer P, Olsen J. Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. *Epidemiology* 2000; **11**: 185-8.

17. Wang WH, Chen PC, Hsieh WS, Lee YL. Joint effects of birth outcomes and childhood body mass index on respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2012; 39: 1213-9.
 18. Villamor E, Iliadou A, Cnattingius S. Is the association between low birth weight and asthma independent of genetic and shared environmental factors? *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1337-43.
 19. Källén B, Finnström O, Nygren K, Otterblad Olausson P. Association between preterm birth and intrauterine growth retardation and child asthma. *Eur Respir J* 2013; 41: 671-6.
 20. Vogt H, Lindström K, Bråbäck L, Hjern A. Preterm birth and inhaled corticosteroid use in 6- to 19-year-olds: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2011; 127: 1052-9.
 21. Bjerg A, Hedman L, Perzanowski M, Lundbäck B, Rönmark E. A strong synergism of low birth weight and prenatal smoking on asthma in schoolchildren. *Pediatrics* 2011; 127: e905-12.
 22. Saraiva MC, Bettiol H, Barbieri MA, Silva AA: Are intrauterine growth restriction and preterm birth associated with dental caries? *Community Dent Oral Epidemiol* 2007, 35:364-376.
 23. Peres MA, de Oliveira Latorre Mdo R, Sheiham A, Peres KG, Barros FC, Hernandez PG, Maas AM, Romano AR, Victora CG: Social and biological early life influences on severity of dental caries in children aged 6 years. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005, 33:53-63.
 24. Burt BA, Pai S: Does low birthweight increase the risk of caries? A systematic review. *J Dent Educ* 2001, 65:1024-1027.
 25. Lai PY, Seow WK, Tudehope DI, Rogers Y: Enamel hypoplasia and dental caries in very-low birthweight children: a case-controlled, longitudinal study. *Pediatr Dent* 1997, 19:42-49.
 26. Gravina DB, Cruvinel VR, Azevedo TD, de Toledo OA, Bezerra AC: Prevalence of dental caries in children born prematurely or at full term. *Braz Oral Res* 2006, 20:353-357.
 27. Maslova E, Bhattacharya S, Lin SW, et al. (2010) Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 92, 1120-1132.
 28. Greenwood DC, Thatcher NJ, Ye J, et al. (2014) Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* (in press).
 29. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, et al. (2014) Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Med* 12, 174.
 30. Bakker R, Steegers EA, Obradov A, et al. (2010) Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* 91, 1691-1698.
- F. 健康危機情報
なし
- G. 研究発表
1. 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.
 2. 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.
 3. 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.
 4. 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.

5. 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)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者 頼藤 貴志 (岡山大学大学院環境生命科学研究科)

研究要旨

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。

A. 研究目的

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取得し解析を行った。大きな目的としては、早産児や低出生体重児の増加に寄与する要因の検討と早産児のその後の健康・発達に関する予後の検討を行うことである。その他、当該目的に付随した仮説として、妊娠中や出生後の児の環境とその後の児の健康・発達に関する様々な研究に関し、両データベースを用いた検証を行った。

B. 方法

まず、周産期データベースにおいては、1997年から2012年の間に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新生児を対象とした。合計、24,908件の母児ペアのデータベースが出来上がった。当該周産期データベースは、母体の基礎的情報(年齢、基礎疾患など)、母体の妊娠・分娩情報、その母体より出生した児の体格・NICU入院歴などを継続的に記録しているものである。

本研究期間中は、当該周産期データベースを用い、下記の仮説を掲げ、検証を行った。仮説①については後に詳述する。

①早産児や低出生体重児の増加の原因の検討(平成24年度)

- ②妊娠中体重増加と出生児の状態評価の検討（平成 24 年度）
- ③大気汚染と妊娠異常の関連の検討（平成 25 年度）
- ④社会的要因と母体年齢の早産・低出生体重児に与える影響の検討（平成 25 年度）
- ⑤母体身長と低出生体重児の関連の検討（平成 25 年度）
- ⑥妊娠中の両親の喫煙と出生児のアウトカムの関連の検討（平成 26 年度）

次に、出生後のデータベースとして、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取得し、解析を行った。当該調査は、2001 年 1 月 10 日～17 日、7 月 10 日～17 日に国内で出生した児を対象とし、縦断的に追跡を行ったものである。

本研究期間中は、当該データベースを用い、下記仮説を掲げ、検証を行った。仮説②については後に詳述する。

- ①出生児の身長とその後の健康状態の関連（平成 25 年度）
- ②出生時の週数とその後の疾病・発達の関連（平成 25 年度）
- ③母乳育児と肥満の関連（平成 25 年度）
- ④母乳育児と行動発達の関連（平成 25 年度）
- ⑤母乳育児と喘息による入院の関連（平成 26 年度）
- ⑥睡眠と行動発達の関連（平成 26 年度）
- ⑦大気汚染と満期低出生体重児の関連（平成 26 年度）

【聖隷浜松病院総合周産期母子医療センターデータベース】

最近の早産児や低出生体重児が増加し

ている背景を受け、早産児や低出生体重児の増加の原因の検討を行った。

対象児を単胎の出生児に絞り、1997 年から 2010 年の間の、早産児（週数別、自発又は医療的介入の別）と低出生体重児（全体と満期のみ）の経年変化を評価した。次に、期間を 4 つに分け（1997-2000、2001-2003、2004-2006、2007-2010）、4 つの区間の間での属性と早産児・低出生体重児の割合を比較した。

その後、1997-2000 年の期間をリファレンスとし、それぞれの期間で早産児・低出生体重児がどれくらい増えているのかの指標としてオッズ比を推定した。その際、母体要因（年齢、経産回数、妊娠時 BMI、喫煙、職種、妊娠中の体重増加、飲酒）、産科的介入（帝王切開、誘発）、父親の喫煙といった変数がどれだけ上記オッズ比を動かすかを評価した。

更に、新生児のアウトカム（アプガースコア、血液ガス、NICU 入院）を上記 4 区間で比較した。比較の際には、全対象児だけでなく、早産児の種類別、低出生体重児のみなどでの評価も行った。

【21 世紀出生児縦断調査データ】

早産児の増加を受け、早産児として出生してくる児のその後の健康や発達が懸念されている (Boyle et al., 2012)。実際、早産児の割合が全世界的に近年増加しており、特に moderate preterm と呼ばれる 32～36 週の満期に近い早産の割合が日本および諸外国で増えている (Howson et al., 2012)。これまで満期に近い早産児は、健康及び発達に大きな影響がないと考えられておりあまり研究はされていなかった

た (Saigal et al., 2008)。その為、出生時週数と 2 歳半までの入院、2 歳半および 5 歳半時点での発達との関連を評価した。解析の際は、新生児の要因 (性別、単多胎の別)、家族の要因 (母親の年齢、喫煙状態、両親の教育歴) を調整した。また、公衆衛生学的なインパクトの大きさを示す指標である人口寄与危険度割合も推定した。

C. 結果

【聖隷浜松病院総合周産期母子医療センターデータベース】

当該データベースでも、早産児と低出生体重児、特に医療的介入による早産児が、2004-2006 年をピークに増加していた (表 1)。一方、満期の低出生体重児や自発的な早産児はあまり変化していなかった。すべての週数において早産児は増加していたが、特に 34-36 週の早産児の増加が絶対数として著しかった。

研究期間中、母親の平均年齢は上昇し、35 歳以上の割合が 11.6% (1997-2000 年) から 23.0% (2007-2010 年) と増加していた。更に、妊娠前の BMI25 以上の母親の割合も、妊娠中体重増加 10kg 以上の母親の割合も増加していた。両親の喫煙割合は減少していたが、母親の喫煙歴がある割合は増加していた。産科的介入に関しては、不妊治療を受ける人、帝王切開を受ける人の割合が増加していた。

1997-2000 年と比較して、早産児は 2004-2006 年にはオッズ比で 1.37 (95%信頼区間: 1.20-1.56)、2007-2010 年には 1.20 (同: 1.06-1.35) と増加していた (表 2)。年齢、妊娠時の BMI、喫煙、職種、

飲酒なども幾分か増加を説明していたが、産科的介入、特に帝王切開を調整した時が、最もオッズ比が小さくなっていた。つまり、区間での早産児の割合の増加に寄与していた。同様な傾向は低出生体重児でも認められ、帝王切開が区間での割合の増加を最も説明していた。

出生時の新生児のアウトカム (アプガースコア、血液ガス、NICU 入院) に関しては、どの指標も悪化しておらず、その傾向は医療的介入による早産児でも認められた (表 3)。逆にアプガースコアや NICU の入院の割合は改善していた。

例えば、NICU の入院に関して、様々な変数を調整した後でも、1997-2000 年の期間に比べ、2007-2010 年の期間は、オッズ比にして全対象児 0.84 (95%信頼区間: 0.75-0.95)、医療的介入による早産児 0.44 (同: 0.29-0.68)、28-33 週の早産児 0.14 (同: 0.04-0.50) と改善していた。

医療的介入の早産児から陣痛を感じた対象者を除いても、また違う区間の区切り方を行ってみても、結果に大きな変化は認められなかった。

【21 世紀出生児縦断調査データ】

Moderate preterm と呼ばれる 32~36 週の満期に近い早産児に着目して検討したところ、32 週未満で生まれた子どもよりも入院のリスクは低かったものの、満期で生まれた子どもよりはリスクが高くなっていた (表 4)。例えば、6 か月から 2 歳半の入院に関しては、39-41 週をリファレンスとすると、23-31 週出生でオッズ比は 3.6 (95%信頼区間: 2.3-5.4)、32-36 週出生で 1.4 (95%信頼区間: 1.1-1.8)、37-38

週出生で1.2 (95%信頼区間: 1.0-1.3)となっていた。人口寄与危険度割合でも、32週未満の早産児より大きくなっていた。

2歳半および5歳半時点での発達に関しても同様の傾向が見られた。2歳半での発達の結果を表5に示す。同じように、39-41週に比べリスクは23-31週で最も高かったが、32-36週でも上昇しており、人口寄与危険度割合では、23-31週より32-36週の方が大きい傾向がみられた。

D. 考察

研究期間中、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取得し、最近懸念されている、早産児や低出生体重児の増加の原因の検討と、早産児のその後の予後について検討を主に行った。その他、それに付随する、妊娠中や出生後の児の環境とその後の児の健康・発達に関する様々な研究に関し、両データベースを用い検証を行った。

結果として、当該周産期データベースにおいても、早産児や低出生体重児、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、自発的早産児より、医療的介入の早産児の方の増加が大きかった。この知見は、海外の研究とも一致していた (Joseph et al., 1998; Kramer et al., 1998)。更に、医療的・産科的介入の中でも、帝王切開による増加がみられ、これは実際、国内での病院・診療所ともに帝王切開率が上昇していることとも一致している (医療施設調査)。

今回の研究では、早産児や低出生体重児が増加する中、満期の低出生体重児はあま

り増加していなかった。このことは、最近観測されている低出生体重児の増加は、早期の出生(早産)によるものと説明される。

妊娠前の痩せや妊娠中の少ない体重増加が低出生体重児のリスクファクターであるため、最近の低出生体重児の増加には女性の痩せや妊娠中の不十分な体重増加が寄与していると考えられているが、当該データベースでは逆に BMI25 以上の女性が増え、妊娠中の体重増加も十分確保できており、これらの要因が増加を説明してはいなかった。本当に痩せや妊娠中の少ない体重増加が、早産や低出生体重児の増加に寄与しているのかの判断は長期的な視点での検討が必要であると思われる。

当該周産期データベースでは、早産児や低出生体重児の増加にも関わらず、新生児の短期的アウトカム(アプガースコアや血液ガスなど)は悪化していなかった。過去の海外の研究でも、産科的介入が周産期・新生児死亡率の改善に寄与しているという報告もあり、今回の結果はこれら過去の研究結果を支持するものとなる。つまり、産科医が適切な時に介入していることが、NICUの発達とともに、日本の新生児・乳児死亡率の改善に寄与していることが考えられる。しかしながら、これはあくまでも短期的なアウトカムに関したものであり、長期的な早産児の予後に関する評価が必要になると思われる。実際、海外では、Moderate preterm と呼ばれる32~36週の満期に近い早産児の将来的な予後は満期の児に比べて悪いことが報告されている。

その為、次に、21世紀出生児調査データを利用し、出生時の週数とその後の疾病・発達の関連を検討した。上述したように、最近早産児、中でも moderate preterm と言われる32~36週の早産児が世界的に

増加している。今回の知見では、**moderate preterm** でも健康・発達に影響が見られており、人口寄与危険度割合で表される公衆衛生へのインパクトの大きさでは32週未満の早産児より大きかった。これは海外の研究とも一致している。今後、**moderate preterm** 児の増加には注意すべきであると考えられる。

今回周産期データベースを利用した研究で示された医療的介入が早産児や低出生体重児を増加されているという知見は、総合周産期母子医療センターでの知見であり、一般人口と比べて、元々早産や低出生体重児が多い集団である。その為、今回の知見が一般集団に外挿できるかという問題はあるが、海外の一般集団で行われた知見と同じ結果を示しており妥当な結果ではないかと思われる。

また、早産の予後を見た研究では、児が医療的介入で出生したのかの情報はなく、今後医療的介入によって生まれた児や早産児の将来的予後の追跡が必要になるとと思われる。

周産期データベース、21世紀出生児縦断調査を用いたその他の仮説に関する記載は、各年度の報告書に詳述してある。

E. 結論

周産期・出生後データベースを利用し、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、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。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 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
2. 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
3. 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

4. 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
 5. 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
 6. 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)
 7. 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
 8. 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
 9. Takashi Yorifuji, Saori Kashima, Hiroyuki Doi. Outdoor Air Pollution and Term Low Birth Weight in Japan. *Environment International* 2015; 74: 106-111
 10. Michiyo Yamakawa, Takashi Yorifuji, Tsuguhiko Kato, Yoshitada Yamauchi, Hiroyuki Doi. Breastfeeding and Hospitalization for Asthma in Early Childhood: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan. *Public Health Nutrition* (published online)
 11. 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)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1. 両親と出生児の属性

	1997-2000 (n=5,515)	2001-2003 (n=3,927)	2004-2006 (n=4,025)	2007-2010 (n=5,754)
出生児アウトカム (%)				
早産児 (37週未満)	501 (9.1)	412 (10.5)	484 (12.0)	614 (10.7)
34 - 36 週	309 (5.6)	256 (6.5)	272 (6.8)	367 (6.4)
28 - 33 週	148 (2.7)	124 (3.2)	140 (3.5)	181 (3.1)
22 - 27 週	44 (0.8)	32 (0.8)	72 (1.8)	66 (1.1)
医療的介入による早産児	309 (5.6)	256 (6.5)	335 (8.3)	398 (6.9)
自発的な早産児	184 (3.3)	150 (3.8)	141 (3.5)	212 (3.7)
低出生体重児	774 (14.0)	601 (15.3)	691 (17.2)	908 (15.8)
満期低出生体重児	399 (7.2)	292 (7.4)	305 (7.6)	417 (7.2)
性別、女児 (%)	2607 (47.3)	1903 (48.5)	1909 (47.4)	2831 (49.2)
両親の変数				
母親の年齢、平均(歳) (標準偏差)	29.6 (4.4)	30 (4.7)	30.5 (4.7)	31.2 (4.9)
<25 (%)	748 (13.6)	514 (13.1)	486 (12.1)	616 (10.7)
25-35 (%)	4128 (74.9)	2870 (73.1)	2863 (71.1)	3815 (66.3)
>=35 (%)	637 (11.6)	541 (13.8)	676 (16.8)	1323 (23.0)
妊娠時BMI、平均(標準偏差)	20.6 (2.8)	20.6 (3.0)	20.8 (3.2)	20.9 (3.3)
<=18.5 (%)	1112 (20.2)	809 (20.7)	836 (20.9)	1165 (20.3)
18.5-25 (%)	4021 (73.1)	2820 (72.0)	2829 (70.7)	4056 (70.6)
>=25 (%)	371 (6.7)	287 (7.3)	334 (8.4)	524 (9.1)
妊娠中体重増加、平均(kg) (標準偏差)	8.8 (4.0)	8.8 (4.1)	9.2 (4.3)	9.6 (4.1)
<5 (%)	700 (14.2)	538 (15.4)	543 (14.4)	573 (10.3)
5-10 (%)	2352 (47.6)	1598 (45.8)	1574 (41.7)	2361 (42.5)
10-15 (%)	1632 (33.0)	1140 (32.7)	1380 (36.6)	2141 (38.5)
>=15 (%)	260 (5.3)	212 (6.1)	278 (7.4)	481 (8.7)
母親の職業 (%)				
専門的職業	408 (7.5)	337 (8.7)	325 (8.4)	505 (10.1)
会社員	1175 (21.6)	905 (23.4)	1005 (26.0)	1548 (31.1)
自営業	65 (1.2)	46 (1.2)	39 (1.0)	45 (0.9)
パート	155 (2.9)	177 (4.6)	136 (3.5)	213 (4.3)
主婦	3627 (66.8)	2407 (62.2)	2362 (61.1)	2670 (53.6)
母親の飲酒習慣 (%)	384 (7.1)	215 (5.6)	143 (3.6)	129 (2.3)
母親の喫煙習慣 (%)				
吸わない	5210 (95.8)	3648 (94.4)	3747 (94.5)	5428 (94.7)
喫煙歴あり	54 (1.0)	75 (1.9)	98 (2.5)	154 (2.7)
喫煙者	176 (3.2)	142 (3.7)	122 (3.1)	147 (2.6)
不妊治療	597 (10.8)	391 (10)	520 (12.9)	884 (15.4)
帝王切開	1253 (22.7)	999 (25.4)	1170 (29.1)	1648 (28.6)
誘発	1637 (30.9)	1020 (27.4)	927 (23.7)	1386 (24.7)
分娩数 (%)				
第一子	3023 (54.8)	2233 (56.9)	2280 (56.6)	3165 (55.1)
第二子	1911 (34.7)	1282 (32.6)	1372 (34.1)	1924 (33.5)
三子以上	581 (10.5)	412 (10.5)	373 (9.3)	651 (11.3)
父親の喫煙 (%)	2696 (51.4)	1784 (48.2)	1656 (42.8)	1960 (35.6)

表2. 早産児と低出生体重児の区間オッズ比と95%信頼区間

	1997-2000	2001-2003	2004-2006	2007-2010
早産児				
素モデル	1	1.17 (1.02,1.35)	1.37 (1.20,1.56)	1.20 (1.06,1.35)
年齢を調整	1	1.17 (1.02,1.35)	1.36 (1.19,1.55)	1.18 (1.04,1.34)
分娩数を調整	1	1.17 (1.02,1.35)	1.37 (1.20,1.57)	1.19 (1.06,1.35)
BMIを調整	1	1.17 (1.02,1.34)	1.33 (1.17,1.52)	1.19 (1.05,1.35)
母親の喫煙を調整	1	1.16 (1.01,1.33)	1.34 (1.17,1.53)	1.19 (1.05,1.35)
母親の職業を調整	1	1.17 (1.02,1.34)	1.34 (1.17,1.53)	1.23 (1.08,1.40)
妊娠中の体重増加を調整	1	1.26 (1.08,1.47)	1.53 (1.32,1.77)	1.52 (1.32,1.74)
飲酒を調整	1	1.17 (1.02,1.34)	1.35 (1.18,1.55)	1.19 (1.05,1.35)
不妊治療を調整	1	1.16 (1.01,1.34)	1.36 (1.19,1.55)	1.19 (1.05,1.35)
帝王切開を調整	1	1.13 (0.98,1.30)	1.24 (1.09,1.43)	1.09 (0.96,1.24)
誘発を調整	1	1.16 (1.01,1.34)	1.33 (1.16,1.52)	1.17 (1.03,1.33)
父親の喫煙を調整	1	1.21 (1.04,1.39)	1.43 (1.25,1.64)	1.25 (1.10,1.42)
低出生体重児				
素モデル	1	1.11 (0.99,1.24)	1.27 (1.14,1.42)	1.15 (1.03,1.27)
年齢を調整	1	1.11 (0.99,1.24)	1.27 (1.13,1.42)	1.14 (1.03,1.27)
分娩数を調整	1	1.10 (0.98,1.24)	1.27 (1.14,1.42)	1.15 (1.03,1.27)
BMIを調整	1	1.10 (0.98,1.24)	1.25 (1.12,1.40)	1.15 (1.03,1.27)
母親の喫煙を調整	1	1.10 (0.98,1.23)	1.24 (1.11,1.39)	1.14 (1.03,1.27)
母親の職業を調整	1	1.11 (0.99,1.24)	1.24 (1.11,1.39)	1.16 (1.04,1.29)
妊娠中の体重増加を調整	1	1.21 (1.07,1.38)	1.42 (1.25,1.60)	1.40 (1.25,1.57)
飲酒を調整	1	1.11 (0.98,1.24)	1.25 (1.11,1.40)	1.14 (1.02,1.26)
不妊治療を調整	1	1.10 (0.98,1.24)	1.26 (1.13,1.41)	1.15 (1.04,1.28)
帝王切開を調整	1	1.07 (0.95,1.20)	1.17 (1.04,1.31)	1.06 (0.95,1.18)
誘発を調整	1	1.09 (0.96,1.22)	1.23 (1.10,1.38)	1.11 (1.00,1.24)
父親の喫煙を調整	1	1.15 (1.02,1.29)	1.3 (1.16,1.46)	1.19 (1.07,1.33)