

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

Table 3 Distribution of maternal MEHP and cord blood BPA levels by maternal characteristics.

Characteristics	MEHP (ng/ml) N=335	p value	BPA (ng/ml) N=285	p value
	GM		GM	
Age (years) $\leq$ 24	11.21	0.823	0.051	0.714
25-29	11.20		0.047	
30-34	10.52		0.046	
$\geq$ 35	10.84		0.046	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) < 18.5	11.44	0.819	0.048	0.123
18.5-24.9	10.88		0.046	
25.0-29.9	9.70		0.063	
$\geq$ 30	10.76		0.063	
Parity 0	10.68	0.444	0.047	0.684
$\geq$ 1	11.17		0.047	
Education (years) $\leq$ 12	10.94	0.885	0.046	0.967
$\geq$ 13	10.84		0.048	
Family income (yen) < 5M	10.62	0.190	0.048	0.586
$\geq$ 5M	11.42		0.046	
Smoking never/quit before pregnancy	10.94	0.802	0.046	0.794
quit after finding pregnancy	10.80		0.048	
current smoker	10.81		0.048	

p values were obtained from Mann-Whitney's U test or Kruskal-Wallis test.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
 分担研究報告書

Table 4 Association between maternal MEHP and cord blood BPA levels and fetal adipokines.

	All			Boys			Girls		
	N	$\beta$	95% CI	N	$\beta$	95% CI	N	$\beta$	95 % CI
<b>MEHP</b>									
<b>Total adiponectin (<math>\mu\text{g/ml}</math>)<sup>a)</sup></b>	187	0.02	-0.04, 0.09	91	0.12	0.03, 0.21**	96	-0.04	-0.13, 0.06
<b>HMW adiponectin (<math>\mu\text{g/ml}</math>)<sup>a)</sup></b>	187	0.04	-0.05, 0.12	91	0.15	0.03, 0.27**	96	-0.03	-0.15, 0.09
<b>Leptin (ng/ml)<sup>b)</sup></b>	181	-0.13	-0.27, 0.01†	89	0.08	-0.12, 0.28	92	-0.29	-0.49, -0.10**
<b>BPA</b>									
<b>Total adiponectin (<math>\mu\text{g/ml}</math>)<sup>a)</sup></b>	251	0.03	-0.03, 0.09	118	0.04	-0.05, 0.13	133	0.03	-0.05, 0.10
<b>HMW adiponectin (<math>\mu\text{g/ml}</math>)<sup>a)</sup></b>	251	0.04	-0.04, 0.11	118	0.04	-0.08, 0.16	133	0.04	-0.06, 0.13
<b>Leptin (ng/ml)<sup>b)</sup></b>	245	0.07	-0.05, 0.19	117	0.05	-0.12, 0.21	128	0.09	-0.09, 0.27

<sup>a)</sup> Adjusted for child sex and maternal BMI

<sup>b)</sup> Adjusted for child sex, maternal BMI and gestational age

†  $p < 0.10$ , \*\*  $p < 0.01$

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

Table 5 Association between maternal MEHP levels, cord blood BPA levels and birth weight.

	All			Boys			Girls		
	N	$\beta^a$	95%CI	N	$\beta^b$	95%CI	N	$\beta^b$	95%CI
<b>MEHP</b>	335			161			174		
<b>Weight (g)</b>		-36.5	-162.4, 89.4		33.5	-169.5, 236.5		-81.2	-243.0, 80.5
<b>Ponderal Index (kg/m<sup>3</sup>)</b>		-0.57	-2.10, 0.96		-0.08	-3.21, 3.06		-0.85	-2.03, 0.33
<b>BPA</b>	285			127			158		
<b>Weight (g)</b>		54.1	-69.5, 177.7		63.4	-116.4, 243.2		46.8	-126.5, 220.2
<b>Ponderal Index (kg/m<sup>3</sup>)</b>		0.44	-0.47, 1.36		1.10	-0.26, 2.45		-0.04	-1.29, 1.21

<sup>a)</sup> Adjusted for child sex, parental BMIs and gestational age.

<sup>b)</sup> Adjusted for parental BMI and gestational age.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

Table S1 Distribution of adipokines and birth weight by maternal characteristics.

	<b>Total adiponectin (µg/ml)</b>	<b>HMW adiponectin (µg/ml)</b>	<b>Leptin (ng/ml)</b>	<b>Birth weight (g)</b>
<b>Maternal characteristics</b>	<b>median</b>	<b>median</b>	<b>median</b>	<b>mean (SD)</b>
Age (years) ≤ 24	18.7	12.2	8.2	3068 (367)
25-29	18.8	12.6	5.5	3077 (375)
30-34	20.3	13.4	6.3	3068 (376)
≥ 35	16.9	11.0	5.4	3039 (375)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) < 18.5	18.2†	11.4†	4.3*	2951 (371)*
18.5-24.9	18.8	12.6	6.0	3083 (371)
25.0-29.9	20.4	12.4	7.0	3059 (435)
≥ 30	22.9	16.1	8.6	3163 (160)
Education (years) ≤ 12	19.7	12.8	6.1	3044 (376)
≥ 13	18.6	12.4	5.7	3079 (372)
Family income (yen) < 5M	19.5	12.8	5.8	3076 (368)
≥ 5M	18.3	11.9	6.0	3042 (386)
Smoking never/quit before pregnancy	19.0	12.7	5.8	3062 (378)
quit after finding pregnancy	18.4	12.0	5.9	3097 (392)
current smoker	19.7	12.8	6.0	3022 (331)

p values were obtained from Mann-Whitney's U test or Kruskal-Wallis test.

\* P < 0.05, † p < 0.10

## 胎児期における喫煙曝露と学童期の注意欠陥/多動性障害(ADHD)傾向との関連

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特別招へい教授  
研究分担者 池野多美子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任講師

### 研究要旨

本研究は、胎児期における喫煙曝露と学童期における児の ADHD 傾向の関連を検討したものである。本研究では、母親、および、父親の喫煙に由来する胎児の喫煙曝露を、妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期という複数の曝露時期別に評価することで、各時期における喫煙曝露が 8 歳時の児の ADHD 傾向に与える影響を検討した。加えて、母親の禁煙行動と児の ADHD 傾向との関連も検討した。ADHD 傾向群であるか否かを従属変数としたロジスティック回帰分析の結果、妊娠前の母親の喫煙は、喫煙しない場合と比較して ADHD 傾向に有意な影響を与えなかった。一方で、妊娠初期(OR=1.769, 95%CI: 1.25-2.502)、妊娠中期 (OR=1.56, 95%CI: 1.105-2.204)、妊娠後期 (OR=1.577, 95%CI: 1.099-2.265) における喫煙は、喫煙しない場合と比較して有意にリスクを上昇させた。また、妊婦の禁煙行動と児の ADHD 傾向との関連について、妊娠初期で禁煙を行った母親は、有意に ADHD のリスクを下げることを示唆された (OR=0.565, 95%CI: 0.354-0.902)。一方で、父親の喫煙の影響は、どの曝露時期においても観察されなかった。

### 研究協力者

西原 進吉, 山崎圭子, 宮下ちひろ  
(北海道大学環境健康科学研究教育センター)

### A. 研究目的

注意欠如多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD) は、年齢あるいは発達に釣り合わない注意力、及び/又は衝動性、多動性を特徴とする行動の障害で、社会的な活動や学業の機能に支障をきたすものと定義されている。発症機序は依然として不明であるが、近年、発症に関わる原因の一つとして、胎児期における喫煙曝露が挙げられている。

胎児期における喫煙曝露と ADHD の関連については、比較的多くの研究が行われており、およそ、胎児期曝露によるリスク

の上昇を示している (Braun, Kahn, Froehlich, Auinger, & Lanphear, 2006; D'Onofrio et al., 2008; Gatzke-Kopp & Beauchaine, 2007; Han et al., 2015; Keyes, Davey Smith, & Susser, 2014; Kotimaa et al., 2003; Obel et al., 2009; Rodriguez & Bohlin, 2005; Zhu et al., 2014)。しかし、これらの先行研究では、妊娠期間中のどの時期での喫煙曝露が ADHD リスクに影響を与えるのかという問題がほとんど検討されておらず、明らかではない。

精神発達に関わる中枢神経系の形成は、妊娠 5 週頃から開始されることが知られており、喫煙曝露と ADHD の関係をより詳細に明らかにするためには、喫煙曝露に対し感受性の高い時期を特定することが重要である。喫煙曝露に対して感受性の高い時期を特定することは、その時期までに

禁煙を行うことが、ADHD の予防において有効であるということを示すこととなり、禁煙行動の奨励につながるはずである。このような知見の存在は厚生労働行政において重要であろうと思われるが、少なくとも ADHD との関連を検討した先行研究でこのような研究は存在しない。

そこで、本研究では、妊娠前と、妊娠中の複数の時期（妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期）での喫煙曝露評価を行い、各時期における喫煙曝露が学童期の子ども（8歳時）の ADHD 傾向と関連するか否かを検討する。加えて、禁煙行動の奨励につながるような知見を提供するために、妊婦が禁煙行動を行った時期と学童期子どもの ADHD 傾向との関連も検討する。

## B. 研究方法

本研究には、「環境と子どもの健康に関する北海道研究（北海道スタディ）」における大規模コーホートのデータが用いられた。北海道スタディ大規模コーホートは、2003 年から始まり、現在も進行中の出生前向きコーホートである。北海道スタディ大規模コーホートは、妊娠初期（13 週まで）に参加登録が行われ、20926 名の妊婦が参加している。

本研究のデータは、2003 年 4 月から 2007 年 3 月までに生まれ、2015 年 4 月の段階で 8 歳を迎えた児で、ダウン症である児 14 名を除外し、8 歳まで追跡可能であった母児 6220 名のうち、8 歳質問票が回収可能であった母児 3258 名が調査対象となった(Figure 1)。

ADHD に関する評価は、児が 8 歳になった段階で送付される質問票内の情報に基づいて実施された。送付された質問票は、児の保護者が回答するものであり、その中で、ADHD-RS 得点によるカットオフ (DuPaul et al., 1998) , および、医師による ADHD 診断の有無に関する情報を組み合わせて用いられた。具体的には、

ADHD-RS 得点から、ADHD に分類される児、もしくは、ADHD に関する診断がある児を、ADHD 傾向群、そうでない児を健常群と定義した。

本研究において、喫煙曝露の評価が、複数の時点において実施された。「妊娠前」と「妊娠初期」の喫煙曝露評価に関しては、妊娠 13 週目までに回収された調査票から、「父母の喫煙有無」、「父母の一日あたり喫煙本数」、および、「母親の禁煙週」の情報が用いられた。また、産後 4 ヶ月のタイミングで送付される質問票においても、妊娠中の父母の喫煙ステータス情報を収集しており、その中に収録されている、「妊娠中に禁煙をした週」の情報から、「妊娠中期」、「妊娠後期」の喫煙状況を後ろ向きに推定することで曝露評価を行った。加えて、北海道スタディ大規模コーホートでは、妊娠後期に母体血を採取しており、本研究では、母体血中のコチニン濃度を測定し、Sasaki ら(2012)の分類に基づいて、非喫煙 (0.21ng/ml 未満)、受動喫煙 (0.21ng/ml 以上、11.49ng/ml 未満)、能動喫煙 (11.49ng/ml 以上) の 3 つの曝露レベルを定義した。

統計的解析として、ADHD 傾向群と健常群間の基本属性に差が観察されるか否かについて、カイ二乗検定を用いて検討された。次いで、8 歳の段階で ADHD 傾向群であるか否かを従属変数としたロジスティック回帰分析を実施した。共変量に関しては、ADHD 傾向群と健常群間で有意な差が観察された項目を用いて調整が行われ、「妊娠前」、「妊娠初期」、「妊娠中期」、「妊娠後期」における喫煙曝露が 8 歳時の ADHD 傾向のオッズ比を上昇させるか、また、妊娠期間中の母親の禁煙行動が ADHD 傾向のオッズ比を低下させるか検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、北海道大学環境健康科学研究

教育センターおよび大学院医学研究科・医の倫理委員会の倫理規定に従って実施した。インフォームド・コンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行った。本研究によって得られた個人名及び個人データの漏えいが一切生じないよう、研究者によりデータ保管を厳重に行った。

### C. 研究結果

ADHD 傾向群の選定には、ADHD-RS のカットオフ判定を用いて 403 名が、ADHD の診断情報を用いて 18 名が ADHD 傾向群に分類された。両者いずれかに分類された児を ADHD 傾向群と定義し、計 501 名が ADHD 傾向群とされた。ADHD 傾向率は 15.3%であった。

健常群と ADHD 傾向群に分類された児の、基本属性は Table1 の通りである。カイ二乗検定を実施して、群間に有意な差が観察された項目は、児の性別、出産年齢、出産回数、世帯年収、父学歴、在胎週数、葉酸摂取有無であった。また、健常群と ADHD 傾向群に分類された児の母親 (Table2) と父親 (Table3) の喫煙行動の違いに関して、父親の喫煙行動に関してはどの時期においても群間で有意な差は観察されなかったものの、母親の喫煙行動は、妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期において群間で有意な差が見られた。

ADHD 傾向群であるか否かを従属変数としたロジスティック回帰分析の結果は Table 4 から Table 9 に示した通りである。出産前の母親の喫煙の有無に関して (Table 4)、妊娠前の喫煙は、喫煙しない場合と比較して ADHD 傾向に有意な影響を与えなかった。一方で、妊娠初期 (OR=1.769, 95%CI: 1.25-2.502)、妊娠中期 (OR=1.56, 95%CI: 1.105-2.204)、妊娠後期 (OR=1.577, 95%CI: 1.099-2.265) における喫煙は、喫煙しない場合と比較して有意にオッズ比を上昇させた。また、妊娠前と妊娠初期における喫煙本数について

も (Table 5)、妊娠前の喫煙本数は ADHD 傾向に影響を与えなかったものの、妊娠初期の喫煙本数は、児の ADHD 傾向に有意な影響を与えることが示されており、非喫煙の母親に比べて、特に、一日に 10 本から 19 本喫煙する母親は、ADHD のリスクが 2.3 倍に上昇した (OR=2.319, 95%CI: 1.353-3.975)。加えて、妊娠後期の母体血中のコチニン濃度に依拠した喫煙曝露評価においても (Table 4)、非喫煙レベルを基準とした場合、能動喫煙レベルにおいてのみ有意にオッズ比を上昇させた (OR=1.445, 95%CI: 1.008-2.072)。

一方、父親からの喫煙曝露の影響 (Table 5, Table 6) に関しては、どの曝露期間においても、喫煙の有無、喫煙本数共に、オッズ比の有意な上昇は認められなかった。

最後に、妊娠中の母の禁煙行動が、ADHD のリスクに関連するか否かの検討を行ったところ、妊娠中に継続して喫煙をし続けた母親を基準とした場合、非喫煙の母親 (OR=0.662, 95%CI: 0.409-0.944) と、妊娠初期で禁煙を行った母親 (OR=0.565, 95%CI: 0.354-0.902) において、有意に ADHD のリスクを下げることを示唆された (Table 8)。一方で、妊娠中期と後期での禁煙は ADHD のリスクを低下させないようである。

### D. 考察

本研究は、母親と父親の喫煙行動、禁煙行動を追跡することにより、胎児期における喫煙曝露が、8 歳時の ADHD 傾向と関連するか否かを検討した。

出産前の喫煙曝露と ADHD の関連について検討した過去のコーホート研究では、多くの研究で胎児期曝露の影響が観察されている (e.g., Braun, Kahn, Froehlich, Auinger, & Lanphear, 2006; D'Onofrio et al., 2008; Gatzke-Kopp & Beauchaine, 2007; Han et al., 2015; Keyes, Davey Smith, & Susser, 2014; Kotimaa et al.,

2003; Obel et al., 2009; Rodriguez & Bohlin, 2005; Zhu et al., 2014)。これらの研究の中で、近年、検討が必要と考えられている問題がいくつか存在する。それは、(1)妊娠中における感受性の高い曝露時期を特定する、(2)父親からの喫煙曝露の影響を評価する、(3)妊娠中の禁煙行動の効果を明らかにするというものである。加えて、これらすべての先行研究においては、質問票やインタビューのみを用いた喫煙曝露の評価が行われているため、(4)生体試料に基づいた評価を行うことも極めて重要なことと思われる。本研究の結果は、出産前の喫煙曝露と児の ADHD の関係における、これらの問題について示唆を与えるデータを提供したといえる。

まず、喫煙曝露時期に関して、多くの先行研究では、妊娠中のどの時期に喫煙曝露がなされたかということは明らかではないが、一部の研究においては、妊娠初期に収集された母親の喫煙情報を用いて、喫煙曝露の影響を示しているものの(Kotimaa et al., 2003; Zhu et al., 2014)、妊娠初期以外の曝露の影響は不明である。また、妊娠後半のみに焦点を当てて曝露評価を行った研究 (Gatzke-Kopp & Beauchaine, 2007)も存在するが、こちらは、初期の影響が不明である。さらに、妊娠時期を前期と後期に分けて解析を行った研究では (Rodriguez & Bohlin, 2005)、母親の妊娠前半の喫煙の影響が示されているが、用いたサンプル数が少なく (N=290)、多くのサンプル用いた詳細な検討が必要とされている。

本研究では、出産前の喫煙曝露を、妊娠前、妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期に分けて曝露評価を行い、それぞれの時点での喫煙曝露の影響を検討した。その結果、Table 4 および Table 5 で示した通り、妊娠前の喫煙有無や、喫煙量は、学童期の児の ADHD 傾向と関連しないこと。また、妊娠初期、中期、後期における母親の喫煙有

無や喫煙量が、学童期の児の ADHD 傾向と関連することが明らかになった。この結果は、一見、すべての妊娠期の喫煙が、児の ADHD と関連すると解釈することができるかもしれない。しかし、妊娠初期に喫煙をした母親のほとんどが中期(83.4%)、後期(76.8%)と、喫煙を継続していることから、この結果は、妊娠初期の喫煙曝露が ADHD に対して重要である可能性を示唆するものと思われる。

次いで、父親からの喫煙曝露の影響に関しては、影響が認められる研究(Han et al., 2015; Langley, Heron, Smith, & Thapar, 2012)や、認められない研究(Keyes et al., 2014)が散見され、結果が一貫していない。本研究では、妊娠前、妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期という、複数の時点での喫煙曝露評価を行ったが、いずれも、児の ADHD 傾向との有意な関連は認められなかった。

母親の禁煙行動に関して、先行研究では、一部検討した研究は存在するものの (Kotimaa et al., 2003; Obel et al., 2009; Zhu et al., 2014)、研究数が非常に少ない。加えて、これらの研究では、非喫煙者を基準に禁煙者や喫煙者で ADHD のリスクが上昇するというデータを示しており、禁煙の有効性は必ずしも認められていない。本研究は、妊娠中に喫煙をし続けた母を基準とし、非喫煙者、妊娠初期禁煙者、妊娠中期禁煙者、妊娠後期禁煙者で有意に ADHD のリスクを低下させるか否かを検討した。その結果、Table 8 で示した通り、非喫煙者と妊娠初期喫煙者は、喫煙継続者に比べて ADHD のリスクを約 6 割程度に低下させることが示された。この結果は、喫煙者であっても妊娠が発覚した段階での禁煙が ADHD の予防に有効であるということの意味し、予防医学的観点に立脚した場合、非常に重要な知見であると思われる。

最後に、胎児期の喫煙曝露について検討した過去のコーホート研究では、生体試料



に基づいた曝露評価がなされておらず、この点は、多くの研究で Limitation として明記されている。本研究では、妊娠後期の母体血から測定されたコチニン濃度に基づいた曝露評価の結果、能動喫煙レベルの濃度の母親から生まれた子どもにおいて ADHD のリスクが有意に上昇するという結果が得られており、これはニコチンに対する曝露の影響を直接的に示した過去にない重要な結果と考えることができる。

## E. 結論

本研究の結果から、妊娠前の父母の喫煙は、8歳の児の ADHD 傾向に影響を与えないが、妊娠中の母親の喫煙は、ADHD 傾向のリスクを上昇させることが明らかになり、特に妊娠初期における喫煙の重要性が示唆された。また、妊娠中の母親の禁煙行動に関して、妊娠初期における禁煙行動が、ADHD のリスクを低下させることが明らかになった。この知見は、妊娠が発覚した段階での禁煙行動が、子どもの ADHD の予防に有効であることを示している。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- (1) 西原進吉, 池野多美子, 小林澄貴, 佐々木倫子, 岸玲子, 胎児期の母と学童期の児の喫煙曝露と ADHD-RS との関連—北海道スタディー. 第74回日本公衆衛生学会総会. 長崎市. 2015.11.4.-11.6.

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

## 参考文献

- (1) Bandiera, F. C., Richardson, A. K., Lee, D. J., He, J. P., & Merikangas, K. R. (2011). Secondhand smoke exposure and mental health among children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 165(4), 332-338.
- (2) Braun, J. M., Kahn, R. S., Froehlich, T., Auinger, P., & Lanphear, B. P. (2006). Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect*, 114(12), 1904-1909.
- (3) Cho, S. C., Kim, B. N., Hong, Y. C., Shin, M. S., Yoo, H. J., Kim, J. W., . . . Kim, H. W. (2010). Effect of environmental exposure to lead and tobacco smoke on inattentive and hyperactive symptoms and neurocognitive performance in children. *J Child Psychol Psychiatry*, 51(9), 1050-1057.
- (4) D'Onofrio, B. M., Van Hulle, C. A., Waldman, I. D., Rodgers, J. L., Harden, K. P., Rathouz, P. J., & Lahey, B. B. (2008). Smoking during pregnancy and offspring externalizing problems: an exploration of genetic and environmental confounds. *Dev Psychopathol*, 20(1), 139-164.
- (5) Gatzke-Kopp, L. M., & Beauchaine, T. P. (2007). Direct and passive prenatal nicotine exposure and the development of externalizing psychopathology. *Child Psychiatry Hum Dev*, 38(4), 255-269.
- (6) Han, J. Y., Kwon, H. J., Ha, M., Paik, K. C., Lim, M. H., Gyu Lee, S., Kim, E. J. (2015). The effects of prenatal

- exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: a large population-based study. *Psychiatry Res*, 225(1-2), 164-168.
- (7) Kabir, Z., Connolly, G. N., & Alpert, H. R. (2011). Secondhand smoke exposure and neurobehavioral disorders among children in the United States. *Pediatrics*, 128(2), 263-270.
- (8) Keyes, K. M., Davey Smith, G., & Susser, E. (2014). Associations of prenatal maternal smoking with offspring hyperactivity: causal or confounded? *Psychol Med*, 44(4), 857-867.
- (9) Kollins, S. H., Garrett, M. E., McClernon, F. J., Lachiewicz, A. M., Morrissey-Kane, E., FitzGerald, D., Ashley-Koch, A. E. (2009). Effects of postnatal parental smoking on parent and teacher ratings of ADHD and oppositional symptoms. *J Nerv Ment Dis*, 197(6), 442-449.
- (10) Kotimaa, A. J., Moilanen, I., Taanila, A., Ebeling, H., Smalley, S. L., McGough, J. J., Jarvelin, M. R. (2003). Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42(7), 826-833.
- (11) Langley, K., Heron, J., Smith, G. D., & Thapar, A. (2012). Maternal and paternal smoking during pregnancy and risk of ADHD symptoms in offspring: testing for intrauterine effects. *Am J Epidemiol*, 176(3), 261-268.
- (12) Max, W., Sung, H. Y., & Shi, Y. (2013). Attention deficit hyperactivity disorder among children exposed to secondhand smoke: a logistic regression analysis of secondary data. *Int J Nurs Stud*, 50(6), 797-806.
- (13) Obel, C., Linnet, K. M., Henriksen, T. B., Rodriguez, A., Jarvelin, M. R., Kotimaa, A., Olsen, J. (2009). Smoking during pregnancy and hyperactivity-inattention in the offspring--comparing results from three Nordic cohorts. *Int J Epidemiol*, 38(3), 698-705.
- (14) Rodriguez, A., & Bohlin, G. (2005). Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *J Child Psychol Psychiatry*, 46(3), 246-254.
- (15) Xu, X., Cook, R. L., Ilacqua, V. A., Kan, H., & Talbott, E. O. (2010). Racial differences in the effects of postnatal environmental tobacco smoke on neurodevelopment. *Pediatrics*, 126(4), 705-711.
- (16) Zhu, J. L., Olsen, J., Liew, Z., Li, J., Niclasen, J., & Obel, C. (2014). Parental smoking during pregnancy and ADHD in children: the Danish National birth cohort. *Pediatrics*, 134(2), e382-388.

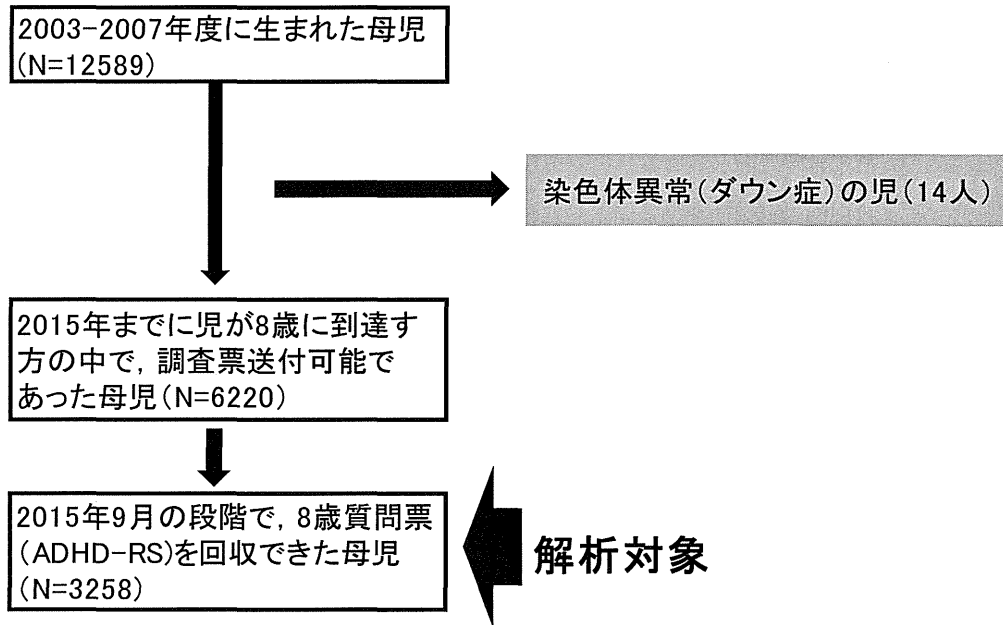


Figure1. 本研究における解析対象者

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
 分担研究報告書

Table 1. 健常群および ADHD 傾向群における母児基本属性

	Normal (N=2757)			ADHD suspected (N=50)			P-value
	N	Number	%SD	N	Number	%SD	
<b>Mother's Characteristic</b>							
出産年齢	2757			501			0.003 *
24歳以下		189	6.9%		57	11.4%	
25歳-29歳		832	30.2%		145	28.9%	
30歳-34歳		1141	41.4%		186	37.1%	
35歳以上		595	21.6%		113	22.6%	
Missing		0	0.0%		0	0.0%	
BMI	2682			494			0.694
18.5未満		433	16.1%		72	14.6%	
18.5以上25未満		1965	73.3%		368	74.5%	
25以上		253	9.4%		46	9.3%	
Missing		31	1.2%		8	1.6%	
母学歴	2682			494			0.088
中学校卒		58	2.2%		20	4.0%	
高校卒		1064	39.7%		184	37.2%	
短大・専門学校卒		1225	45.7%		236	47.8%	
大学卒		319	11.9%		52	10.5%	
その他		2	0.1%		0	0.0%	
Missing		14	0.5%		2	0.4%	
父学歴	2682			494			0.026 *
中学卒		133	5.0%		23	4.7%	
高校卒		1018	38.0%		211	42.7%	
短大・専門学校卒		618	23.0%		126	25.5%	
大学卒		854	31.8%		127	25.7%	
その他		13	0.5%		0	0.0%	
Missing		46	1.7%		7	1.4%	
世帯年収	2682			494			0.046 *
300万未満		418	15.6%		96	19.4%	
300万—499万		1035	38.6%		199	40.3%	
500万—799万		663	24.7%		106	21.5%	
800万以上		234	8.7%		33	6.7%	
Missing		332	12.4%		60	12.1%	
出産回数	2682			494			0.013 *
1回		1186	44.2%		259	52.4%	
2回		1053	39.3%		165	33.4%	
3回		377	14.1%		56	11.3%	
4回		27	1.0%		6	1.2%	
5回		14	0.5%		1	0.2%	
6回		6	0.2%		0	0.0%	
Missing		19	0.7%		7	1.4%	
妊娠初期飲酒	2682			491			0.691
なし		2280	85.0%		416	84.7%	
あり		384	14.3%		74	15.1%	
Missing		18	0.7%		4	0.8%	
妊娠初期葉酸摂取	2682			494			0.033 *
なし		2269	84.6%		396	80.2%	
あり		392	14.6%		90	18.2%	
Missing		21	0.8%		8	1.6%	
<b>Child Characteristic</b>							
性別	2757			501			0.005 *
男		1357	49.2%		281	56.1%	
女		1400	50.8%		220	43.9%	
Missing		0	0.0%		0	0.0%	
出生体重	2753			501			0.174
1500g未満		2	0.1%		57	11.4%	
1500g以上2500g未満		185	6.7%		145	28.9%	
2500g以上4000g未満		2537	92.2%		186	37.1%	
4000g以上		28	1.0%		113	22.6%	
Missing		1	0.0%		0.00	0.0%	
在胎週数	2733			494			0.044
<24 week		0	0.0%		0	0.0%	
25-29		1	0.0%		2	0.4%	
30-36		128	4.7%		21	4.3%	
37=<		2599	95.1%		471	95.3%	
Missing		5	0.2%		0	0.0%	

群間における、頻度の検定には $\chi^2$ 乗検定を用いた。

Table 2. 健常群および ADHD 傾向群における母親の喫煙関連行動

	Normal (N=2757)			DHD suspected (N=50)			P-value
	N	Number	%SD	N	Number	%SD	
<b>Mother's Smoking</b>							
妊娠前喫煙	2682			494			0.294
なし		1866	69.6%		332	67.2%	
あり		795	29.6%		158	32.0%	
Missing		21	0.8%		4	0.8%	
妊娠前喫煙本数	2682			494			0.843
0本		1863	69.5%		331	67.0%	
1本-9本		196	7.3%		33	6.7%	
10本-19本		395	14.7%		75	15.2%	
20本以上		202	7.5%		49	9.9%	
Missing		26	1.0%		6	1.2%	
妊娠初期喫煙	2682			494			0.001 *
なし		2394	89.3%		420	85.0%	
あり		191	7.1%		56	11.3%	
Missing		97	3.6%		18	3.6%	
妊娠初期喫煙本数	2682			494			0.005 *
0本		2394	89.3%		421	85.2%	
1本-9本		123	4.6%		29	5.9%	
10本-19本		57	2.1%		22	4.5%	
20本以上		11	0.4%		4	0.8%	
Missing		97	3.6%		18	3.6%	
妊娠中期喫煙(生後4か月調査票)	2543			471			0.043 *
なし		2238	88.0%		401	85.1%	
あり		213	8.4%		53	11.3%	
Missing		92	3.6%		17	3.6%	
妊娠後期喫煙(4か月調査票)	2543			471			0.035 *
なし		2264	89.0%		406	86.2%	
あり		187	7.4%		48	10.2%	
Missing		92	3.6%		17	3.6%	
妊娠後期喫煙(母体血コチニン値)	2417			433			0.052
非喫煙		2009	83.1%		346	79.9%	
受動喫煙		210	8.7%		36	8.3%	
能動喫煙		198	8.2%		51	11.8%	
Missing		0	0.0%		0	0.0%	
妊娠中禁煙行動	2641			481			0.157
非喫煙		1470	55.7%		256	53.2%	
妊娠初期禁煙		440	16.7%		76	15.8%	
妊娠中期禁煙		13	0.5%		3	0.6%	
妊娠後期禁煙		10	0.4%		1	0.2%	
喫煙		136	5.1%		38	7.9%	
Missing		572	21.7%		107	22.2%	

群間における、頻度の検定には  $\chi^2$  乗検定を用いた。

Table 3. 健常群および ADHD 傾向群における父親の喫煙関連行動

	Normal (N=2757)		ADHD suspected (N=501)		P-value
	N	Number, %,SD	N	Number %,SD	
<b>Father's smoking status</b>					
妊娠前喫煙	2682		494		0.732
なし		952 35.5%		176 35.6%	
あり		1631 60.8%		291 58.9%	
Missing		99 3.7%		27 5.5%	
妊娠前喫煙本数	2682		494		0.672
0本		952 35.5%		176 35.6%	
1本-9本		146 5.4%		30 6.1%	
10本-19本		531 19.8%		89 18.0%	
20本以上		929 34.6%		168 34.0%	
Missing		124 4.6%		31 6.3%	
妊娠初期喫煙	2682		494		0.76
なし		1091 40.7%		202 40.9%	
あり		1504 56.1%		270 54.7%	
Missing		87 3.2%		22 4.5%	
妊娠初期喫煙本数	2682		494		0.942
0本		1092 40.7%		202 40.9%	
1本-9本		199 7.4%		39 7.9%	
10本-19本		542 20.2%		95 19.2%	
20本以上		741 27.6%		132 26.7%	
Missing		108 4.0%		26 5.3%	
妊娠中期喫煙	2543		471		0.373
なし		1056 41.5%		206 43.7%	
あり		1393 54.8%		248 52.7%	
Missing		94 3.7%		17 3.6%	
妊娠後期喫煙	2543		471		0.344
なし		1074 42.2%		210 44.6%	
あり		1375 54.1%		244 51.8%	
Missing		94 3.7%		17 3.6%	

群間における、頻度の検定には  $\chi^2$  乗検定を用いた。

Table 4. 妊娠前および妊娠中における母の喫煙行動と児の ADHD 傾向の関連（ロジスティック回帰分析結果：喫煙有無）

		Crude			Model		
		オッズ比	95%CI	p値	オッズ比	95%CI	p値
母妊娠前喫煙	非喫煙	ref			ref		
	喫煙	1.117	( 0.908 - 1.374 )	0.294	1.06	( 0.84 - 1.337 )	0.626
母妊娠初期喫煙	非喫煙	ref			ref		
	喫煙	1.671	( 1.219 - 2.291 )	0.001 *	1.769	( 1.25 - 2.502 )	0.001 *
母妊娠中期喫煙	非喫煙	ref			ref		
	喫煙	1.389	( 1.009 - 1.911 )	0.044 *	1.56	( 1.105 - 2.204 )	0.012 *
母妊娠後期喫煙	非喫煙	ref			ref		
	喫煙	1.431	( 1.025 - 1.999 )	0.035 *	1.577	( 1.099 - 2.265 )	0.014 *
母妊娠後期喫煙(コチニン)	非喫煙	ref			ref		
	受動喫煙	0.995	( 0.687 - 1.443 )	0.98	0.859	( 0.563 - 1.311 )	0.482
	能動喫煙	1.496	( 1.077 - 2.077 )	0.016 *	1.445	( 1.008 - 2.072 )	0.045 *

※model：性別，出産年齢，在胎週数，世帯収入，父学歴，出産回数，葉酸摂取有無で調整

Table 5. 妊娠前および妊娠中における母の喫煙行動と児の ADHD 傾向の関連（ロジスティック回帰分析結果：喫煙本数）

		Crude			Model		
		オッズ比	95%CI	p値	オッズ比	95%CI	p値
母妊娠前喫煙本数	0本/日	ref			ref		
	1-9本/日	0.948	( 0.644 - 1.395 )	0.785	0.838	( 0.542 - 1.295 )	0.425
	10-19本/日	1.069	( 0.813 - 1.404 )	0.634	1.035	( 0.768 - 1.395 )	0.822
	20本以上/日	1.365	( 0.978 - 1.905 )	0.067	1.31	( 0.908 - 1.891 )	0.149
母妊娠初期喫煙本数	0本/日	ref			ref		
	1-9本/日	1.341	( 0.883 - 2.036 )	0.169	1.337	( 0.843 - 2.122 )	0.218
	10-19本/日	2.195	( 1.328 - 3.628 )	0.002 *	2.319	( 1.353 - 3.975 )	0.002 *
	20本以上/日	2.068	( 0.655 - 6.524 )	0.215	3.419	( 0.976 - 11.972 )	0.055

※Model：性別，出産年齢，在胎週数，世帯収入，父学歴，出産回数，葉酸摂取有無で調整



Table 6. 妊娠前および妊娠中における父の喫煙行動と児の ADHD 傾向の関連（ロジスティック回帰分析結果：喫煙有無）

		Crude			Model		
		オッズ比	95%CI	p値	オッズ比	95%CI	p値
父妊娠前喫煙	非喫煙	ref			ref		
	喫煙	0.965	( 0.787 - 1.183 )	0.732	0.949	( 0.75 - 1.202 )	0.666
父妊娠初期喫煙	非喫煙	ref			ref		
	喫煙	0.97	( 0.795 - 1.182 )	0.76	0.957	( 0.762 - 1.202 )	0.706
父妊娠中期喫煙	非喫煙	ref			ref		
	喫煙	0.913	( 0.746 - 1.116 )	0.373	0.897	( 0.713 - 1.129 )	0.356
父妊娠後期喫煙	非喫煙	ref			ref		
	喫煙	0.908	( 0.742 - 1.11 )	0.344	0.292	( 0.703 - 1.112 )	0.292

※model：性別，出産年齢，在胎週数，世帯収入，父学歴，出産回数，葉酸摂取有無で調整

Table 7. 妊娠前および妊娠中における父の喫煙行動と児の ADHD 傾向の関連 (ロジスティック回帰分析結果：喫煙本数)

		Crude			Model		
		オッズ比	95%CI	p値	オッズ比	95%CI	p値
父妊娠前喫煙本数	0本/日	ref			ref		
	1-9本/日	1.111	( 0.727 - 1.699 )	0.626	1.269	( 0.794 - 2.028 )	0.32
	10-19本/日	0.907	( 0.688 - 1.195 )	0.487	0.805	( 0.586 - 1.105 )	0.18
	20本以上/日	0.978	( 0.777 - 1.231 )	0.851	0.987	( 0.759 - 1.283 )	0.922
父妊娠初期喫煙本数	0本/日	ref			ref		
	1-9本/日	1.059	( 0.728 - 1.541 )	0.763	1.094	( 0.724 - 1.653 )	0.67
	10-19本/日	0.948	( 0.727 - 1.235 )	0.69	0.863	( 0.639 - 1.166 )	0.337
	20本以上/日	0.963	( 0.759 - 1.222 )	0.757	0.985	( 0.753 - 1.289 )	0.911

※model：性別，出産年齢，在胎週数，世帯収入，父学歴，出産回数，葉酸摂取有無で調整

Table 8. 妊娠中の母の禁煙行動と児の ADHD 傾向の関連（ロジスティック回帰分析結果：喫煙継続群を referent とする）

		Crude			Model		
		オッズ比	95%CI	p値	オッズ比	95%CI	p値
禁煙時期	非喫煙	0.623	( 0.425 - 0.914 )	0.016 *	0.622	( 0.409 - 0.944 )	0.026 *
	妊娠初期禁煙	0.618	( 0.4 - 0.954 )	0.03 *	0.565	( 0.354 - 0.902 )	0.017 *
	妊娠中期禁煙	0.826	( 0.224 - 3.048 )	0.774	1.034	( 0.267 - 4.012 )	0.961
	妊娠後期禁煙	0.358	( 0.044 - 2.884 )	0.335	0.598	( 0.069 - 5.138 )	0.639
	喫煙継続	ref			ref		

※model：性別，出産年齢，在胎週数，世帯収入，父学歴，出産回数，葉酸摂取有無で調整

## 妊婦の喫煙が母の遺伝子多型を介して児の出生時体格に及ぼす影響

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特別招へい教授  
研究分担者 佐田 文宏 東京医科歯科大学難治疾患研究所 非常勤講師  
研究分担者 佐々木成子 北海道大学大学院医学研究科 助教

### 研究要旨

胎児期の母の喫煙と児の出生時体格の減少との関連の報告があり、これらの関連には芳香族炭化水素受容体 (AHR) やシトクロム P450 (CYP) 1A1 遺伝子多型が関与することも分かっている。しかし、DNA 修復遺伝子である X-ray cross-complementing gene 1 (XRCC1) の関与はまだわかっていない。そこで本研究では、AHR (G>A, Arg554Lys, rs2066853), CYP1A1 (A>G, Ile462Val, rs1048943) および XRCC1 (C>T, Arg194Trp, rs1799782) 遺伝子多型について、母の喫煙曝露によるこれらの遺伝子型の違いが出生時体格に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。2003～2007 年に前向きコーホート研究に参加登録した 3,263 名が対象者で、妊娠後期の母体血漿コチニン値でカットオフし (カットオフ値 = 11.48 ng/mL), 非喫煙群 (1,998 名) と喫煙群 (1,265 名) に分けた。重回帰分析を使って、胎児期の母の喫煙と児の出生時体格との関連を遺伝要因も含めて検討した。その結果、非喫煙群の児と比較して、喫煙群の児の出生体重は 71 g 有意に小さかった (95%信頼区間 (CI); -103, -40)。遺伝要因を含めると、AHR-GA/AA 型, CYP1A1-AA 型で、XRCC1-CC 型をもつ非喫煙群の児と比較して、AHR-GG 型, CYP1A1-AG/GG 型で、XRCC1-CT/TT 型をもつ喫煙群の児の出生体重は 145 g 有意に小さかった (95%CI; -241, -50)。これらの結果から、AHR-GG 型, CYP1A1-AG/GG 型で XRCC1-CT/TT 型の組合せをもつ喫煙群の児は、出生時体格の減少により大きな影響が認められた。

### 研究協力者

小林 澄貴, 宮下ちひろ  
(北海道大学環境健康科学研究教育センター)

### A. 研究目的

近年、わが国では低出生体重児の増加が報告されている。妊娠中の栄養状況、妊娠合併症、薬物、喫煙や飲酒といった生活習慣、胎児の性別、出生順位、社会経済要因などが低出生体重に及ぼす要因としてあげられる。特に胎児期の母の喫煙はライフスタイルを変えると止められる要因であることから、本研究では喫煙に着目した。たばこ煙中には約 4,000 種類の化学物質が含まれ、多環芳香族炭化

水素 (Polycyclic aromatic hydrocarbons: PAHs) は発がん性が既に認められている。

細胞内に入った PAHs は芳香族炭化水素受容体 (Aromatic hydrocarbon receptor: AHR) と結合して核内に移行し、AHR 核転写因子 (AHR nuclear translocator: ARNT) と結合して異物代謝酵素であるシトクロム P450 (Cytochrome P450: CYP) 1A1 の発現を誘導し代謝中間体になる。代謝中間体は DNA と付加体を形成する。この PAH-DNA 付加体は DNA を修復する遺伝子 X-ray cross-complementing gene 1 (XRCC1) によって、DNA が修復されるので、PAHs に対する XRCC1 の関与が示唆される。そこ