

出生体重を考慮した、妊娠中の喫煙が 児の発育に与える影響に関する研究

研究分担者 鈴木 孝太（愛知医科大学医学部衛生学講座）

研究協力者 神谷 美帆（日本赤十字看護大学看護学部小児看護学）

妊娠中の母親の喫煙は、児の肥満と関連していることが示唆されているが、出生時の体格を考慮した検討は行われておらず、本研究では、地域の妊娠期から小児期にかけての縦断調査のデータを用いて、出生体重を考慮した上記の関連について検討した。対象者は1991年度から2002年度に山梨県甲州市（旧塩山市）で単胎として出生した児とその母親1,955組である。性別、出生体重別に出生体重を四分位にして、それぞれの群で、妊娠中の母親の喫煙の有無が児のBody Mass Indexの推移にどのように影響しているかを、マルチレベルモデルを用いて検討した。その結果、出生体重が相対的に小さい群、特に第2四分位で、妊娠中の母親の喫煙が児の発育に与える影響が大きいことが示唆された。出生体重を減少、あるいは増加させる、妊娠中の母親の喫煙以外の要因が存在し、特に第1四分位では母親が喫煙していなかった児でも出生体重を減少させる要因、出生体重が大きい群では、妊娠中の母親の喫煙による影響を相殺するような要因が影響していることが示唆された。今後、潜在的な要因を考慮し、詳細なメカニズムを明らかにしていくことが望まれる。

A. 研究目的

近年、胎児期および出生後早期の環境が、その後の健康状態に影響するという Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD) 説が広く知られるようになってきた¹⁾。この中で、例えば、胎児期の発育遅延と出生後の急速な発育などの特異的な発育パターンが、その後の慢性疾患などと関連することが示唆されている²⁾⁻⁵⁾。

一方で、出生体重はその後の健康状態を予測する重要な指標であり、例として、乳児死亡率と有意な関連があることが示されている⁶⁾。そのため、妊娠中の喫煙と乳児死亡率との関連について、出生体重を考慮して検討した報告があり、出生体重が2000g～2250gの間で、それ以上の出生体重の児では、母親が妊娠中に喫煙し

ていた児の乳児死亡率が、そうでない児の乳児死亡率より高かったが、逆転し、母親が喫煙していた児の乳児死亡率の方が低くなるという、“birthweight paradox”という現象が観察されている⁷⁾。この報告の中で、著者らは、出生体重と乳児死亡率に影響する潜在的な要因の影響を考慮すべきであると考察している。

これまで、妊娠中の喫煙が胎児期また、小児期の肥満と関連していることが示されてきたが⁸⁾⁻¹⁶⁾、われわれも、日本国内のデータで同様の報告を行ってきた¹⁷⁾⁻²³⁾。その中で、妊娠中の喫煙と出生後の児の急激な発育には、直接的、間接的な経路が考えられること、そして、何らかの潜在的な因子がこの関連性の間に存在することを推測してきた²³⁾。さらに、乳児期の急激な発育は、その後の肥満と関連することも示

唆されており²⁴⁾⁻²⁶⁾、出生体重を考慮して、妊娠中の喫煙が児の発育に与える影響を経時的に描き出すことはとても重要である。

そこで、本研究では、日本の一地域の妊娠中から小児期にかけて縦断的に調査されているデータを用いて、妊娠中の喫煙以外にも、胎児期と小児期の発育に影響する潜在的な要因が存在することを考慮するために、出生体重で層化し、妊娠中の喫煙が、児の発育、特に Body Mass Index (BMI) の軌跡に与える影響を、経時的な繰り返しデータの解析に適している、マルチレベルモデルにより検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 研究対象者

1991年4月1日から2003年3月31日までに山梨県甲州市で出生した児のうち、妊娠届出時から追跡可能だった単胎児とその母親を対象者とした。これらの母子は甲州プロジェクトの参加者である。甲州プロジェクトは1988年に開始された、妊娠初期、つまり胎児期から小中学生にいたるまで子どもを追跡していく出生コホート研究であり、現在も継続して行われている。調査の詳細については既報を参照されたい^{17)-18), 20)-23)}。

2. 調査内容

対象者は、妊娠届出時に市の窓口で自記式の質問票に回答した。この質問票では、妊娠前および妊娠届出時の生活習慣について調査している。質問内容は、届出時あるいは妊娠前の喫煙、飲酒、食事摂取状況などである。喫煙状況については、妊婦本人とパートナーについて、「喫煙している」、「妊娠に気づいて禁煙した」、「妊娠前に禁煙した」、「喫煙したことはない」の4カテゴリに分類されている。今回はこれら

の分類により、喫煙あり（「喫煙している」と回答）、喫煙なし（「妊娠前に禁煙した」「妊娠に気づいて禁煙した」「喫煙したことはない」）の2群に分けた。児の身体発育については、出生届、3歳児健診、5歳児健診、さらに小学校2年生、4年生での学校健診データを用いた。

3. 統計解析

まず、出生体重の四分位点を男女、出生順位（第1子、それ以降）別に算出した（Table 1）。さらに、児のBMIについては、各月齢で標準化するためにWHOにより定義されたBMI z-scoreを算出して解析に用いた²⁷⁾。

その後、出生体重の四分位ごとに、以下のマルチレベル解析（SAS PROC MIXED）により、Fitzmaurice、Laird、Wareによるモデルを参考に以下の式を用いて解析を行った²⁸⁾。

$$\text{BMI } z\text{-score}_{it} = \beta_1 + \beta_2 * \text{Age}_{it} + \beta_3 * \text{Maternal smoking status}_i + \beta_4 * \text{Age}_{it} * \text{Maternal smoking status}_i + \beta_5 * \text{Maternal BMI before pregnancy}_i + e_{it}$$

ここでiは個人、tはBMI z-scoreが測定された時点（出生時～小学校4年生（9-10歳））、 β_1-4 は切片、各項のパラメータであり、eは誤差項を表している。

上記モデル式により得られた固定効果の解を用いて、出生体重の四分位ごとにBMI z-scoreの推定値を算出し軌跡を描いた。

統計解析にはSAS version 9.4（SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA）を用いた。

（倫理面への配慮）

これらの調査は山梨県甲州市との共同研究として行われており、また、山梨大学医学部倫理委員会の承認を得て（平成29年9月26日）、疫学研究における倫理指針に沿って行われている。

C. 研究結果

研究対象者は児が単胎で母親の妊娠前のBMI、妊娠中の喫煙状況に欠損値がない 1,955 組の母子である。出生体重および各時点での身体データが収集できたのは、出生時 1,950 人 (99.7%)、3 歳時 1,643 人 (84.0%)、5 歳時 1,517 人 (77.6%)、7-8 歳 (小学 2 年) 時 1,487 人 (76.1%)、9-10 歳 (小学 4 年) 時 1,491 人 (76.3%) であった。男女、出生順位別に出生体重を四分位にしたところ、中央値は 3000-3100 g、25 パーセンタイル値は 2700-2900 g、75 パーセンタイル値は 3200-3400 g となった (Table 1)。対象者のうち男児は 1,015 人 (51.9%)、第 1 子は 826 人 (42.3%) であった。全体で 128 人 (6.6%) の母親が妊娠中に喫煙しており、母親の平均年齢は 28.9 歳 (標準偏差 4.3 歳)、平均 BMI は 20.7 kg/m² (標準偏差 2.8 kg/m²)、児の平均出生体重は 3,061g (標準偏差 392.7 g) であった。母親の妊娠中の喫煙率は第 1 四分位で高かった (9.5%)。妊娠前の母親の BMI については、第 4 四分位で最も大きく、分娩時の妊娠週数についても一番大きかった (Table 2)。

マルチレベルモデルによる解析で、第 1 四分位において、母親の妊娠中の喫煙は、児の BMI と有意な関連があった ($p=0.007$)。また、児の年齢と母親の喫煙の交互作用項も BMI と有意な関連を認めた ($F\text{-value}:p=0.02$) (Table 3)。第 2 四分位では、母親の妊娠中の喫煙は児の BMI と有意ではないが、弱い関連を認め ($p=0.099$)、さらに、児の年齢と母親の喫煙の交互作用項も BMI と有意な関連を認めた ($F\text{-value}:p=0.002$) (Table 3)。全ての群において、妊娠中に喫煙していた母親から出生した児は、喫煙していなかった母親から出生した児と比べ、出生時に痩せている傾向を認めたにもかかわらず、3 歳まで (第 2 四分位、第 4 四分位)、あるいは 3 歳以降に急激に BMI z-score が増

大した (第 1 四分位、第 3 四分位)。

BMI z-score の経年的な軌跡の各年齢における差については、第 1 四分位と第 2 四分位でその他の四分位に比べ大きい傾向を認めた (Figure)。

D. 考察

本研究結果から、性別や出生順位に関わらず、出生体重が小さい群で、妊娠中の母親の喫煙が出生後の児の発育に与える影響が大きい可能性が示唆された。さらに、その後の肥満と関連することが示唆されている²⁴⁾⁻²⁶⁾、出生後の急激な体重増加が第 2 四分位で観察されており、出生体重が平均よりも少し小さい場合に、妊娠中の喫煙の影響が大きい可能性を示唆している。

妊娠中の母親の喫煙や、児の性別、出生順位、分娩時の妊娠週数、母親の年齢、母親の妊娠前の体重、妊娠中の体重増加、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病などが、出生体重と関連していることがこれまでに示唆されている²⁹⁾⁻³⁵⁾。それゆえ、妊娠中の母親の喫煙と出生体重との関連を検討するときには、これらの要因を交絡因子、あるいは作用修飾因子として考慮しなければならない。しかしながら、今回、出生体重を性別、出生体重で層化して四分位にしたため、これらの影響は限定的だと考えられた。また、母親の年齢は、児の出生順位と相関しているため、この影響も少ないと考えられる³⁶⁾。しかしながら、他の因子については考慮することができず、結果に影響している可能性もある。そこで、Hernandez-Diaz らの研究と同様、これらの因子を考慮した因果関係の検討を実施した⁷⁾。

過去の検討において、妊娠中の母親の喫煙により、他の要因をコントロールした場合、出生体重を 120-150g、また 130g 程度減少させることが示されている¹⁸⁾⁻¹⁹⁾。そのため、Hernandez-

Diaz らの検討で乳児死亡率の分布が偏位したのと同様、母親の妊娠中の喫煙も、出生体重を小さい方に偏位させる可能性がある。

第1四分位における出生体重は2800g未満であり、わが国の出生体重の平均が約3000gであることを考えると、第1四分位においては、妊娠中の母親の喫煙以外の要因も出生体重を減少させていることが推測される。

さらに、出生体重に加え、短い妊娠期間も出生後早期の児のBMIを減少させることが示唆されている³⁷⁾⁻³⁹⁾。これらの知見から、第1四分位のように、相対的に出生体重が小さい群においては、妊娠中の母親の喫煙が、子どものBMIに与える影響が過小評価されている可能性がある。

一方、第3四分位、第4四分位においては、妊娠中の母親の喫煙に関係なく、出生体重が大きくなっている。このことは、出生体重を増加させる他の要因の影響を示唆している。DOHaD説に基づくと、胎児期と出生後早期の環境にギャップが存在すると、将来の健康状態に悪影響を与える可能性がある⁴⁰⁾。そのため、これらの四分位においては、妊娠中の母親の喫煙以外に、胎児期の発育を促進する要因が存在し、喫煙の影響を緩和している可能性が存在する。

これらのことから、妊娠中の母親の喫煙が胎児期および出生後の発育に与える影響を考慮する場合には、喫煙以外の要因が交絡因子、あるいは作用修飾因子として影響している可能性を考慮すべきであると示唆している。

この研究の限界としては、地域が限定されていること、喫煙状況を調査票により調査していることの妥当性、調査期間が比較的長いことによるPeriod effectの可能性が存在することなどが挙げられる。

一方で、比較的追跡期間が長いにもかかわらず、追跡率が約80%と高いこと、対象者数が多

いたために、層化して解析を実施できたことは、本研究の強みである。

E. 結論

結論として、妊娠中の母親の喫煙が児の発育に与える影響は、出生体重が平均よりも小さい群、特に第2四分位で、出生後の急激な発育が観察され、明らかであることが示された。今後、潜在的な要因を考慮し、詳細なメカニズムを明らかにしていくことが望まれる。

【参考文献】

- 1) Swanson JM, Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Developmental origins of health and disease: environmental exposures. *Semin Reprod Med.* 2009;27:391-402.
- 2) Phillips DI. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia.* 1996;39:1119-1122.
- 3) Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia.* 2003;46:190-194.
- 4) Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med.* 2004;350:865-875.
- 5) Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med.* 2005;353:1802-1809.
- 6) Wilcox AJ. On the importance-and the

- unimportance-of birthweight. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1233-1241.
- 7) Hernandez-Diaz S, Schisterman EF, Hernan, MA. The birth weight “paradox” uncovered? *Am J Epidemiol.* 2002;164:1115-1120.
 - 8) Conter V, Cortinovis I, Rogari P, Riva L. Weight growth in infants born to mothers who smoked during pregnancy. *BMJ.* 1995;310:768-771.
 - 9) Heaman M, Kingston D, Chalmers B, Sauve R, Lee L, Young D. Risk factors for preterm birth and small-for-gestational-age births among Canadian women. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27:54-61.
 - 10) Reeves S, Bernstein I. Effects of maternal tobacco-smoke exposure on fetal growth and neonatal size. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2008;3:719-730.
 - 11) Power C, Jefferis BJ. Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. *Int J Epidemiol.* 2002; 31: 413-419.
 - 12) Toschke AM, Koletzko B, Slikker W Jr, Hermann M, von Kries R. Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. *Eur J Pediatr.* 2002;161:445-448.
 - 13) von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker W Jr. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol.* 2002;156:954-961.
 - 14) Toschke AM, Montgomery SM, Pfeiffer U, von Kries R. Early intrauterine exposure to tobacco-inhaled products and obesity. *Am J Epidemiol.* 2003;158:1068-1074.
 - 15) Vik T, Jacobsen G, Vatten L, Bakketeig LS. Pre- and post-natal growth in children of women who smoked in pregnancy. *Early Hum Dev.* 1996;45:245-255.
 - 16) Widerøe M, Vik T, Jacobsen G, Bakketeig LS. Does maternal smoking during pregnancy cause childhood overweight? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003;17:171-179.
 - 17) Suzuki K, Tanaka T, Kondo N, Minai J, Sato M, Yamagata Z. Is maternal smoking during early pregnancy a risk factor for all low birth weight infants? *J Epidemiol.* 2008;18:89-96.
 - 18) Suzuki K, Sato M, Zheng W, Shinohara R, Yokomichi H, Yamagata Z. Effect of maternal smoking cessation before and during early pregnancy on fetal and childhood growth. *J Epidemiol.* 2014;24:60-66.
 - 19) Suzuki K, Shinohara R, Sato M, Ottawa S, Yamagata Z. Association between maternal smoking during pregnancy and birth weight: an appropriately adjusted model from the Japan Environment and Children’s Study. *J Epidemiol.* 2016;26:371-377.
 - 20) Mizutani T, Suzuki K, Kondo N, Yamagata Z. Association of maternal lifestyles including smoking during pregnancy with childhood obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15:3133-3139.
 - 21) Suzuki K, Ando D, Sato M, et al. The association between maternal smoking

- during pregnancy and childhood obesity persists to the age of 9–10 years. *J Epidemiol.* 2008;19:136–142.
- 22) 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).* 2011;35:53–59.
- 23) Zheng W, Suzuki K, Shinohara R, Sato M, Yokomichi H, Yamagata Z. Maternal smoking during pregnancy and growth in infancy: a covariance structure analysis. *J Epidemiol.* 2015;25:44–49.
- 24) Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr.* 2006;95(8):904–8.
- 25) Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life—a systematic review. *Obes Rev.* 2005;6(2):143–54.
- 26) Druet C, Stettler N, Sharp S, Simmons RK, Cooper C, Smith GD, et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(1):19–26.
- 27) World Health Organization (WHO) Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. World Health Organization. 2006.
- 28) Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. *Applied Longitudinal Analysis.* Wiley-Interscience: New Jersey, US, 2004.
- 29) Minakami H, Maeda T, Fujii T, et al. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:1469–1499.
- 30) Chiavaroli V, Castorani V, Guidone P, et al. Incidence of infants born small- and large-for-gestational-age in an Italian cohort over a 20-year period and associated risk factors. *Ital J Pediatr.* 2016;42:42.
- 31) León G, Murcia M, Rebagliato M, et al. Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015;29:113–122.
- 32) Hinkle SN, Albert PS, Mendola P, et al. Differences in risk factors for incident and recurrent small-for-gestational-age birthweight: a hospital-based cohort study. *BJOG.* 2014;121:1080–1088.
- 33) Yeniel AO, Ergenoglu AM, Itil IM, Askar N, Meseri R. Effect of placenta previa on fetal growth restriction and stillbirth. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286:295–298.
- 34) Terada M, Matsuda Y, Ogawa M, Matsui H, Satoh S. Effects of factors on

- birth weight in Japan. J Pregnancy. 2013;2013:172395.
- 35) Rao J, Fan D, Wu S, et al. Trend and risk factors of low birth weight and macrosomia in south China, 2005-2017: a retrospective observational study. Sci Rep. 2018;8:3393
- 36) Vital, Health and Social Statistics Division, Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital Statistics of Japan <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii09/brth5.html>; Accessed September 08, 2019. (in Japanese).
- 37) Gupta P, Mital R, Kumar B, Yadav A, Jain M, Upadhyay A. Physical growth, morbidity profile and mortality among healthy late preterm neonates. Indian Pediatr. 2017;54:629-634.
- 38) Satos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Barros AJ, Voctora CG, Barros FC. Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. BMC Pediatr. 2009;9:71.
- 39) Goyal NK, Fiks AG, Lorch SA. Persistence of underweight status among late preterm infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166:424-430.
- 40) Kikuchi T, Uchiyama M. Epidemiological studies of the developmental origins of adult health and disease in Japan: a pediatric perspective in present day Japan. Clin Pediatr Endocrinol. 2010;19:83-90.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miho Kamiya, Kohta Suzuki, and Zentaro Yamagata, Effect of Maternal Active Smoking During Pregnancy on the Trajectory of Childhood Body Mass Index: A Multilevel Analysis using Quartiles of Birthweight. Tobacco Induced Diseases, 2020 (in press)

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Table 1 Quartile of birthweight stratified by sex of children and parity in Project Koshu, Japan, 1991-2003 (n = 1,955)

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
Male and first children	<2794 g	2794 g - 3004 g	3004 g - 3240 g	3240 g≤
Female and first children	<2764 g	2764 g - 2997 g	2997 g - 3229 g	3229 g≤
Male and second or more children	<2860 g	2860 g - 3105 g	3105 g - 3382 g	3382 g≤
Female and second or more children	<2802 g	2802 g - 3050 g	3050 g - 3310 g	3310 g≤

Table 2 Characteristics of participants in each quartile in the Project Koshu, Japan, 1991-2003 (n = 1,955)

	Quartile 1 (n=487)	Quartile 2 (n=485)	Quartile 3 (n=488)	Quartile 4 (n=495)
Male children	252	253	253	257
(%)	51.8	52.2	51.8	51.9
First children	206	205	206	209
(%)	42.3	42.3	42.2	42.2
Smoking mother	46	38	25	19
(%)	9.5	7.8	5.1	3.8
Maternal age				
Mean	28.8	28.7	28.7	29.4
Standard deviation (SD)	4.2	4.2	4.2	4.7
Maternal body mass index (BMI) before pregnancy (kg/m ²)				
Mean	20.5	20.5	20.6	21.4
Standard deviation (SD)	3.0	2.7	2.7	2.9
Birth order				
Mean	1.8	1.8	1.8	1.9
Standard deviation (SD)	0.8	0.8	0.8	0.9
Gestational duration at delivery (week)				
Mean	38.0	39.0	39.3	39.6
Standard deviation (SD)	1.6	1.2	1.1	1.1
Birthweight (g)				
Mean	2579.5	2938.7	3169.4	3546.3
Standard deviation (SD)	234.5	79.1	95.6	223.3
BMI at birth (kg/m ²)				
Mean	11.7	12.4	13.0	13.8
Standard deviation (SD)	0.9	0.8	0.8	1.0
BMI at 3 years of age (kg/m ²)				
Mean	15.4	15.8	15.9	16.0
Standard deviation (SD)	1.3	1.3	1.2	1.3
BMI at 5 years of age (kg/m ²)				
Mean	15.3	15.5	15.6	15.8
Standard deviation (SD)	1.6	1.6	1.4	1.5
BMI at 7-8 years of age (kg/m ²)				
Mean	15.9	16.0	16.1	16.3

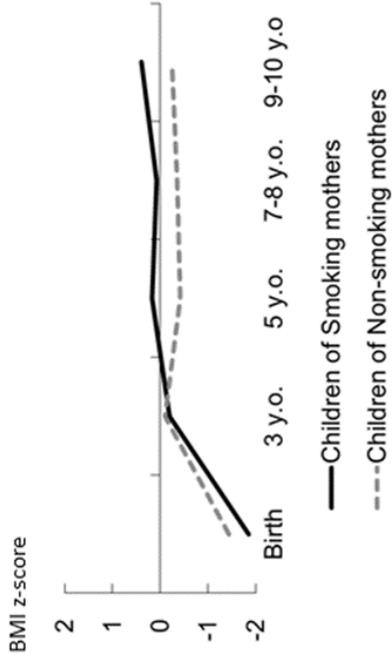
Standard deviation (SD)	2.3	2.3	1.9	2.2
BMI at 9-10 years of age (kg/m ²)				
Mean	17.0	17.2	17.1	17.4
	3.1	3.1	3.1	3.1

Table 3 Solution for fixed effects about body mass index (BMI) z-score in each age of children, smoking status of their mother, and interaction between each age and smoking status of their mother in Project Koshu, Japan, 1991-2003 (n = 1,955)

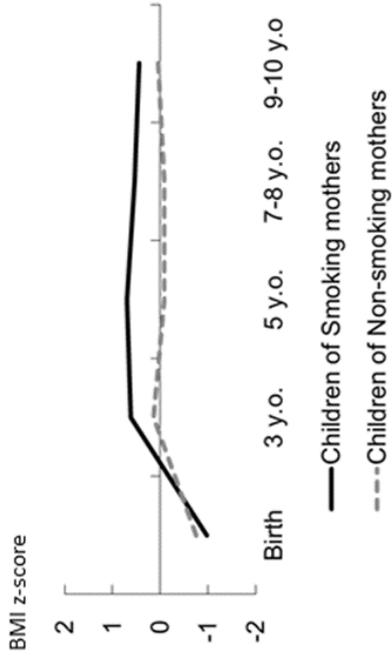
Factor	Quartile 1			Quartile 2		
	Estimate	Standard Error	t value p-value	Estimate	Standard Error	t value p-value
Intercept	-2.61	0.25	-10.59 <0.0001	-1.46	0.23	-6.34 <0.0001
Childhood age			(F-value: <0.0001)			(F-value: <0.0001)
3 y.o.	1.66	0.22	7.73 <0.0001	1.58	0.20	8.09 <0.0001
5 y.o.	2.03	0.22	9.37 <0.0001	1.67	0.21	8.07 <0.0001
7-8 y.o.	1.94	0.25	7.87 <0.0001	1.50	0.23	6.49 <0.0001
9-10 y.o.	2.24	0.25	8.87 <0.0001	1.42	0.25	5.64 <0.0001
Maternal smoking during pregnancy (MS)	0.37	0.14	2.72 0.007	0.19	0.11	1.65 0.10
Childhood age*MS			(F-value: 0.02)			(F-value: 0.002)
3 y.o. * MS	-0.33	0.22	-1.48 0.14	-0.69	0.20	-3.39 0.0008
5 y.o. * MS	-0.64	0.23	-2.82 0.005	-0.80	0.22	-3.74 0.0002
7-8 y.o. * MS	-0.48	0.26	-1.86 0.06	-0.65	0.24	-2.71 0.007
9-10 y.o. * MS	-0.68	0.26	-2.56 0.01	-0.44	0.26	-1.68 0.09
Maternal body mass index before pregnancy	0.038	0.0102	3.69 0.0002	0.0243	0.0095	2.57 0.01

Factor	Quartile 3			Quartile 4				
	Estimate	Standard Error	t value	p-value	Estimate	Standard Error	t value	p-value
Intercept	-0.91	0.24	-3.77	0.0002	-0.93	0.25	-3.71	0.0002
Childhood age			(F-value: <0.0001)				(F-value: 0.83)	
3 y.o.	0.67	0.22	3	0.003	0.33	0.30	1.13	0.26
5 y.o.	0.81	0.23	3.5	0.0005	0.41	0.31	1.35	0.18
7-8 y.o.	0.82	0.26	3.17	0.0016	0.50	0.37	1.33	0.18
9-10 y.o	0.86	0.27	3.24	0.001	0.35	0.40	0.87	0.39
Maternal smoking during pregnancy (MS)	0.10	0.14	0.71	0.48	0.108	0.17	0.64	0.52
Childhood age*MS			(F-value: 0.44)				(F-value: 0.61)	
3 y.o. * MS	-0.11	0.23	-0.47	0.64	-0.39	0.30	-1.29	0.20
5 y.o. * MS	-0.35	0.24	-1.47	0.14	-0.46	0.31	-1.48	0.14
7-8 y.o. * MS	-0.36	0.27	-1.36	0.17	-0.59	0.38	-1.56	0.12
9-10 y.o. * MS	-0.34	0.27	-1.23	0.22	-0.41	0.41	-1.00	0.32
Maternal body mass index before pregnancy	0.023	0.0095	2.43	0.02	0.055	0.0094	5.84	<0.0001

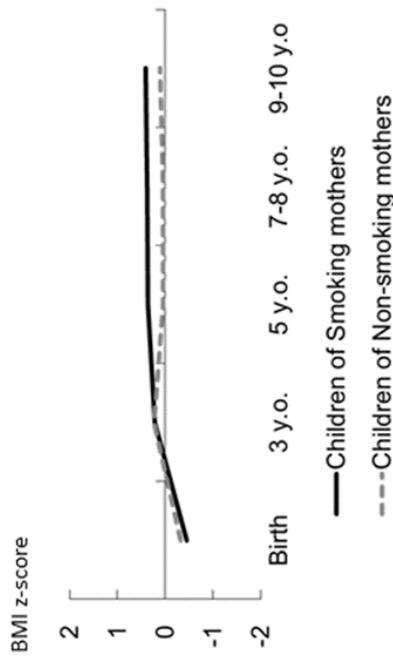
Birth weight: Quartile 1



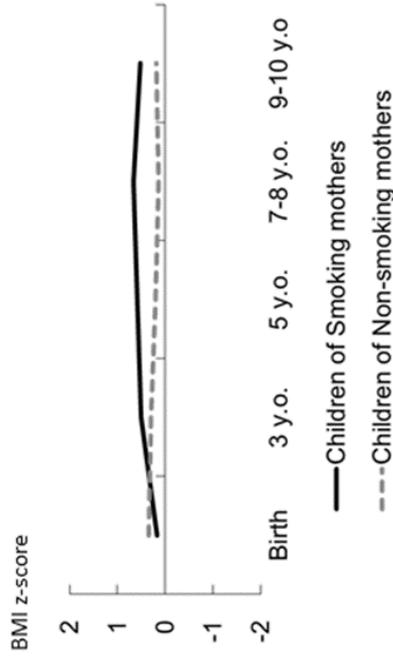
Birth weight: Quartile 2



Birth weight: Quartile 3



Birth weight: Quartile 4



Body mass index (BMI) z-score trajectories of children between smoking and non-smoking mothers in each quartile of birthweight calculated by individual growth analysis, in Project Koshu, Japan, 1991-2003 (n = 1,955)