

本邦におけるがんサバイバーの周産期予後等の実態調査とプレコンセプションケア確立に向けた研究

杉山 隆 愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科学 教授

研究要旨

近年のがん治療の進歩により、がんサバイバー女性の周産期転帰が注目されている。最近の海外のメタ解析で、がん治療を受けた後の周産期合併症に関しては放射線治療後であると早産のリスクが高いことが報告された (van der Kooi ALF et al. Eur J Cancer. 2019)。わが国のがんサバイバーの妊娠転帰に関する調査については、依然として不十分である。そこで本厚労科研究班の研究④本邦におけるがんサバイバーの周産期予後等の実態調査と プレコンセプションケア確立に向けた研究では、インターネット調査（株式会社マクロミル）を実施し、わが国におけるがんサバイバー女性の周産期転帰を検討することを目的とした（研究①）。さらに、CAYA（小児・AYA 世代）世代でがんを罹患した場合に、どのような社会的環境因子がその後の出産・分娩に関与しているのかについて解析を行い、特に社会組織の特徴とされるソーシャルキャピタルがどのような影響を及ぼしているのか明らかにすることを目的とした（研究②）。その結果、研究①では、若年がんサバイバーの妊娠に関して罹患したがん種として、子宮頸がん、乳がん、甲状腺がんが多いことが判明した。子宮頸がんまたは乳がんサバイバーは、早産や早産に伴う低出生体重児の割合が有意に高かった。甲状腺がんの既往歴のある被験者は、死産の割合が有意に高かった。子宮頸がん、乳がん、甲状腺がん以外の悪性腫瘍の既往歴のある被験者は、多胎妊娠、死産、早産の割合が有意に高かった。また、研究②では、CAYA 世代がんサバイバーはソーシャルキャピタルが乏しいことが判明した。特に、出産経験がない場合は親族・友人関係とのソーシャルキャピタルの欠如が顕著であった。したがって、CAYA 世代がん経験者が安心して出産できる社会の実現には、CAYA 世代がんサバイバーに対するソーシャルキャピタルを高めるような支援を検討する必要がある。

研究分担者

太田邦明（東邦大学 医学部 産科婦人科学）

安岡稔晃（愛媛大学 医学部附属病院 産科婦人科）

岩間憲之（東北大学 大学院医学系研究科）

荻島創一（東北大学 高等研究機構 未来型医療創成センター）

水野聖士（東北大学 東北メディカル・メガバンク機構）

長谷川潤一（聖マリアンナ医科大学 産婦人科学）

＜研究① わが国におけるがんサバイバー女性の周産期転帰の検討＞

1-A. 研究目的

近年のがん治療の進歩により、小児や思春期・若年層を含む CAYA 世代のがんの治療成績は向上している。最近の海外のメタ解析で、がん治療を受けた後の周産期合併症に関しては放射線治療後であると早産のリスクが 2 倍 (RR 2.27 (95%-CI; 1.34-3.82)) に及ぶことが報告された (van der Kooi ALF et al. Eur J Cancer. 2019)。また厚生労働科学研究費補助金「小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと生殖医療ネットワーク構築に関する研究 (代表研究者:三善陽子)」においても、本邦における小児期のがんサバイバーの周産期アウトカムでは放射線治療後の早産が多いことを報告している (Sekiguchi M et al. Pediatr Int. 2018)。一方、わが国のがんサバイバーの妊娠転帰に関する調査については、依然として不十分である。そのため、本研究における前年度実績として、本邦におけるがんサバイバーが出産まで到達した際の問題点をアンケート調査により解析し、若年がんサバイバーの妊娠では、高齢妊娠が多いことや、罹患したがん種として子宮頸がん、乳がん、甲状腺がん、血液腫瘍が多いことが特徴として認められ、妊娠予後としてがんサバイバーの出産では早産、低出生体重の頻度が高かったことを報告した (Yasuoka T et al. J Obstet Gynecol Res. under revised)。本年度はさらにわが国におけるがんサバイバー女性の周産期転帰をがん既往のない女性と比較して検証し、がん治療が周産期転帰に及ぼす影響について検討することを本研究の主な目的とした。

1-B. 研究方法

マクロミルオンラインリサーチシステム (株式会社マクロミル) を利用して、事前に登録した 4,121 名を対象にインターネット調査を実施した。調査対象者は、39 歳までに出産し、がん治療を受けた

ことのある女性を対象群とし、がん治療を受けたことのない女性を対照群としました。オンラインアンケートに回答した参加者は、同意を得た。(愛媛大学医学部附属病院倫理委員会により承認: 認可番号 2008018)

1-C. 研究結果

本研究では、不適切な回答をした回答者を除外した後、合計 3,309 名の回答者を解析した (表 1)。がん既往のある回答者は 629 名 (19.0%) であった。罹患したがん種としては、子宮頸がん (40.4%)、乳がん (19.1%)、甲状腺がん (7.0%) が多いことが特徴として認められた。多胎妊娠、死産、妊娠 37 週未満の早産、妊娠 34 週未満の早産、妊娠 32 週未満の早産の数と割合は、それぞれ 71 例 (2.2%)、53 例 (1.6%)、385 例 (11.8%)、179 例 (5.5%)、137 例 (4.2%) であった。また、低出生体重 (LBW)、LFD (light for date: 週数と比較して出生体重が軽い児)、HFD (heavy for date: 週数と比較して出生体重が重い児) の新生児の数と割合は、それぞれ 302 例 (10.7%)、326 例 (11.6%)、330 例 (11.7%) であった (表 2)。がんサバイバーは、原発部位の多い順に「子宮頸がん」、「乳がん」、「甲状腺がん」、「その他の原発部位」の 4 つのグループに分類して解析した (表 1)。

がん既往と多胎、死産、早産、低出生体重、LFD、HFD の関連について統計解析を行った (表 3 別頁)。子宮頸がんまたは乳がんの既往歴のある回答者は、がん既往のない回答者に比べて、妊娠 37 週未満の早産、妊娠 34 週未満の早産、妊娠 32 週未満の早産、早産で出生した LBW 児、HFD 児の割合が高かった。甲状腺がんの既往歴のある回答者は、死産の確率が有意に高かった。子宮頸がん、乳がん、甲状腺がん以外の悪性腫瘍の既往歴のある回答者は、がん既往のない回答者と比較して、多胎妊娠、死産、妊娠 37 週未満の早産、妊娠 34 週未満の早産、および妊娠 32 週未満の早産に有意に関連していた。

なお、これらの結果は、現在論文準備中である。

表 2：解析対象の背景

表 1：解析対象の回答者



1-D. 考察

がんサバイバーは、原発部位の多い順に「子宮頸がん」、「乳がん」、「甲状腺がん」、「その他の原発部位」の4つのグループに分類して解析した結果前述の成果を得た。

ただし、以下に述べる研究の限界がある。

1) 研究デザイン、解析対象について

本研究は、インターネット調査によるアンケート調査であり、出産時の母親の年齢については、データの欠落が多く見られた。また、不妊治療、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病など周産期アウトカムと直結する因子に関する情報が得られなかった。さらに、早産が自然分娩なのか誘発分娩や医学的理由による妊娠帰結なのかどうか不明であった。

背景	がん既往なし (N=2,680)	がん既往あり (N=629)			
		子宮頸がん サバイバー (N=254)	乳がん サバイバー (N=120)	甲状腺がん サバイバー (N=44)	その他の原発部位 (N=211)
分娩時年齢, n (%)					
35歳未満	1,316 (49.1)	133 (52.4)	39 (32.5)	18 (40.9)	120 (56.9)
35歳以上	337 (12.6)	23 (9.1)	20 (16.7)	8 (18.2)	24 (11.4)
不明	1,027 (38.3)	98 (38.6)	61 (50.8)	18 (40.9)	67 (31.8)
妊娠前BMI, kg/m ²	20.5 (2.9)	20.3 (2.9)	20.7 (3.0)	19.8 (2.9)	20.2 (3.1)
<18.5 kg/m ² , n (%)	604 (22.5)	63 (24.8)	26 (21.7)	13 (29.6)	68 (32.2)
18.5-24.9 kg/m ² , n (%)	1,895 (70.7)	173 (68.1)	80 (66.7)	30 (68.2)	130 (61.6)
>=25.0 kg/m ² , n (%)	181 (6.8)	18 (7.1)	14 (11.6)	1 (2.3)	13 (6.2)
妊娠中体重増加, kg	8.2 (5.1)	9.2 (8.7)	7.7 (5.8)	9.2 (5.1)	7.4 (6.6)
不妊治療の経験, n (%)	480 (17.9)	70 (27.6)	53 (44.2)	12 (27.3)	85 (40.3)
初産, n (%)	171 (6.4)	148 (58.3)	84 (70.0)	19 (43.2)	102 (48.3)
多胎, n (%)	50 (1.9)	2 (0.8)	7 (5.3)	0 (0.0)	12 (5.7)
死産, n (%)	34 (1.3)	3 (1.2)	4 (3.3)	2 (4.6)	10 (4.7)
平均分娩週数(週)	38.9 (2.7)	38.7 (3.4)	38.1 (4.6)	39.1 (1.9)	37.1 (5.4)
37週未満の早産, n (%)	262 (9.9)	40 (15.9)	29 (24.0)	3 (7.1)	51 (24.5)
34週未満の早産, n (%)	107 (4.0)	17 (6.8)	14 (12.0)	1 (2.4)	40 (19.2)
32週未満の早産, n (%)	74 (2.8)	15 (6.0)	11 (9.0)	0 (0.0)	37 (17.8)
単胎の新児					
性別(男児/女児), n (%)	1,197 (51.2)/ 1,140 (48.8)	98 (45.8)/ 116 (54.2)	48 (57.8)/ 35 (42.2)	23 (56.1)/ 18 (43.9)	72 (49.0)/ 75 (51.0)
出生体重, グラム	2,974 (437)	2,908 (519)	2,962 (470)	2,927 (412)	2,889 (464)
低出生体重 (<2,500 g), n (%)	244 (10.4)	30 (14.0)	11 (13.2)	4 (9.8)	13 (8.8)
早産	72 (3.1)	14 (6.5)	6 (7.2)	1 (2.4)	6 (4.1)
満期産	172 (7.4)	16 (7.4)	5 (6.0)	3 (7.3)	7 (4.8)
正常出生体重, n (%)	2,072 (88.7)	183 (85.5)	72 (86.8)	37 (90.2)	134 (91.2)
巨大児 (>=4,000 g), n (%)	21 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LFD (<10%ile), n (%)	272 (11.6)	27 (12.6)	5 (6.0)	5 (12.2)	17 (11.6)
AFD, n (%)	1,817 (77.8)	147 (68.7)	61 (73.5)	32 (78.1)	109 (74.2)
HFD (>=90%ile), n (%)	248 (10.6)	40 (18.7)	17 (20.5)	4 (9.8)	21 (14.3)

2) 原発部位の分類や治療内容について

本研究のアンケートにより得られたデータベースはがん治療内容も詳細不明であるため、症例数の少ない原発部位の分類は簡素化した。また本データベースは手術や化学療法、放射線治療が単独か否か不明であり、また放射線治療に関しては照射部位が不明なため解析には限界があった。

子宮頸がんサバイバーは円錐切除以上の治療が行われていることは明白であり、早産など周産期アウトカムと直結する可能性が高いため分けて考える必要があると思われる。

1-E. 結論

若年がんサバイバーの妊娠では、罹患したがん種として子宮頸がん、乳がん、甲状腺がんが多いことが特徴として認められた。この研究により、わが国においてもがんサバイバーの妊娠転帰は、早産や低出生体重などのリスクが高いことが示唆された。

<研究② CAYA 世代がんサバイバーが妊娠・出産を経験した際の社会・環境要因についての検討>

2-A. 研究目的

がんサバイバーは社会的な疎外感や孤立感が存在することが指摘されている。特にがんサバイバー本人の周囲における人間関係の頻度や質を表すソーシャルキャピタル (SC) に欠けていることが報告されている (Michael YK et al. J Psychosom Res. 2002)。そのためがんサバイバーは QOL が低く、心身的健康状態が悪化していることが推測される (下図参照)。



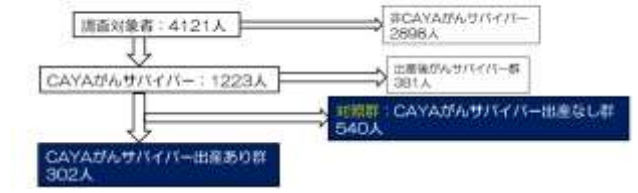
また、高水準な SC を持つ妊婦は妊娠中も産後も適切な管理を受けることができているため QOL が非常に高いことが報告されており、妊娠中の SC 支援は早産や胎児発育不全などの周産期合併症を可能性がある (McTavish S et al. Glob Health. 2015, Semali IA et al. PLoS One, 2015)。

それらの報告から本研究班では、CAYA 世代がんサバイバーが妊娠・出産を経験した際に社会・環境要因との関連、特に社会組織の特徴とされる SC がどのような影響を及ぼしているのかについて検討することを目的とした。今回の調査研究は、CAYA 世代のがんサバイバーのプレコンセプションケアの方策の糸口となり、成育基本法、第 3 期がん対策推進基本計画の方向性に合致するものである。

2-B. 研究方法

インターネット調査 (マクロミル社) を用いて、CAYA 世代がん経験者の条件を満たす者の有効回答数を 1,200 人に設定し、出産経験の有無に基づき割付を行った (図 1)。

図 1. 本研究における参加者フロー



そのため、調査対象者が 4121 人を必要とし、本研究の解析に必要な CAYA 世代がんサバイバー出産経験あり群 302 人、CAYA 世代がんサバイバー出産経験なし群 540 人を得ることができた。

2-C. 研究結果

がんサバイバー出産なし群は、がんサバイバー出産あり群と比べ高齢 (P=0.034)、未婚 (P<0.0001)、低収入 (P=0.0003) であった (表 1)。

表 1. 調査対象者の社会的背景

	がんサバイバー・出産あり群 (n=302)	がんサバイバー・出産なし群 (n=540)	P値
年齢	52.1 (10.2)	50.8 (10.1)	0.034
性別	151 (50.0%)	269 (49.8%)	0.988
婚姻状況	189 (62.6%)	301 (55.7%)	<0.0001
年収	2,100,000 (210,000)	2,000,000 (200,000)	0.0003
同居家族数	1.8 (0.5)	1.7 (0.5)	0.001
近所者数	1.5 (0.4)	1.4 (0.4)	0.001
近所者との会話回数	1.2 (0.3)	1.1 (0.3)	0.001
近所者との会話回数 (1ヶ月)	1.2 (0.3)	1.1 (0.3)	0.001
近所者との会話回数 (1週間)	1.2 (0.3)	1.1 (0.3)	0.001
近所者との会話回数 (1日)	1.2 (0.3)	1.1 (0.3)	0.001

SC 分析では、がんサバイバー出産なし群はがんサバイバー出産あり群より同居者数、身近な家族、会話回数がいずれも少ない傾向を認めた (表 2)。

表 2. 調査対象者のソーシャルキャピタル解析 (1)

	がんサバイバー・出産あり群 (n=302)	がんサバイバー・出産なし群 (n=540)	P値
同居家族数	1.8 (0.5)	1.7 (0.5)	0.001
近所者数	1.5 (0.4)	1.4 (0.4)	0.001
近所者との会話回数 (1ヶ月)	1.2 (0.3)	1.1 (0.3)	0.001
近所者との会話回数 (1週間)	1.2 (0.3)	1.1 (0.3)	0.001
近所者との会話回数 (1日)	1.2 (0.3)	1.1 (0.3)	0.001
近所者との会話回数 (1ヶ月) (1人あたり)	1.2 (0.3)	1.1 (0.3)	0.001
近所者との会話回数 (1週間) (1人あたり)	1.2 (0.3)	1.1 (0.3)	0.001
近所者との会話回数 (1日) (1人あたり)	1.2 (0.3)	1.1 (0.3)	0.001

また、がんサバイバー出産なし群はがんサバイバー出産あり群より社会的孤立群 (P=0.028) と抑うつ群 (P=0.043) が高かった (表 3)。

表3. 調査参加者のソーシャルキャピタル解析 (2)

LSNC項目	2007年(1)にがん経験なし集団の平均値	2007年(2)にがん経験あり集団の平均値	P値
社会的孤立	124.4778	97.8028	0.0001
孤独感	174.2623	152.3897	
社会資本			
絆			
絆の強さ	119.2204	80.7628	
絆の長さ	411.1700	258.8371	0.0001
絆の広さ (絆の長さ)			
絆	117.2167	92.0079	0.0004
絆の長さ	181.2429	79.2516	
絆の長さ	133.2403	79.2516	
絆	199.2746	107.1722	
絆の広さ (絆の長さ)			
絆	153.2838	97.1687	0.001
絆の長さ	119.2204	91.3013	
絆の長さ	114.2308	97.9548	
絆	149.2708	97.9548	
絆の広さ (絆の長さ)			
絆	142.2630	98.0252	0.003
絆の長さ	137.2548	89.9748	
絆の長さ	134.2530	84.0748	
絆	143.2546	88.0757	

さらに、探索因子分析より、情緒的支援、手段的支援、認識評価的支援の3因子を抽出したところ、がんサバイバー出産なし群はがんサバイバー出産あり群より、情緒的支援(P=0.0004)と、手段的支援(P<0.001)が少なかった。一般化線型混合モデル解析では、CAYA世代がん経験者は抑うつ(OR:1.459)および・社会的孤立(OR:1.387)のリスクが高かった(表4、5)。

表4. CAYA世代がんサバイバー経験なし群のソーシャルキャピタル因子に対する多変量解析

	Adjusted	Crude
年齢		
20~29歳	0.954 (0.800 - 1.115)	0.785 (0.598 - 1.121)
30~39歳	0.722 (0.512 - 1.018)	0.565 (0.488 - 0.910)
40~49歳	REF	REF
世帯収入		
<400万円未満	REF	REF
400~800万円未満	0.609 (0.401 - 0.924)	0.546 (0.370 - 0.805)
800万円以上	0.502 (0.312 - 0.803)	0.435 (0.279 - 0.678)
欠損	0.850 (0.541 - 1.350)	0.850 (0.556 - 1.298)
性別		
男	1.259 (0.810 - 1.966)	1.880 (1.070 - 3.309)
女	REF	REF
LSNCスコア		
高所得	REF	REF
社会資本	0.948 (0.663 - 1.355)	1.387 (1.034 - 1.850)
情緒的支援 (因子1)		
High	0.620 (0.370 - 1.039)	0.411 (0.272 - 0.633)
Mid-high	0.767 (0.466 - 1.262)	0.542 (0.356 - 0.825)
Mid-low	0.712 (0.443 - 1.145)	0.568 (0.336 - 0.849)
Low	REF	REF

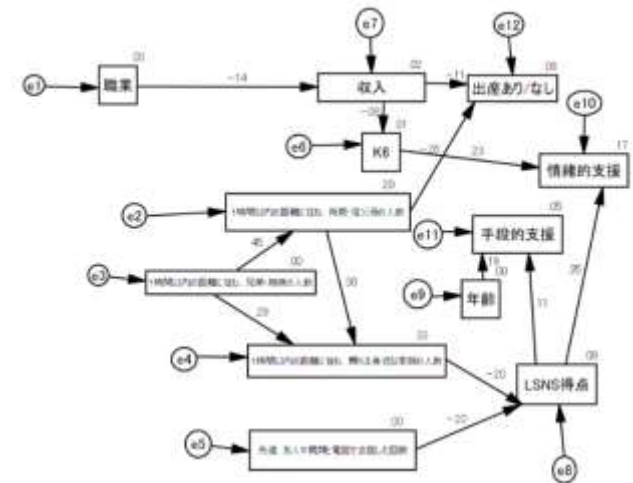
表5. CAYA世代がんサバイバー経験なし群のソーシャルキャピタル因子に対する多変量解析

	Adjusted	Crude
年齢		
High	1.32 (0.821 - 2.122)	1.117 (0.730 - 1.708)
Mid-high	0.718 (0.461 - 1.118)	0.544 (0.364 - 0.815)
Mid-low	0.613 (0.356 - 0.945)	0.588 (0.360 - 0.905)
Low	REF	REF
1時間以内の距離に住む両親・祖父母の人数 (Q15)		
0A	REF	REF
1-2A	0.508 (0.332 - 0.779)	0.407 (0.286 - 0.583)
3-4A	0.374 (0.223 - 0.627)	0.276 (0.182 - 0.422)
5人以上	0.373 (0.188 - 0.827)	0.233 (0.118 - 0.488)
1時間以内の距離に住む両親・祖父母の人数 (Q16)		
0A	REF	REF
1-2A	1.057 (0.732 - 1.527)	0.683 (0.507 - 0.918)
3-4A	0.448 (0.213 - 0.944)	0.290 (0.151 - 0.558)
5人以上	0.823 (0.257 - 3.272)	0.365 (0.106 - 1.190)
1時間以内の距離に住む両親・祖父母の人数 (Q18)		
0A	REF	REF
1-2A	0.772 (0.515 - 1.156)	0.438 (0.310 - 0.614)
3-4A	0.805 (0.518 - 1.300)	0.421 (0.300 - 0.678)
5人以上	1.09 (0.574 - 2.071)	0.423 (0.255 - 0.708)
先進・友人や親類と電話で連絡した回数 (Q20)		
0回	REF	REF
1-2回	0.617 (0.426 - 0.899)	0.506 (0.361 - 0.709)
3回以上	0.54 (0.344 - 0.847)	0.418 (0.282 - 0.621)

パス解析では、がんサバイバーの出産あり/なしに直接関係しているのは収入と1時間以内の距離に

住む両親・祖父母の人数のみであった。また収入が不明→400万円未満→400万円以上ごとに出産経験ないへのリスクが0.11ずつ減少した。さらに1時間以内に住む両親・祖父母の人数が0→1-2人→3-4人→5人以上ごとに出産経験ないへのリスクが0.26ずつ減少した(図2)。

図2. CAYA世代がんサバイバー出産経験なし群におけるパス解析



2-D. 考察

本研究により、CAYA世代がんサバイバーのうち出産経験がない集団は特にSCが乏しいことが明らかとなった。

がんサバイバーのうち妊娠経験なしリスクが低収入であることが示されたが、一般集団では若年者かつ低収入の方が出産経験が多くなる現象が認められる(Richard A et al. J Adoles Health, 2006)。しかし、がんサバイバーは一定期間を治療に要する時間があり、完治した年代が高年齢化していることが推測される。また、平成27-29年度厚生労働科学研究 がん対策推進総合研究事業『総合的な思春期・若年成人 (AYA) 世代のがん対策のあり方に関する研究 (堀部班)』の報告では、CAYA世代がんサバイバーは適切な時期での学校教育からの離脱により、低学歴となり、そのことが就職へと直結し、結果として低所得となることが判明している。さらに、不妊治療は非常に高額であることから、経済的資源の不足は、“経済的不妊症”を生み出すことが議論されている (Becker G. The elusive embryo: how women and men approach

new reproductive technologies, University of California Press. 2000)。以上を踏まえると本研究結果から CAYA 世代がんサバイバーの中でも治療により高齢化し、不妊治療が必要な状況でも経済的な問題から、治療を受けられなかったために出産経験がないことが推測される。加えて、パス解析でも、がんサバイバーが出産経験の有無に直接関与しているのが収入であったことから、がんサバイバーが出産を経験できる社会の構築のためには、経済的な支援が必要である可能性が示唆された。しかし、本研究では学歴や原疾患の重症度・治療期間などは解析していないため、今後の課題と言える。

CAYA 世代がんサバイバーは、学童・小児期の対人関係スキルを構築する時期の大半をがん治療に費やすことが多く、ソーシャルキャピタルが乏しいことが判明している (Eliason SR et al. Soc Psychol Q. 2015)。そのため、先行研究では、CAYA 世代がんサバイバーは友人関係や友人からの支援をより求めており (Stegenga K. J Pediatr Oncol Nurs. 2009)、友人とのソーシャルネットワークの欠如が QOL の低下と相関することが報告されている (Kroenke CH et al. Breast Cancer Res Treat. 2013, Sapp AL et al. Cancer. 2003, Soares A et al. Support Care Cancer. 2013)。本研究でも、がんサバイバー出産経験ない群は連絡が取れる親密な友人・親族が少なかったことから、QOL が低下していることが予測される。さらに、CAYA 世代がんサバイバーは治療により両親と離れるために、本来、親から受けられる保護を受けた経験が少ないために、その後、心理的な孤独感やストレスに暴露されることが多い (Prasad PK et al. J Clin Oncol, 2015)。本研究の結果でも、がんサバイバー出産経験ない群は 1 時間以内の距離に住む両親が少なかったことから、友人だけでなく、親族との対人関係が失われていることが推測され、妊娠出産へ向けた適切なサポートを両親から受けることができなかつた可能性がある。加えて、パ

ス解析でも、がんサバイバーが出産経験の有無に直接関与しているのが親族の存在であったことから、CAYA 世代がんサバイバーが出産する機会を得ることができる社会の構築にはサバイバーだけでなく、その親族を含めて支援する必要があることが示唆された。

2-E. 結論

CAYA 世代がん経験者を取り巻く環境は SC が乏しく、特に、出産経験がない場合はより顕著であった。したがって、CAYA 世代がん経験者に対して SC を高めるような支援を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

表 3 : がん既往と妊娠転帰の統計解析 (*は有意差あり)

妊娠転帰	がん既往なし (N=2,680)	がん既往あり(N=629)			
		子宮頸がん サバイバー (N=254)	乳がん サバイバー (N=120)	甲状腺がん サバイバー (N=44)	その他の 原発部位 (N=211)
妊娠37週未満の早産, case/n (%)	262/2,648 (9.9)	40/251 (15.8)	29/117 (24.8)	3/42 (7.2)	51/208 (24.5)
Model 1, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.71 (1.19-2.46)*	3.00 (1.93-4.66)*	0.71 (0.22-2.31)	2.93 (2.08-4.13)*
Model 2, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.92 (1.28-2.88)*	2.62 (1.57-4.35)*	0.83 (0.25-2.75)	2.70 (1.82-3.99)*
Model 3, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.87 (1.25-2.81)*	2.54 (1.52-4.23)*	0.81 (0.24-2.67)	2.60 (1.76-3.83)*
妊娠34週未満の早産, case/n (%)	107/2,648 (4.0)	17/251 (6.2)	14/117 (10.9)	2/42 (4.8)	43/208 (16.6)
Model 1, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.71 (1.01-2.91)*	3.24 (1.79-5.85)*	0.58 (0.08-4.26)	5.59 (3.76-8.31)*
Model 2, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	2.02 (1.13-3.60)*	2.86 (1.45-5.63)*	0.76 (0.10-5.64)	5.31 (3.33-8.46)*
Model 3, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	2.02 (1.13-3.60)*	2.75 (1.39-5.45)*	0.74 (0.10-5.51)	5.30 (3.34-8.41)*
妊娠32週未満の早産, case/n (%)	74/2,648 (2.8)	15/251 (6.0)	11/117 (9.0)	0/42 (0.0)	37/208 (17.8)
Model 1, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	2.19 (1.24-3.88)*	3.61 (1.86-7.00)*	-	7.36 (4.81-11.3)*
Model 2, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	2.83 (1.52-5.27)*	3.34 (1.56-7.16)*	-	7.62 (4.62-12.6)*
Model 3, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	2.87 (1.54-5.33)*	3.22 (1.50-6.93)*	-	7.77 (4.73-12.8)*
多胎, case/n (%)	50/2,680 (1.9)	2/254 (0.8)	7/120 (5.3)	0/44 (0.0)	14 (5.3)
Model 1, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	0.42 (0.10-1.73)	3.28 (1.45-7.41)*	-	3.19 (1.67-6.11)*
Model 2, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	0.60 (0.14-2.57)	5.52 (2.19-14.0)*	-	4.36 (2.16-8.83)*
Model 3, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	0.59 (0.14-2.51)	5.61 (2.22-14.2)*	-	4.21 (2.10-8.44)*
死産, case/n (%)	34/2,680 (1.3)	3/254 (1.2)	5/120 (3.8)	2/44 (4.6)	13/211 (4.9)
Model 1, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	0.93 (0.28-3.05)	2.68 (0.94-7.69)	3.71 (0.86-15.9)	3.87 (1.89-7.95)*
Model 2, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.54 (0.44-5.36)	2.31 (0.68-7.81)	5.66 (1.25-25.6)*	3.94 (1.67-9.30)*
Model 3, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.53 (0.44-5.34)	1.94 (0.57-6.61)	5.11 (1.11-8.46)*	3.60 (1.53-8.46)*
低出生体重児, case/n (%)	244/2,337 (10.4)	30/214 (14.0)	11/83 (13.2)	4/41 (9.8)	13/147 (8.8)
Model 1, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.39 (0.93-2.10)	1.31 (0.68-2.50)	0.93 (0.33-2.64)	0.83 (0.46-1.49)
Model 2, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.45 (0.91-2.30)	1.28 (0.63-2.61)	0.97 (0.34-2.80)	0.79 (0.43-1.47)
Model 3, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.42 (0.89-2.25)	1.26 (0.61-2.57)	0.97 (0.33-2.81)	0.78 (0.42-1.45)
低出生体重児 (妊娠37週未満の早産), case/n (%), Reference: >=2,500g	72/2,337 (3.1)	14/214 (6.5)	6/83 (7.2)	1/41 (2.4)	6/147 (4.1)
Model 1, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	2.21 (1.22-4.00)*	2.42 (1.02-5.76)*	0.79 (0.11-5.81)	1.30 (0.56-3.05)
Model 2, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	2.70 (1.39-5.23)*	2.92 (1.10-7.75)*	1.04 (0.14-7.89)	1.57 (0.63-3.87)
Model 3, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	2.70 (1.39-5.24)*	2.75 (1.03-7.37)*	1.01 (0.13-7.64)	1.59 (0.64-3.93)
LBW infants (Term birth), case/n (%), Reference: >=2,500g	172/2,337 (7.4)	16/214 (7.4)	5/83 (6.0)	3/41 (7.3)	7/147 (4.8)
Model 1, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.04 (0.61-1.78)	0.83 (0.33-2.08)	1.00 (0.31-3.30)	0.64 (0.29-1.39)
Model 2, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	0.93 (0.51-1.70)	0.74 (0.27-1.98)	0.92 (0.27-3.12)	0.52 (0.23-1.17)
Model 3, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	0.93 (0.51-1.71)	0.72 (0.27-1.94)	0.91 (0.27-3.09)	0.52 (0.23-1.18)
LFD, case/n (%), Reference: AFD	272/2,337 (11.6)	27/214 (12.6)	5/83 (6.0)	5/41 (12.2)	17/147 (11.6)
Model 1, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.23 (0.80-1.89)	0.55 (0.22-1.39)	1.04 (0.40-2.70)	1.04 (0.62-1.76)
Model 2, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.23 (0.80-1.90)	0.55 (0.22-1.40)	1.08 (0.41-2.83)	0.96 (0.56-1.64)
Model 3, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.23 (0.80-1.91)	0.56 (0.22-1.41)	1.08 (0.41-2.83)	0.96 (0.56-1.64)
HFD, case/n (%), Reference: AFD	248/2,337 (10.6)	40/214 (18.7)	17/83 (20.5)	4/41 (9.8)	21/147 (14.3)
Model 1, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.99 (1.37-2.90)*	2.04 (1.17-3.55)*	0.92 (0.32-2.61)	1.41 (0.87-2.29)
Model 2, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.98 (1.36-2.89)*	1.97 (1.12-3.45)*	0.91 (0.32-2.61)	1.49 (0.92-2.44)
Model 3, オッズ比 (95% 信頼区間)	Reference	1.98 (1.36-2.89)*	1.99 (1.14-3.49)*	0.91 (0.32-2.62)	1.49 (0.92-2.44)

Model 1 : 都道府県をランダム切片としてモデルに含めた。

Model 2 : 出産時の母親の年齢 (≧35 歳か否か) の欠測データをダミー変数としてモデルに含めた。

Model 3 : 感度分析 (分娩時年齢を完全条件付き指定で代入した解析結果)