



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Risk Factors for Poor Fetal Growth and Preterm Birth in Japan
Author(s)	田村, 菜穂美
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第13272号
Issue Date	2018-06-29
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13272
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83721
Type	doctoral thesis
File Information	Naomi_Tamura.pdf



学 位 論 文

Risk Factors for Poor Fetal Growth and Preterm Birth in Japan
(児の在胎週数および出生体重に影響を及ぼす要因の検討)

田 村 菜 穂 美

北海道大学大学院保健科学院
保健科学専攻保健科学コース

2018 年度

目次

学位論文内容の要旨	1
.....	3
第1章：日本の早産、Very Low Birth Weight および term-Small for Gestational Age に 影響するリスク要因の違いに関する検討	5
1-1. 研究背景.....	5
1-2. 対象と方法.....	6
1-2-1. 対象者.....	6
1-2-2. 質問票調査（曝露評価）	7
1-2-3. 児の出生アウトカム（アウトカム評価）	7
1-2-4. 統計解析手法	8
1-2-4-1. 有向非巡回モデル（directed acyclic graph : DAG）	8
1-2-5. 倫理的配慮	11
1-3. 結果.....	12
1-4. 考察.....	43
第2章：両親の社会経済的背景が児の small for gestational age に与える影響を媒介する要 因の検討.....	46
2-1. 研究背景.....	46
2-2. 対象と方法	47
2-2-1. 研究対象者	47
2-2-2. 質問票調査	47

2-2-3. 血漿コチニン値測定	48
2-2-4. アウトカム測定	48
2-2-5. 統計解析手法.....	48
2-2-6. 倫理的配慮.....	49
2-3. 結果.....	50
2-4. 考察.....	66
結論.....	68
謝辞.....	70
引用文献.....	71
業績リスト.....	76
参考資料.....	76

学位論文内容の要旨

研究背景

十分な在胎週数を経ないで出生する早産、また胎児期発育が抑制された結果、低出生体重（low birth weight : LBW）および在胎週数別出生体格基準における 10%未満（Small for Gestational Age : SGA）で出生することは、乳幼児期に限らず生涯にわたって、深刻な健康影響をもたらすことが報告されている。2014 年の Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 諸国の LBW の割合は平均 6.5%に対して、日本は先進国であるにも関わらず 2 番目に高い 9.5%であった。厚生労働省の報告によると、日本の平均出生体重は 1980 年の 3.14kg から 2014 年では 2.96kg と 180g 減少し、同時に出生体重が 2500g 未満の低出生体重児の発生割合は 4.3%増加した。また、1980 年に 4.1%であった早産の割合は、2014 年には 5.7%に増加した。出生体重の減少には、様々な要因が指摘されている。日本における記述論文では、日本の LBW の割合が増加しはじめた 1980 年代以降、日本人女性の喫煙増加、平均 Body Mass Index (BMI) の減少したことから、これらが LBW 増加の一因となっている可能性を指摘している。また Wilcox は、在胎週数と出生体重に影響を及ぼす因子は異なっていることから、それらの要因の検討においては、指標を分けて分析する必要があるとしている。さらに、在胎週数や出生体重のリスク要因として複数の両親の特徴との関係を調べる研究は報告されているが、両親の要因間には強い相関があり、解析において十分に調整されていない研究が多い。

本研究の目的は、日本における在胎週数および出生体重のリスク要因としての、母親および父親の特徴を明らかにすることとした。第 1 章では、在胎週数および出生体重の低下の指標として早産、very low birth weight (VLBW) および正期産 SGA (term-SGA) に及ぼす両親の特徴を評価した。第 2 章では、第 1 章で両親の学歴と SGA との関係が見られたことから、社会経済が SGA に影響を媒介している両親の特徴について、その構造と大きさを明らかにすることを目的とした。

対象と方法

第 1 章では、本研究では出生コホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」に参加した妊婦 20,926 人とその子を対象とした。両親の特徴は、自記式の妊娠初期調査票のデータを用いた。母親および父親のリクルート時の年齢、母親の妊娠直前の身長と体重、これまでの妊娠回数、出産回数、母親および父親の喫煙習慣の有無、母親の同居人および職場での受動喫煙の有無、母親および父親の飲酒習慣の有無、母親および父親の既往歴、母親のサプリメント摂取習慣の有無、今回の妊娠に関する生殖補助医療の受診、母親および父親の最終学歴、世帯年収をリスク要因として検討した。児の性別、在胎週数、出生体重は、医療記録から転記された新生児個票の情報を用いた。妊娠 37 週未満の早産、出生体重 1500g 未満を VLBW、および妊娠 37 以降の SGA を term-SGA と定義し、出生アウトカムとして評価とした。一般化線形モデル（二項分布、リンク関数ロジット）を用いて、両親の特徴による早産、VLBW および term-SGA のリスク比 (Relative Risk: RR) を求めた。RR は調整変数なしのモデル、母親の年齢及び教育歴のみで調整したモデル、有向非巡回モデル (directed acyclic graph : DAG) を用いて調整したモデルの 3 通りで求め、結果を比較した。また、両親の特徴の交互作用の有無についても検討した。

第 2 章では、対象者は、第 1 章と同じデータを使用した。社会経済的背景は非観測変数とし、両親の教育歴および世帯年収から規定した。まずは、社会経済的背景による SGA への影響の媒介要因となりえる両親の特徴について、SGA を一般化線形モデル（二項分布、リンク関数ロジット）で RR を求めた。次いで

一般化線形モデルで抽出された変数 ($p < 0.10$) を共分散構造分析によるモデルに投入した。共分散構造分析では、①媒介要因間の関係を独立と仮定する分析と、②第 1 章の DAG を参考に媒介要因間にも関係を想定した分析の二通りの分析を実施した。①媒介要因間の関係を独立と仮定する分析では、社会経済的背景から媒介要因、また媒介要因から SGA へ延びる矢印の係数を掛け合わせ、社会経済的背景が SGA に与える影響の間接効果(Indirect effect)を求めた。

結果

第 1 章では、早産、VLBW および term-SGA のリスク要因として、それぞれ異なる両親の特徴が明らかになった。母親および父親の出産時年齢が 35 歳以上であることと妊娠のために生殖補助医療を受けることは早産および VLBW のリスクを高くしたが、term-SGA については妊娠初期の飲酒習慣があることはリスクを高くし、母親および父親の最終学歴が大学卒業以上であることはリスクを低くした。加えて、母親の妊娠前の BMI が $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ であることは早産と term-SGA の両方のリスクを高くした。また、交互作用が認められた妊娠前 BMI と母親の最終学歴が早産の RR に及ぼす影響を層別分析した結果、母親の最終学歴が中学校卒業の群で、低 BMI ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$) のリスクが高くなることが明らかになった。

第 2 章では、独立した媒介要因の共分散構造分析の結果、母親の妊娠前 BMI (≥ 18.5 to < 18.5)、妊娠後期血中コチニン値 (never to passive, passive to active)、妊娠初期の飲酒習慣 (no to yes)、妊娠初期のサプリメント摂取習慣 (no to yes) は媒介要因になっていることが分かった。検討した変数の中で、直接 SGA に与える影響が大きな要因は、母親の妊娠前 BMI (≥ 18.5 to < 18.5) であった (標準化 $\beta = 0.068$)。しかし、社会経済的背景から間接的に SGA に与える影響としては、母親の妊娠前 BMI よりも母親の妊娠後期コチニン値 (never to passive, passive to active) の方が大きく、標準化 β を積算した間接効果は 0.0173 で妊娠前 BMI のおよそ 3 倍であった。

結論

本研究では、日本における在胎週数および出生体重の抑制のリスク要因として、妊娠合併症以外の母親および父親の特徴が異なることが、明らかになった。早産および VLBW では、母親および父親の出産時年齢が 35 歳以上であることと、今回妊娠のために生殖補助医療を受けたことがリスクを上げた。また、term-SGA についてはむしろ妊娠初期の飲酒習慣があることはリスクが高くなったが、一方で、母親および父親の最終学歴が大学卒業以上であることはリスクを低くした。母親の妊娠前の BMI が $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ であることは早産と term-SGA の両方のリスクを高くすることが明らかになった。この低 BMI ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$) がリスクを上げる傾向は、これは日本独特の特徴であった。第 2 章では、社会経済的背景が悪化することによる SGA への影響は、母親の妊娠前 BMI が低下、妊娠後期の受動喫煙、能動喫煙、妊娠初期の飲酒習慣を増加させることを媒介要因としていることが明らかになった。これらの研究から得られた結果から、両親の特徴に合わせて早産・VLBW・term-SGA を予防する必要性が示された。また、早産と term-SGA の予防のためにも、妊娠前および妊娠中に低 BMI ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$) であることは、出産に悪影響を及ぼすという知見を広めることが必要だと考えられる。また、社会経済要因が不利であることによって SGA となるリスクは、妊婦の能動・受動喫煙を減らすこと、適正範囲の BMI であることで予防できる可能性が示された。(2754 文字/3000 文字)

緒言

十分な在胎週数を経ないで出生する早産、または胎児期発育が抑制され、その結果、低出生体重 (low birth weight : LBW)、在胎週数別出生体格基準において 10%未満 (Small for Gestational Age : SGA) の出生は、乳幼児期に限らず生涯にわたって、深刻な健康影響をもたらすことが報告されている(McCormick 1985)。早産、またはLBWやSGAとして生まれた児は、乳幼児期には死亡のリスクが高く、幼児期には発達の遅れがみられ、また、肥満になりやすく、成人後では慢性疾患になりやすく、特に心疾患の発症リスクが高くなることが報告されている(Strauss, 2000; Huxley et al., 2000)。これは、1980年代から1990年代にかけてBarkerらによって、「低出生体重児は成人期に糖尿病や高血圧、高脂血症など、いわゆるメタボリックシンドロームを発症するリスクが高い」という疫学研究に基づく「胎児プログラミング仮説」が提唱された(Barker, 1998; Barker et al., 2002; Barker and Osmond, 1986)。その後、単に疾患だけでなく人々の健康が胎児期～幼小児期の環境の影響を強く受ける(発達期可塑性が重要)とする Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説が提唱されるようになった(Gluckman and Hanson, 2004a; Gluckman and Hanson, 2004b; Gluckman and Hanson, 2004c; Gluckman et al., 2005)。

日本は先進国であるにもかかわらず、早産およびLBWの割合が増加している。2014年のOrganisation for Economic Co-operation and Development (OECD)諸国の低出生体重児(2500g以下)の割合は平均6.5%であるのに対して、日本は2番目に高く9.5%であった(OECD, 2016)。厚生労働省も日本における出生体重は減少傾向にあることを報告している(The Ministry of Health, 2014)。日本の平均出生体重は、1980年に3.14kgであったが2014年では2.96kgと180g減少しており、同時に出生体重を2500g未満の低出生体重児発生割合は4.3%増加した。また、1980年に4.1%であった早産の割合は、2014年には5.7%に増加した(公益財団法人母子衛生研究会, 2016)。

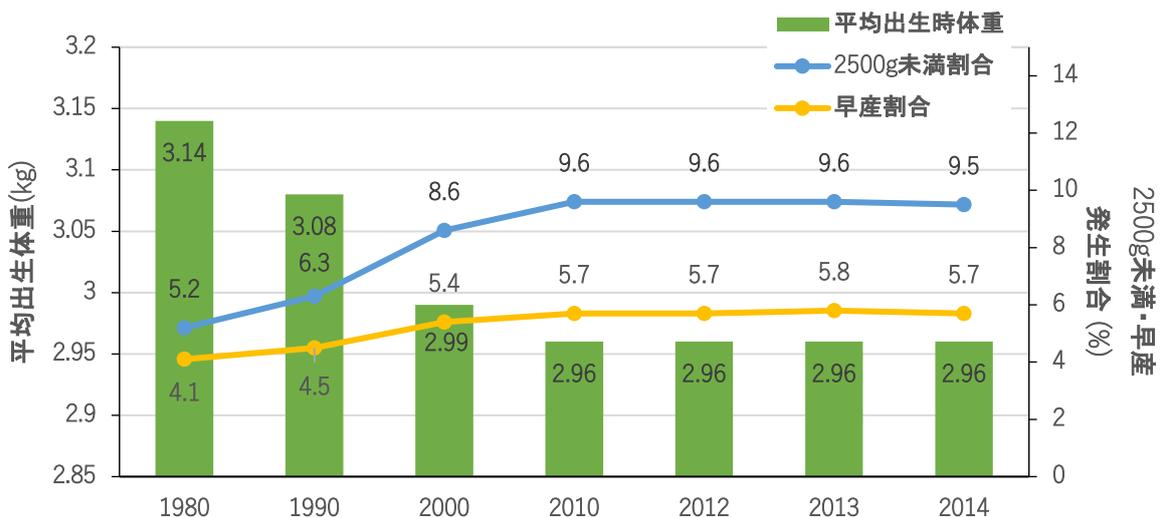


図1：日本の平均出生体重および低出生体重児・早産の発生割合の推移

出生体重の減少には、様々な要因が指摘されている。早産、LBW および SGA のリスク要因として、若年齢または高年齢での出産、栄養失調、前のお産から短い期間で妊娠出産すること、母親自身がLBW や SGA で生まれたこと、喫煙や飲酒などのライフスタイルが挙げられる(Kramer, 2013; Kramer, 2003; Kramer et al., 2014; WHO et al., 2004; Goldenberg et al., 2008; McCowan and Horgan, 2009; Jason Gardosi, 2000; Manuela Pfinder, 2013)。また、妊娠高血圧症候群および妊娠糖尿病は、在胎週数および出生体重を変化させることがすでに報告されている(Shinya TAIRAKU et al., 2012)。慢性的な高血圧症と妊娠高血圧症候群は糖尿病または妊娠糖尿病と関係があることも報告されている (Bertozi et al., 2011; Bao et al., 2016)。その疾患が発生するための機序は、早産、VLBW および term-SGA が発生するための機序と異なっている。そのため、集団全体の早産、VLBW および term-SGA に影響を及ぼしている両親の特徴のリスクを観察するためには、これらの早産、VLBW および term-SGA への病理学的な要因を持つ人とそうでない人は分けて観察する必要がある。

欧米諸国では、母親が社会経済的要因において不利であると児の出生体重が減少し、また、早産のリスクが有意に高くなることが指摘されている(Verropoulou and Tsimbos, 2013; Metcalfe et al., 2011; Poulsen et al., 2015)。システムティックレビューでは社会経済的要因の中でも、教育歴が早産とLBW に影響していたことが報告された(Zhu et al., 2005; Reichman and Teitler, 2006; Parker and Schoendorf, 1992)。デンマークのコーホート研究早産および SGA は、教育歴高いと有意にリスクが下がることが示されている(Mortensen, 2013)。現在、日本における子どもの貧困の問題が注目を集めはじめた。厚生労働省は平成 25 年版子ども・若者白書の中で、平成 21 年の日本の子どもの貧困率は昭和 60 年から約 4%上昇した 15.7%となっており、OECD 加盟国 30 か国中 12 位で、平均を上回る貧困率であることを発表した(OECD, 2013)。また、子どもの貧困は親世代の貧困が連鎖することによって引き起こされていることも指摘されている。諸外国においても、養育環境の影響により成人後も貧困が継続することが指摘されているが、世代間での貧困連鎖の経路は未だに不明である。Kawachi らは、社会的格差が健康に影響を与えることを指摘している。欧米ではこの影響は顕著なものとして注目されてきたが、日本においても、世帯収入の低い群の出生体重が小さくなる(Teramoto et al., 2006)、親の最終学歴が低いほど SGA のリスクが高くなることが報告されている(Fujiwara et al., 2013)、児の出生体重に関する研究は少ない。

日本における先行研究では、周産期医療の発達に伴い、早産児や未熟児を救命できることになったこと、高齢出産や不妊治療、ハイリスク妊娠の増加に伴う帝王切開の割合が増加したことなどの社会的背景が低出生体重児を増加させている可能性について報告している(YOSHIDA et al., 2014)。また、多胎が増えていることも、LBW が増える原因として指摘されている(Takimoto et al., 2005)。記述的研究では、日本のLBW の割合が増加している 1980 年代以降、同時期に日本人女性の喫煙率が増加していること、また、平均 BMI が減少していることから、これらが LBW 増加の原因となっている可能性を指摘している(Ohmi et al., 2001; Hidemi Takimoto, 2004)

本研究の目的は、日本において在胎週数および出生体重へ影響を及ぼす、病因以外の要因を明らかにすることである。第 1 章では、病因以外の母親と父親の要因が、在胎週数および胎児期発育の抑制の指標である早産、Very Low Birth Weight (VLBW) および正期産の SGA (term-SGA) に及ぼす影響を明らかにする。また、第 2 章では第 1 章で関連が認められた両親の学歴を含む、両親の社会経済的背景が、SGA に与える影響を媒介する要因と、その影響の大きさを明らかにすることを目的とした。

第 1 章：日本の早産、Very Low Birth Weight および term-Small for Gestational Age に影響するリスク要因の違いに関する検討

1-1. 研究背景

在胎週数が十分でないまま早産で生まれること、および胎児期発育が抑制されて低出生体重 (low birth weight : LBW)、在胎週数別出生体格基準において 10%未満 (Small for Gestational Age : SGA) で生まれることは、乳幼児期に限らず生涯にわたって、深刻な健康影響を及ぼすことが報告されていることは、緒言で述べた。

ところで、先行研究により、在胎週数と出生体重の要因は異なることが指摘されており、在胎週数と出生体重に関する指標は分けて分析する必要があることが指摘されている(Wilcox, 2001)。妊娠 37 週未満での出産を早産(Goldenberg et al., 2008)、出生体重 1500g 未満を VLBW、在胎週数別出生体格基準において下位 10%未満である基準の SGA などで多角的に評価することが重要である。

複数の在胎週数と出生体重を表す指標と両親の特徴との関係を調べる疫学研究はこれまでも報告されている(Oldereid et al., 2018; Erika Ota, 2014)。その研究の質を決めるのは、研究デザインであるといっても過言ではない。在胎週数と出生体重の間、また、両親の要因間には強い相関があり、両親の要因の情報を適切に収集し、この影響を取り除くための統計解析を行わなければ、結果を正確に解釈することはできない(Kramer et al., 2014; Schisterman et al., 2009; Wilcox, 2006)。統計解析における共変量を選択する際に、必要最小限の組み合わせを選択するために directed acyclic graph : DAG を利用する有用性が近年報告されている(Pearl, 2016)。DAG は観察データに依存するのではなく、むしろ背景となる仮説 (Background assumption) に基づいて因果関係を同定する(Greenland et al., 1999; 鈴木 et al., 2009; 小松 et al., 2009; PEARL, 1995)。データに基づく因果モデルを構築するのではなく、研究者自身の研究仮説を可視化することで明示的に表現し、作成したモデルの妥当性や精度などの限界点も示した上で、研究結果を正しく解釈することを目的とする(Rothman et al., 2008)。実際に在胎週数および出生体重の解析のための調整変数を DAG で選択する研究は増えつつある(Rego et al., 2016; Wilcox et al., 2011)。

本研究の目的は、日本において、超低出生体重 (very low birth weight: VLBW) 、妊娠 37 週以降の SGA (Term-SGA) および早産へのリスク要因として、母親および父親の高齢出産、母親の瘦身願望、家族の社会経済要因とライフスタイル、そして生殖補助医療等の受診などが、それぞれの指標にどのように影響しているのかを明らかにすることである。

1-2. 対象と方法

1-2-1. 対象者

本研究では 2001 年より行われている前向き研究「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ(The Hokkaido Study on Environment and Children's Health: Malformation, Development and Allergy)」に参加した妊婦とその子を対象とした。北海道スタディの立ち上げの背景と目的や特徴、これまでの経緯や到達点の詳細はコーホートプロフィールに記されている (Kishi et al., 2017; Kishi et al., 2013; Kishi et al., 2011)。



図 2 北海道内 37 か所の調査協力産科医療機関の分布

北海道スタディは「札幌コーホート」と「北海道コーホート」の 2 つの集団から構成されるが、本研究で用いたのは北海道コーホートに参加する母 20,926 人とその児である。2003 年 2 月～2012 年 3 月の間に、北海道内の 37 の産科医療機関（図 2）を受診した妊娠 13 週頃の妊婦に对面で研究についての説明を行い、同意を取得した(岸 and 佐々木, 2010)。調査への参加に同意した妊婦は、妊娠初期に自記式質問紙（妊娠初期調査票）にて母親とそのパートナーの特徴について回答した。また、器官形成期にあたる妊娠初期、および妊娠後期に母体血を収集した。出産時には、臍帯血を採取した。出産時の情報は、出産した産科医療機関のスタッフにより、医療記録から新生児個票に転記された。収集した新生児個票のデータには、欠損があったため、未回収分の調査票データについて、不足している情報を再送して産科医療機関へ再度問い合わせも行った。また、医療機関によっては閲覧許可を得て、研究者がカルテ情報のを転記を実施した。里帰り出産や緊急搬送等の理由で、出産時に別の産科医療機関へ転院した妊婦の情報についても収集した。

本研究の統計解析には、北海道スタディ大規模コホートに参加した妊婦 20,926 人のうち、妊娠帰結が観察できなかった者 (n=1,347)、死産・流産・多胎だった者および母親が妊娠中に妊娠高血圧症候群・妊娠糖尿病を罹患していた者 (n=1,176)、アウトカム (SGA: 出生体重・在胎週数・児の性別・母の出産歴) の情報が欠測しているもの (n=344) を除いた 18,059 組の母児ペアのデータを使用した。対象者の抽出フローを図 3 に示す。

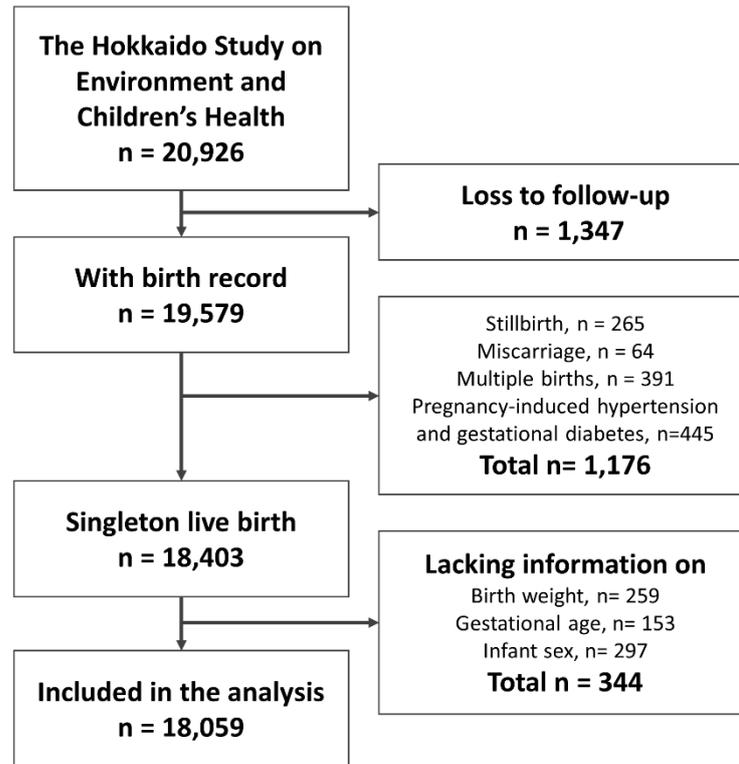


図 3 研究対象者の選択の流れ

1-2-2. 質問票調査 (曝露評価)

北海道大規模コホート研究対象者は、妊娠初期にベースライン調査として以下の情報を妊娠調査票に記入した。母親および父親のリクルート時の年齢、母親の妊娠直前の身長と体重、これまでの妊娠回数、出産回数、母親および父親の喫煙習慣の有無、母親の同居人および職場での受動喫煙の有無、母親および父親の飲酒習慣の有無、母親および父親の既往歴、母親のサプリメント摂取習慣の有無、今回の妊娠に関する生殖補助医療の受診、母親および父親の最終学歴 (中学卒、高校卒、短大・専門学校卒、大学卒、その他)、世帯年収 (<300, 300-499, 500-799, ≥ 800 万円)。参考資料に実際に使用した、妊娠初期調査票を示す。早産、LBW、term-SGA のリスク要因として検討する両親の特徴は、ベースライン調査のデータを用いた。

1-2-3. 児の出生アウトカム (アウトカム評価)

児の性別、在胎週数 (週)、出生体重 (g) は、医療記録から転記された新生児個票の情報から出生アウトカムを評価した。在胎週数と出生体重は異なる影響を受けることが指摘されており、これらの違いを観察するために以下の3つの指標を求めた(Wilcox, 2001)。そのため本研究では、胎児発育不全および

早産の指標として、超低出生体重（very low birth weight: VLBW）、妊娠 37 週以降の SGA（Term-SGA）および早産を用いた。妊娠 37 週未満での出産を早産、出生体重 1500g 未満を VLBW、妊娠 37 週以降かつ在胎週数別出生体格基準において下位 10%未満であった児を term-SGA として定義した(医療情報科学研究所, 2007)。本研究での term-SGA の算出には、日本小児科学会新生児委員会が作成した、性別、母親の出産歴が初産・経産別、在胎週数別に出生体重を評価する基準を用いた(Itabashi K, 2010; Itabashi et al., 2014)。

1-2-4. 統計解析手法

解析の際のカテゴリは母親および父親のリクルート時の年齢、(≤ 24 , $25-34$, ≥ 35 歳)、母親の妊娠前の BMI (<18.5 , $18.5-24.9$, $25-29.9$, ≥ 30 kg/m²)、母親および父親の既往歴、母親のサプリメント摂取習慣の有無、妊娠初期の母親の能動喫煙、受動喫煙の有無、妊娠初期の父親の能動喫煙の有無、妊娠初期の母親および父親の飲酒習慣の有無、今回の妊娠に関する生殖補助医療の受診の有無について回答した。母親および父親の最終学歴 (≤ 9 , $10-12$, $13-15$, ≥ 16 年) および世帯年収 (<300 , $300-499$, $500-799$, ≥ 800 万円) とした。

在胎週数(週)、出生体重(g)の平均と標準偏差を求めた。両親の特徴等、カテゴリで表された変数は頻度と割合を計算した。早産、VLBW および term-SGA と要因との関係についてカイ二乗検定を行った。両親の要因間の相関を確認するために、カイ二乗検定を行った。一般化線形モデル(二項分布、リンク関数ロジット)を用いて、早産、VLBW および term-SGA へのリスク比(Relative Risk: RR)を求めた。RR は調整変数なしのモデル、母親の年齢及び教育歴のみで調整したモデル、有向非巡回モデル(directed acyclic graph : DAG)を用いて調整したモデルの 3 通りで求め、結果を比較した。

1-2-4-1. 有向非巡回モデル(directed acyclic graph : DAG)

DAG は共変量を選択する際に、必要最小限の組み合わせを選択するために作成した(図 4)(Rothman et al., 2008; Pearl, 2016)。DAG は観察データに依存するのではなく、むしろ背景となる仮説(Background assumption)に基づいて因果関係を同定する(1999_Greenland)。データに基づく完全な因果モデルを構築するのではなく、研究者自身の研究仮説を可視化することで明示的に表現し、妥当性や精度などの限界点も示した上で、研究結果を正しく解釈することを目的としている(Glymour MM and Greenland S. Causal diaframs. In Rothman KJ et al. Modern epidemiology. 3rd edition. 2008, 183-209)。

DAG はリスク要因として、本研究で用いた母親と父親の特徴とアウトカムとの関係の仮説を表現している。DAG による調整モデルでは両親の各特徴がそれぞれ早産、VLBW および Term-SGA のアウトカムに影響を与える主要因となった場合に分けてモデル解釈し、共変量を選択して RR を求めた。交絡要因 1 はアウトカムと、アウトカムに影響を与える主要因の両方に直接矢印がつながっているものを選択した(図 4 (a))。さらに、交絡要因 2 として、アウトカムと交絡要因 1 に直接矢印がつながっている要因を定義した(図 4 (a))。媒介要因となっている要因、すなわち、主要因とアウトカムとの間にある中間要因は、過調整になることを避けるために除いた(図 4 (b))。衝突因子、すなわちアウトカムに影響を与える主要因、交絡要因 1 または交絡要因 2、およびアウトカムの複数から影響を受けている要因は除いた(図 4 (c))。

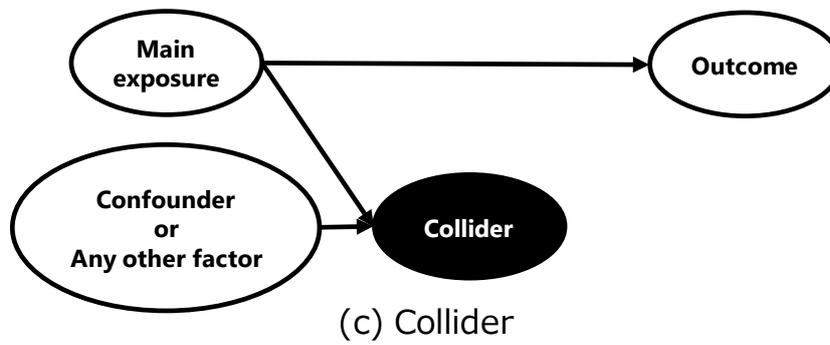
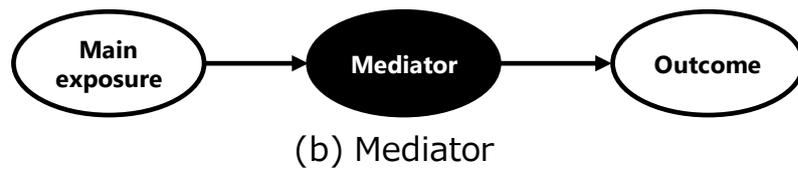
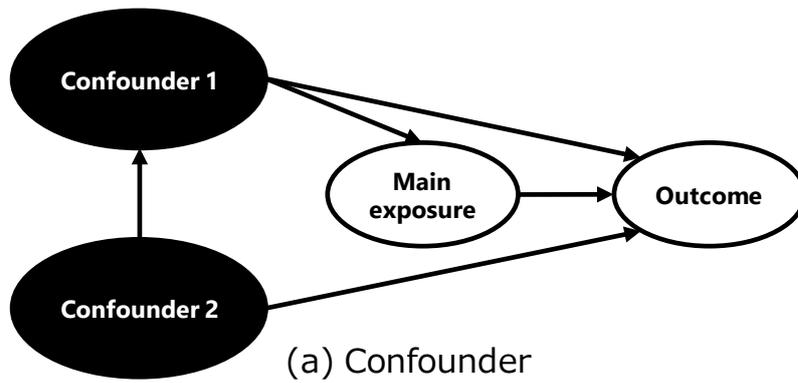


図 4 directed acyclic graph モデルの理論

各両親の要因は以下の共変量で調整することした（図 5）。

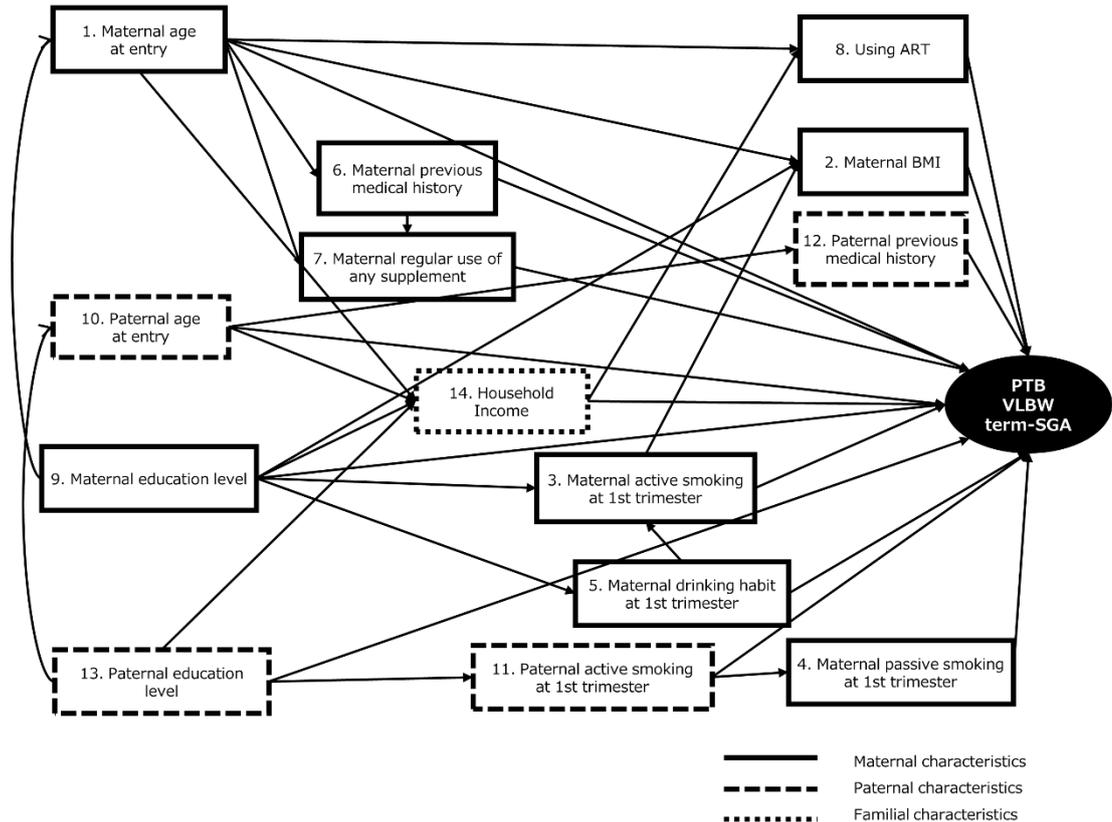


図 5. 早産, VLBW および term-SGA と影響を与える予想される両親の要因の有向非巡回モデル (directed acyclic graph : DAG)

ART, assisted reproductive technology; BMI, body mass index; PTB, preterm birth; term-SGA, term- small for gestational age; VLBW, very low birth weight.

1. Maternal age : Maternal age was adjusted by maternal educational level
2. Maternal BMI was adjusted by maternal age, maternal active smoking, and maternal educational level
3. Maternal active smoking at 1st trimester was adjusted by maternal educational level, and maternal drinking habit during 1st trimester
4. Maternal passive smoking at 1st trimester was adjusted by paternal active smoking during 1st trimester and parental educational level
5. Maternal drinking habit at 1st trimester was adjusted by maternal educational level
6. Maternal previous medical history was adjusted by maternal age, and maternal educational level
7. Maternal regular use of any supplement was adjusted by maternal age, maternal previous medical history, and maternal educational level
8. Using ART was adjusted by maternal age, maternal educational level, and household income.
9. Maternal educational level was not adjusted by anything.
10. Paternal age was adjusted by paternal educational level.

11. Paternal active smoking at 1st trimester was adjusted by maternal educational level.
12. Paternal previous medical history was adjusted by paternal age and paternal educational level.
13. Paternal educational level was not adjusted by anything.
14. Household Income was adjusted by parental age and parental educational level.

最後に、アウトカムに影響を与える主要因と共変量との2要因の間に交互作用があるかどうかについて、検定を行った。 $P_{interaction} > 0.05$ の場合には、主要因と共変量双方のカテゴリごとに層別解析を行った。

解析に用いた両親の要因の RR を求める際には、人数の割合が多いカテゴリ(両親の年齢、母親の BMI、母親の常用サプリメントの摂取、両親の教育歴、両親の職業、世帯年収)、リスクが低い人のカテゴリ(母親の能動喫煙および受動喫煙、父親の喫煙、両親の飲酒 paternal smoking habit, parental drinking habit, parental previous medical history, and maternal regular use of any medicine) を基準とした。また、term-SGA の RR を求める際には、早産のものを除き、正常産(妊娠週数 ≥ 37 週)のものだけを解析の対象とした。

両親の特徴には、複数の欠測値があった。欠測値の影響を最小にするため、partial least squares (PLS) 回帰分析を用いた多重代入法で予測値を求めた。また、予測値を含めたデータでも、実データと同様の統計解析を行った。統計解析においては、両側検定で $p < 0.05$ を統計学的有意水準として用いた。統計解析ソフトには JMP Clinical 5 statistical software (SAS Institute Inc., NC, USA)を用いた。

1-2-5. 倫理的配慮

研究プロトコルは北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会(March 31, 2003)、北海道大学環境健康科学研究教育センター倫理委員会(reference no.14, March 22, 2012)、北海道大学大学院保健科学研究院倫理委員会 (reference no.15-70, September 15, 2015) の倫理委員会にて承認を受けた。本研究はヘルシンキ宣言の理念に則って実施した。北海道スタディに参加する前にすべての対象者は対面で研究に関する説明を受け、自らの意思により同意書を記入した。

1-3. 結果

生まれた児の特徴は Table 1 に示した。両親の特徴は Table 2 に示した。在胎週数の平均は 39.2 (SD: 1.5) 週であり、平均出生体重は 3039.0 (SD: 411.2) g であった。解析対象とした、18,059 件の出産のうち、早産は 805 件 (4.5%) VLBW は 74 件 (0.4%) および term-SGA は 1192 件 (6.6%) 観察された。男児は全体の 50.4% ($n = 9096$) であった。また初産の児は全体の 6,621 (36.7%) であった。両親の要因間の相関を確認するために、カイ二乗検定を行った結果は、Table3 に示した。

Table1 infants' characteristics and birth outcomes

	N (%) or Mean \pm SD
Birth weight (g)	3039.0 \pm 411.2
Gestational age (days)	274.3 \pm 10.6
Sex	
male	9096 (50.4)
female	8963 (49.6)
Parity	
0	6621 (41.7)
≥ 1	9241 (58.3)
Preterm birth	805 (4.5)
Very low birth weight	72 (0.4)
Term-small for gestational age	1192 (6.6)

Table 2. Parental characteristics.

	<i>N</i> (%)				<i>N</i> (%)	
Maternal Characteristics			Paternal Characteristics			
Age at entry (years old)			Age at entry (years old)			
≤24	2634	(14.6)	≤24	1313	(7.3)	
25–34	12284	(68.0)	25–34	10393	(57.6)	
≥35	3132	(17.3)	≥35	5340	(29.6)	
Missing	9	((0.0)	Missing	1013	(5.6)	
Prepregnancy BMI¹ (kg/m²)			Smoking habit during 1st trimester			
<18.5	2996	(16.6)	No	5021	(27.8)	
18.5–24.9	12309	(68.2)	Yes	10071	(55.8)	
25.0–29.9	1342	(7.4)	Missing	2967	(16.4)	
≥30.0	362	(2.0)	Previous medical history			
Missing	1050	(5.8)	No	11348	(62.8)	
Active smoking during 1st trimester			Yes	6705	(37.1)	
No	14425	(79.9)	Missing	6	(0.0)	
Yes	1975	(10.9)	Paternal educational level (years)			
Missing	1659	(9.2)	≤9	1329	(7.4)	
Passive smoking during 1st trimester			10–12	7149	(39.6)	
No	4857	(26.9)	13–15	4011	(22.2)	
Yes	11327	(62.7)	≥16	4518	(25.0)	
Missing	1875	(10.4)	Missing	1052	(5.8)	
Drinking habit during 1st trimester			Familial characteristics			
Never	6688	(37.0)	Household income (million yen)			
Ex-drinker	8446	(46.8)	<3.0	3391	(18.8)	
Current drinker	2009	(11.1)	3.0–4.9	6605	(36.6)	
Missing	916	(5.1)	5.0–7.9	3736	(20.7)	
Previous medical history			≥8	1086	(6.0)	
No	9780	(54.2)	Missing	3241	(17.9)	
Yes	8260	(45.7)				
Missing	19	(0.1)				
Regular use of any supplement						
No	12549	(69.5)				
Yes	5492	(30.4)				
Missing	18	(0.1)				
Using ART²						
No	16565	(91.7)				
Yes	712	(3.9)				
Missing	782	(4.3)				
Maternal educational level (years)						
≤9	934	(5.2)				
10–12	7512	(41.6)				
13–15	6968	(38.6)				
≥16	1852	(10.3)				
Missing	793	(4.4)				

ART: assisted reproductive technology; BMI: body mass index.

Table 3. Parental characteristics stratified by parental characteristics

		Maternal characteristics																
		Age at entry (years old)						p-value	Prepregnancy BMI (kg/m ²)									
		≤24		25-34		≥35			<18.5		18.5-24.9		25.0-29.9		≥30.0			
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	p-value		
Maternal characteristics	Age at entry (years old)	≤24							590	22.4	1648	62.6	150	5.7	45	1.7		
	25-34							2060	16.8	8436	68.7	859	7.0	233	1.9	<0.01		
	≥35							341	10.9	2210	70.6	332	10.6	83	2.7			
	Prepregnancy BMI (kg/m ²)	<18.5	590	19.7	2060	68.9	341	11.4										
	18.5-24.9	1648	13.4	8436	68.6	2210	18.0	<0.01										
	25.0-29.9	150	11.2	859	64.1	332	24.8											
	≥30.0	45	12.4	233	64.4	83	22.9											
	Active smoking during 1st trimester	no	2091	14.5	9773	67.8	2556	17.7	0.06	2388	16.6	9827	68.1	1070	7.4	288	2.0	0.88
	yes	308	15.6	1354	68.6	311	15.7		340	17.2	1326	67.1	146	7.4	39	2.0		
	Passive smoking during 1st trimester	no	367	7.6	3391	69.8	1099	22.6	<0.01	748	15.4	3570	73.5	369	7.6	84	1.7	<0.01
	yes	2021	17.8	7668	67.7	1637	14.5		2044	18.0	7915	69.9	875	7.7	243	2.1		
	Drinking habit during 1st trimester	never	999	14.9	4507	67.4	1179	17.6		1183	17.7	4633	69.3	556	8.3	162	2.4	
	ex-drinker	1298	15.4	5756	68.2	1388	16.4	<0.01	1419	16.8	6024	71.3	666	7.9	163	1.9	<0.01	
	current drinker	179	8.9	1411	70.2	418	20.8		363	18.1	1486	74.0	97	4.8	26	1.3		
	Previous medical history	no	1497	15.5	6641	68.8	1636	17.0	<0.01	1710	17.7	6932	71.8	745	7.7	182	1.9	0.10
	yes	1137	13.8	5629	68.1	1491	18.1		1280	15.5	5353	64.8	594	7.2	179	2.2		
	Regular use of any supplement	no	2078	16.6	8479	67.6	1987	15.8	<0.01	2014	16.0	8349	66.5	952	7.6	266	2.1	<0.01
	yes	555	10.1	3793	69.1	1141	20.8		976	17.8	3938	71.7	388	7.1	95	1.7		
	Using ART	no	2483	15.0	11341	68.5	2734	16.5	<0.01	2897	17.5	11736	70.8	1258	7.6	341	2.1	<0.01
	yes	22	3.1	425	59.7	264	37.1		83	11.7	527	74.0	74	10.4	20	2.8		
Maternal educational level (years)	≤9	421	45.1	429	45.9	84	9.0		193	20.7	577	61.8	90	9.6	31	3.3		
10-12	1446	19.2	4888	65.1	1173	15.6	<0.01	1249	16.6	5245	69.8	643	8.6	194	2.6	<0.01		
13-15	564	8.1	5083	72.9	1319	18.9		1209	17.4	5050	72.5	502	7.2	115	1.7			
≥16	73	3.9	1356	73.2	422	22.8		328	17.7	1380	74.5	103	5.6	20	1.1			
Paternal characteristics	Age at entry (years old)	≤24	1049	79.9	253	19.3	10	0.8	308	23.5	853	65.0	76	5.8	17	1.3		
25-34	1248	12.0	8555	82.3	586	5.6	<0.01	1900	18.3	7322	70.5	699	6.7	171	1.6	<0.01		
≥35	116	2.2	2833	53.1	2389	44.7		707	13.2	3800	71.2	533	10.0	157	2.9			
Smoking habit during 1st trimester	no	536	10.7	3463	69.0	1022	20.4	<0.01	795	15.8	3631	72.3	396	7.9	97	1.9	<0.01	
yes	1733	17.2	6866	68.2	1471	14.6		1848	18.3	7026	69.8	773	7.7	220	2.2			
Previous medical history	no	1670	14.7	7809	68.8	1868	16.5	<0.01	2967	26.1	8065	71.1	861	7.6	221	1.9	0.27	
yes	964	14.4	4471	66.7	1262	18.8		1024	15.3	4230	63.1	480	7.2	140	2.1			
Paternal educational level (years)	≤9	419	31.5	783	58.9	126	9.5		252	19.0	889	66.9	107	8.1	41	3.1		
10-12	1245	17.4	4811	67.3	1087	15.2	<0.01	1254	17.5	4964	69.4	596	8.3	162	2.3	<0.01		
13-15	505	12.6	2882	71.9	624	15.6		721	18.0	2826	70.5	324	8.1	77	1.9			
≥16	272	6.0	3122	69.1	1123	24.9		706	15.6	3393	75.1	288	6.4	69	1.5			
Familial characteristics	Household income (million yen)	<3.0	955	28.2	2080	61.3	354	10.4	584	17.2	2370	69.9	283	8.3	88	2.6		
3.0-4.9	698	10.6	4879	73.9	1026	15.5	<0.01	1124	17.0	4698	71.1	540	8.2	151	2.3	0.15		
5.0-7.9	174	4.7	2619	70.1	943	25.2		609	16.3	2713	72.6	293	7.8	83	2.2			
≥8	38	3.5	693	63.8	353	32.5		184	16.9	805	74.1	70	6.4	16	1.5			

ART: assisted reproductive technology; BMI: body mass index.

Table 3. (Continue)

		Maternal characteristics																		
		Active smoking during 1st trimester				Passive smoking during 1st trimester				Drinking habit during 1st trimester										
		no		yes		no		yes		never		ex-drinker		current drinker						
	N	%	N	%	p-value	N	%	N	%	p-value	N	%	N	%	N	%	p-value			
Maternal characteristics	Age at entry (years old)	≤24	2091	79.4	308	11.7			367	13.9	2021	76.7		999	37.9	1298	49.3	179	6.8	
		25–34	9773	79.6	1354	11.0	0.06		3391	27.6	7668	62.4	<0.01	4507	36.7	5756	46.9	1411	11.5	<0.01
		≥35	2556	81.6	311	9.9			1099	35.1	1637	52.3		1179	37.6	1388	44.3	418	13.3	
		<18.5	2388	79.8	340	11.4			748	25.0	2044	68.3		1183	39.6	1419	47.4	363	12.1	
		18.5–24.9 (kg/m ²)	9827	79.9	1326	10.8	0.88		3570	29.0	7915	64.3	<0.01	4633	37.7	6024	49.0	1486	12.1	<0.01
		25.0–29.9	1070	79.8	146	10.9			369	27.5	875	65.2		556	41.5	666	49.7	97	7.2	
		≥30.0	288	79.6	39	10.8			84	23.2	243	67.1		162	44.8	163	45.0	26	7.2	
		Active smoking during 1st trimester	no						3918	27.2	9017	62.5	0.19	5268	36.5	6785	47.0	1633	11.3	0.75
		yes							506	25.6	1252	63.4		734	37.2	924	46.8	214	10.8	
		Passive smoking during 1st trimester	no	3918	80.7	506	10.4	0.19						1953	40.2	2479	51.0	424	8.7	<0.01
		yes	9017	79.6	1252	11.1							4333	38.3	5463	48.2	1463	12.9		
		Drinking habit during 1st trimester	never	5268	78.8	734	11.0		1953	29.2	4333	64.8								
		ex-drinker	6785	80.3	924	10.9	0.75	2479	29.4	5463	64.7	<0.01								
		current drinker	1633	81.3	214	10.7		424	21.1	1463	72.8									
		Previous medical history	no	7842	81.3	1053	10.9	0.38	2612	27.1	6484	67.2	<0.01	3872	40.1	4631	48.0	1146	11.9	<0.01
		yes	6566	79.5	920	11.1		2241	27.1	4828	58.5		2806	34.0	3807	46.1	862	10.4		
	Regular use of any supplement	no	9974	79.5	1412	11.3	0.04	2932	23.4	8510	67.8	<0.01	4771	38.0	5543	44.2	1379	11.0	<0.01	
	yes	4434	80.7	562	10.2		1920	35.0	3164	57.6		1908	34.7	2898	52.8	626	11.4			
	Using ART	no	13235	79.9	1807	10.9	0.59	4573	27.6	10896	65.8	<0.01	6362	38.4	8061	48.7	1937	11.7	0.05	
	yes	562	78.9	82	11.5		268	37.6	382	53.7		292	41.0	349	49.0	64	9.0			
	≤9	759	81.3	96	10.3		100	10.7	783	83.8		367	39.3	373	39.9	175	18.7			
	Maternal educational level (years)	10–12	5959	79.3	852	11.3	0.39	1529	20.4	5493	73.1	<0.01	3075	40.9	3405	45.3	941	12.5	<0.01	
	13–15	5588	80.2	735	10.5		2215	31.8	4249	61.0		2626	37.7	3563	51.1	699	10.0			
	≥16	1482	80.0	201	10.9		986	53.2	740	40.0		585	31.6	1057	57.1	184	9.9			
	Age at entry (years old)	≤24	1032	78.6	168	12.8		172	13.1	1077	82.0		505	38.5	707	53.8	83	6.3		
	25–34	8274	79.6	1155	11.1	0.03	2827	27.2	6899	66.4	<0.01	3983	38.3	5137	49.4	1102	10.6	<0.01		
	≥35	4287	80.3	547	10.2		1719	32.2	3091	57.9		2046	38.3	2428	45.5	784	14.7			
	Smoking habit during 1st trimester	no	4013	79.9	558	11.1	0.84	3420	68.1	918	18.3	<0.01	1982	39.5	2528	50.3	458	9.1	<0.01	
	yes	8029	79.7	1104	11.0		125	1.2	9811	97.4		3817	37.9	4845	48.1	1298	12.9			
	Previous medical history	no	9041	79.7	1249	11.0	0.62	3061	27.0	7647	67.4	<0.01	4552	40.1	5377	47.4	1356	11.9	<0.01	
	yes	5379	80.2	725	10.8		1796	26.8	3674	54.8		2133	31.8	3066	45.7	653	9.7			
	Paternal educational level (years)	≤9	1069	80.4	152	11.4		112	8.4	1187	89.3		523	39.4	582	43.8	215	16.2		
	10–12	5699	79.7	793	11.1	0.48	1480	20.7	5271	73.7	<0.01	2933	41.0	3330	46.6	834	11.7	<0.01		
	13–15	3202	79.8	411	10.2		1113	27.7	2654	66.2		1533	38.2	2003	49.9	459	11.4			
	≥16	3594	79.5	511	11.3		2106	46.6	2053	45.4		1592	35.2	2425	53.7	478	10.6			
	<3.0	2696	79.5	391	11.5		665	19.6	2537	74.8		1398	41.2	1585	46.7	366	10.8			
Familial characteristics	Household income (million yen)	3.0–4.9	5290	80.1	697	10.6	0.27	1819	27.5	4366	66.1	<0.01	2565	38.8	3216	48.7	744	11.3	<0.01	
		5.0–7.9	2969	79.5	417	11.2		1328	35.5	2156	57.7		1329	35.6	1864	49.9	500	13.4		
		≥8	883	81.3	106	9.8		462	42.5	553	50.9		357	32.9	576	53.0	141	13.0		

ART: assisted reproductive technology; BMI: body mass index.

Table 3. (Continue)

		Maternal characteristics															
		Previous medical history					Regular use of any supplement					Using ART					
		no		yes		p-value	no		yes		p-value	no		yes		p-value	
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%			
Maternal characteristics	Age at entry (years old)	≤24	1497	56.8	1137	43.2		2078	78.9	555	21.1		2483	94.3	22	0.8	
		25–34	6641	54.1	5629	45.8	<0.01	8479	69.0	3793	30.9	<0.01	11341	92.3	425	3.5	<0.01
		≥35	1636	52.2	1491	47.6		1987	63.4	1141	36.4		2734	87.3	264	8.4	
	Pregpregnancy BMI (kg/m ²)	<18.5	1710	57.2	1280	42.8		2014	67.3	976	32.6		2897	96.9	83	2.8	
		18.5–24.9	6932	56.4	5353	43.5	0.10	8349	67.9	3938	32.0	<0.01	11736	95.4	527	4.3	<0.01
		25.0–29.9	745	55.6	594	44.3		952	71.0	388	28.9		1258	93.8	74	5.5	
	Active smoking during 1st trimester	no	7842	54.4	6566	45.5	0.38	9974	69.1	4434	30.7	0.04	13235	91.8	562	3.9	0.59
		yes	1053	53.3	920	46.6		1412	71.5	562	28.5		1807	91.5	82	4.2	
		Passive smoking during 1st trimester	no	2612	53.8	2241	46.1	<0.01	2932	60.4	1920	39.5	<0.01	4573	94.2	268	5.5
	Drinking habit during 1st trimester	never	6484	57.2	4828	42.6		8510	75.1	3164	27.9	<0.01	10896	96.2	382	3.4	
		ex-drinker	3872	57.9	2806	42.0		4771	71.3	1908	28.5		6362	95.1	292	4.4	
		current drinker	4631	54.8	3807	45.1	<0.01	5543	65.6	2898	34.3	<0.01	8061	95.4	349	4.1	0.05
	Previous medical history	no	1146	57.0	862	42.9		1379	68.6	626	31.2		1937	96.4	64	3.2	
		yes						5598	58.016	2660	27.57	<0.01	9386	97.3	350	3.6	<0.01
		Regular use of any supplement	no	6949	55.4	5598	44.6	<0.01	6949	84.128	2830	34.26		7160	86.7	362	4.4
Using ART	yes	2830	51.5	2660	48.4							11441	91.2	353	2.8	<0.01	
	no	9386	56.7	7160	43.2	<0.01	11441	69.1	5108	30.8	<0.01	5108	93.0	359	6.5		
	Maternal educational level (years)	≤9	350	49.2	362	50.8		353	49.6	359	50.4						
Paternal characteristics	10–12	545	58.4	387	41.4		727	77.8	205	21.9		911	97.5	24	2.6		
	13–15	4498	59.9	3005	40.0	<0.01	5425	72.2	2079	27.7	<0.01	7251	96.5	236	3.1	<0.01	
	≥16	3696	53.0	3265	46.9		4597	66.0	2366	34.0		6607	94.8	333	4.8		
Age at entry (years old)	≤24	978	52.8	873	47.1		1030	55.6	821	44.3		1717	92.7	127	6.9		
	25–34	789	60.1	523	39.8	<0.01	1050	80.0	262	20.0		1292	98.4	6	0.5		
	≥35	5817	56.0	4564	43.9	<0.01	7149	68.8	3233	31.1	<0.01	9905	95.3	339	3.3	<0.01	
Smoking habit during 1st trimester	no	2865	53.7	2470	46.3		3439	64.4	1897	35.5		4903	91.8	356	6.7		
	yes	2766	55.1	2250	44.8	<0.01	3095	61.6	1921	38.3	<0.01	4744	94.5	252	5.0	<0.01	
	Previous medical history	no	5780	57.4	4278	42.5	<0.01	7274	72.2	2785	27.7	<0.01	9697	96.3	337	3.3	<0.01
Paternal educational level (years)	≤9	7117	62.7	4231	37.3	<0.01	7858	69.2	3488	30.7	0.26	10871	95.8	428	3.8	<0.01	
	10–12	2663	39.7	4029	60.1		4690	69.9	2004	29.9		5688	84.8	284	4.2		
	13–15	762	57.3	566	42.6	<0.01	1058	79.6	269	20.2	<0.01	1300	97.8	22	1.7		
Familial characteristics	≥16	4188	58.6	2953	41.3	<0.01	5149	72.0	1990	27.8	<0.01	6894	96.4	224	3.1	<0.01	
	<3.0	2213	55.2	1792	44.7		2639	65.8	1369	34.1		3835	95.6	161	4.0		
	Household income (million yen)	3.0–4.9	2404	53.2	2110	46.7	<0.01	2722	60.2	1793	39.7	<0.01	4203	93.0	295	6.5	
Household income (million yen)	3.0–4.9	2010	59.3	1376	40.6		2487	73.3	899	26.5		3315	97.8	63	1.9		
	5.0–7.9	3766	57.0	2831	42.9	<0.01	4539	68.7	2060	31.2	<0.01	6337	95.9	247	3.7	<0.01	
	≥8	1993	53.3	1739	46.5		2333	62.4	1400	37.5		3488	93.4	238	6.4		
		560	51.6	525	48.3		648	59.7	437	40.2		994	91.5	88	8.1		

ART: assisted reproductive technology; BMI: body mass index.

Table 3. (Continue)

		Maternal characteristics								p-value		
		Maternal educational level (years)										
		≤9		10-12		13-15		≥16				
		N	%	N	%	N	%	N	%			
Maternal characteristics	Age at entry	≤24	421	16.0	1446	54.9	564	21.4	73	2.8	<0.01	
	(years old)	25-34	429	3.5	4888	39.8	5083	41.4	1356	11.0		
		≥35	84	2.7	1173	37.5	1319	42.1	422	13.5		
	Prepregnancy BMI	(kg/m ²)	<18.5	193	6.5	1249	41.8	1209	40.4	328	11.0	<0.01
			18.5-24.9	577	4.7	5245	42.6	5050	41.1	1380	11.2	
			25.0-29.9	90	6.7	643	47.9	502	37.4	103	7.7	
			≥30.0	31	8.6	194	53.6	115	31.8	20	5.5	
	Active smoking	during 1st trimester	no	759	5.3	5959	41.3	5588	38.7	1482	10.3	0.39
			yes	96	4.9	852	43.1	735	37.2	201	10.2	
	Passive smoking	during 1st trimester	no	100	2.1	1529	31.5	2215	45.6	986	20.3	<0.01
			yes	783	6.9	5493	48.5	4249	37.5	740	6.5	
	Drinking habit	during 1st trimester	never	367	5.5	3075	46.0	2626	39.3	585	8.7	<0.01
			ex-drinker	373	4.4	3405	40.3	3563	42.2	1057	12.5	
			current drinker	175	8.7	941	46.8	699	34.8	184	9.2	
	Previous medical history		no	545	3.4	4498	27.8	3696	22.8	978	6.0	<0.01
			yes	387	2.4	3005	18.5	3265	20.2	873	5.4	
	Regular use of any supplement		no	727	5.8	5425	43.2	4597	36.6	1030	8.2	<0.01
			yes	205	3.7	2079	37.9	2366	43.1	821	14.9	
	Using ART		no	911	5.5	7251	43.8	6607	39.9	1717	10.4	<0.01
			yes	14	2.0	236	33.1	333	46.8	127	17.8	
Paternal characteristics	Maternal educational level (years)	≤9										
		10-12										
		13-15										
		≥16										
	Age at entry	≤24	200	15.2	723	55.1	332	25.3	40	3.0	<0.01	
	(years old)	25-34	443	4.3	4392	42.3	4324	41.6	1081	10.4		
		≥35	217	4.1	2158	40.4	2184	40.9	701	13.1		
	Smoking habit	during 1st trimester	no	129	2.6	1726	34.4	2200	43.8	943	18.8	<0.01
			yes	671	6.7	4899	48.6	3796	37.7	651	6.5	
	Previous medical history		no	617	5.4	5093	44.9	4421	39.0	1155	10.2	<0.01
		yes	316	4.7	2415	36.0	2546	38.0	697	10.4		
Paternal educational level (years)		≤9	284	21.4	750	56.4	271	20.4	22	1.7	<0.01	
		10-12	435	6.1	3966	55.5	2440	34.1	287	4.0		
		13-15	129	3.2	1556	38.8	2095	52.2	221	5.5		
		≥16	44	1.0	1088	24.1	2078	46.0	1298	28.7		
Familial characteristics	Household income (million yen)	<3.0	355	10.5	1862	54.9	1013	29.9	159	4.7	<0.01	
		3.0-4.9	297	4.5	3056	46.3	2703	40.9	543	8.2		
		5.0-7.9	74	2.0	1181	31.6	1845	49.4	632	16.9		
		≥8	10	0.9	239	22.0	519	47.8	316	29.1		

ART: assisted reproductive technology; BMI: body mass index.

Table 3. (Continue)

		Paternal characteristics																	
		Age at entry (years old)						Smoking habit during 1st trimester						Previous medical history					
		≤24		25–34		≥35		no		yes		p-value		no		yes		p-value	
	N	%	N	%	N	%	p-value	N	%	N	%	p-value	N	%	N	%	p-value		
Maternal characteristics	Age at entry (years old)	≤24	1049	39.8	1248	47.4	116	4.4	<0.01	536	20.3	1733	65.8	1670	63.4	964	36.6	<0.01	
		25–34	253	2.1	8555	69.6	2833	23.1		3463	28.2	6866	55.9	<0.01	7809	63.6	4471		36.4
		≥35	10	0.3	586	18.7	2389	76.3		1022	32.6	1471	47.0	1868	59.6	1262	40.3		
	Prepregnancy BMI (kg/m ²)	<18.5	308	10.3	1900	63.5	707	23.6		795	26.6	1848	61.8		2967	99.2	1024	34.2	
		18.5–24.9	853	6.9	7322	59.5	3800	30.9	<0.01	3631	29.5	7026	57.1	<0.01	8065	65.6	4230	34.4	0.27
		25.0–29.9	76	5.7	699	52.1	533	39.7		396	29.5	773	57.6		861	64.2	480	35.8	
		≥30.0	17	4.7	171	47.2	157	43.4		97	26.8	220	60.8		221	61.0	140	38.7	
	Active smoking during 1st trimester	no	1032	7.2	8274	57.4	4287	29.7	0.03	4013	27.8	8029	55.7	0.84	9041	62.7	5379	37.3	0.62
		yes	168	8.5	1155	58.5	547	27.7		558	28.3	1104	55.9		1249	63.2	725	36.7	
	Passive smoking during 1st trimester	no	172	3.5	2827	58.2	1719	35.4	<0.01	3420	70.4	125	2.6	<0.01	3061	63.0	1796	37.0	<0.01
		yes	1077	9.5	6899	60.9	3091	27.3		918	8.1	9811	86.6		7647	67.5	3674	32.4	
	Drinking habit during 1st trimester	never	505	7.6	3983	59.6	2046	30.6	<0.01	1982	29.6	3817	57.1	<0.01	4552	68.1	2133	31.9	<0.01
		ex-drinker	707	8.4	5137	60.8	2428	28.7		2528	29.9	4845	57.4		5377	63.7	3066	36.3	
		current drinker	83	4.1	1102	54.9	784	39.0		458	22.8	1298	64.6		1356	67.5	653	32.5	
	Previous medical history	no	789	4.9	5817	35.9	2865	17.7	<0.01	2766	17.1	5780	35.7	<0.01	7117	43.9	2663	16.4	<0.01
		yes	523	3.2	4564	28.2	2470	15.2		2250	123.8	4278	235.3		4231	232.7	4029	221.6	
	Regular use of any supplement	no	1050	8.4	7149	57.0	3439	27.4	<0.01	3095	24.7	7274	58.0	<0.01	7858	62.6	4690	37.4	0.26
yes		262	4.8	3233	58.9	1897	34.5	1921		35.0	2785	50.7	3488		63.5	2004	36.5		
Using ART	no	1292	7.8	9905	59.8	4903	29.6	<0.01	4744	28.6	9697	58.5	<0.01	10871	65.6	5688	34.3	<0.01	
	yes	6	0.8	339	47.6	356	50.0		252	35.4	337	47.3		428	60.1	284	39.9		
Maternal educational level (years)	≤9	200	21.4	443	47.4	217	23.2		129	13.8	671	71.8		617	66.1	316	33.8		
	10–12	723	9.6	4392	58.5	2158	28.7	<0.01	1726	23.0	4899	65.2	<0.01	5093	67.8	2415	32.1	<0.01	
	13–15	332	4.8	4324	62.1	2184	31.3		2200	31.6	3796	54.5		4421	63.4	2546	36.5		
	≥16	40	2.2	1081	58.4	701	37.9		943	50.9	651	35.2		1155	62.4	697	37.6		
Age at entry (years old)	≤24								269	20.5	935	71.2		864	65.8	448	34.1		
	25–34								2969	28.6	6165	59.3	<0.01	6848	65.9	3542	34.1	0.41	
	≥35								1690	31.6	2763	51.7		3462	64.8	1876	35.1		
Smoking habit during 1st trimester	no	269	5.4	2969	59.1	1690	33.7	<0.01						3152	62.8	1868	37.2	<0.01	
	yes	935	9.3	6165	61.2	2763	27.4							6863	68.1	3203	31.8		
Previous medical history	no	864	7.6	6848	60.3	3462	30.5	0.41	3152	27.8	6863	60.5	<0.01						
	yes	448	6.7	3542	52.8	1876	28.0		1868	27.9	3203	47.8							
Paternal educational level (years)	≤9	246	18.5	734	55.2	320	24.1		113	8.5	1106	83.2		906	68.2	423	31.8		
	10–12	736	10.3	4300	60.1	2003	28.0	<0.01	1650	23.1	4693	65.6	<0.01	4929	68.9	2216	31.0	<0.01	
	13–15	236	5.9	2660	66.3	1079	26.9		1151	28.7	2351	58.6		2597	64.7	1412	35.2		
	≥16	78	1.7	2540	56.2	1855	41.1		2046	45.3	1785	39.5		2835	62.7	1683	37.3		
Household income (million yen)	<3.0	600	17.7	2068	61.0	615	18.1		798	23.5	2225	65.6		2249	66.3	1140	33.6		
	3.0–4.9	298	4.5	4402	66.6	1762	26.7	<0.01	1827	27.7	3982	60.3	<0.01	4405	66.7	2197	33.3	<0.01	
	5.0–7.9	61	1.6	1960	52.5	1667	44.6		1269	34.0	1949	52.2		2335	62.5	1400	37.5		
	≥8	14	1.3	454	41.8	603	55.5		449	41.3	481	44.3		689	63.4	397	36.6		

ART: assisted reproductive technology; BMI: body mass index.

Table 3. (Continue)

		Paternal characteristics						Familial characteristics						p-value
		Paternal educational level						Household income (million yen)						
		≤9		10-12		<3.0		3.0-4.9		5.0-7.9		≥8		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Maternal characteristics	Age at entry (years old)	≤24	419	15.9	1245	47.3	955	36.3	698	26.5	174	6.6	38	1.4
		25-34	783	6.4	4811	39.2	2080	16.9	4879	39.7	2619	21.3	693	5.6
		≥35	126	4.0	1087	34.7	354	11.3	1026	32.8	943	30.1	353	11.3
	Prepregnancy BMI (kg/m ²)	<18.5	252	8.4	1254	41.9	584	19.5	1124	37.6	609	20.4	184	6.2
		18.5-24.9	889	7.2	4964	40.4	2370	19.3	4698	38.2	2713	22.1	805	6.5
		25.0-29.9	107	8.0	596	44.4	283	21.1	540	40.3	293	21.8	70	5.2
		≥30.0	41	11.3	162	44.8	88	24.3	151	41.7	83	22.9	16	4.4
	Active smoking during 1st trimester	no	1069	7.4	5699	39.5	2696	18.7	5290	36.7	2969	20.6	883	6.1
		yes	152	7.7	793	40.2	391	19.8	697	35.3	417	21.1	106	5.4
	Passive smoking during 1st trimester	no	112	2.3	1480	30.5	665	13.7	1819	37.5	1328	27.3	462	9.5
		yes	1187	10.5	5271	46.5	2537	22.4	4366	38.5	2156	19.0	553	4.9
	Drinking habit during 1st trimester	never	523	7.8	2933	43.9	1398	20.9	2565	38.4	1329	19.9	357	5.3
		ex-drinker	582	6.9	3330	39.4	1585	18.8	3216	38.1	1864	22.1	576	6.8
		current drinker	215	10.7	834	41.5	366	18.2	744	37.0	500	24.9	141	7.0
	Previous medical history	no	762	4.7	4188	25.9	1376	8.5	2831	17.5	1739	10.7	525	3.2
		yes	566	31.1	2953	162.4	2487	136.8	4539	249.7	2333	128.3	648	35.6
	Regular use of any supplement	no	1058	8.4	5149	41.0	899	7.2	2060	16.4	1400	11.2	437	3.5
		yes	269	4.9	1990	36.2	3315	60.4	6337	115.4	3488	63.5	994	18.1
	Using ART	no	1300	7.8	6894	41.6	63	0.4	247	1.5	238	1.4	88	0.5
		yes	22	3.1	224	31.5	355	49.9	297	41.7	74	10.4	10	1.4
Maternal educational level (years)	≤9	284	30.4	435	46.6	1862	199.4	3056	327.2	1181	126.4	239	25.6	
	10-12	750	10.0	3966	52.8	1013	13.5	2703	36.0	1845	24.6	519	6.9	
	13-15	271	3.9	2440	35.0	159	2.3	543	7.8	632	9.1	316	4.5	
	≥16	22	1.2	287	15.5	600	32.4	298	16.1	61	3.3	14	0.8	
Age at entry (years old)	≤24	246	18.7	736	56.1	2068	157.5	4402	335.3	1960	149.3	454	34.6	
	25-34	734	7.1	4300	41.4	615	5.9	1762	17.0	1667	16.0	603	5.8	
	≥35	320	6.0	2003	37.5	798	14.9	1827	34.2	1269	23.8	449	8.4	
Smoking habit during 1st trimester	no	113	2.3	1650	32.9	2225	44.3	3982	79.3	1949	38.8	481	9.6	
	yes	1106	11.0	4693	46.6	2249	22.3	4405	43.7	2335	23.2	689	6.8	
Previous medical history	no	906	8.0	4929	43.4	1140	10.0	2197	19.4	1400	12.3	397	3.5	
	yes	423	6.3	2216	33.0	488	7.3	464	6.9	134	2.0	24	0.4	
Paternal educational level (years)	≤9					1643	123.6	2900	218.2	1247	93.8	281	21.1	
	10-12					793	11.1	1669	23.3	813	11.4	176	2.5	
	13-15					390	9.7	1484	37.0	1510	37.6	595	14.8	
	≥16													
Familial characteristics		<3.0	488	14.4	1643	48.5								
	Household income (million yen)	3.0-4.9	464	7.0	2900	43.9								
		5.0-7.9	134	3.6	1247	33.4								
		≥8	24	2.2	281	25.9								

ART: assisted reproductive technology; BMI: body mass index.

Table4 に両親の特徴と VLBW の RR に示した。Crude モデルでは、35 歳以上で出産した母親で有意に高く(maternal age ≥ 35 vs 25–34 years: RR = 1.96; 95% CI, 1.16–3.31) 、また 35 歳以上の父親でも有意に高かった (paternal age ≥ 35 vs 25–34 years: RR = 2.01; 95% CI, 1.22–3.32)。高 BMI の母親から生まれた児 (>30 kg/m² vs 18.5–25: RR = 3.02; 95% CI, 1.09–8.35)、また今回の妊娠のために生殖補助医療を受けた母親から生まれた児(RR = 2.67; 95% CI, 1.23–5.82) でも有意に高かった。

続いて、Adjustment model では、35 歳以上で出産した母親で有意に高く(maternal age ≥ 35 vs 25–34 years: RR = 1.90; 95% CI, 1.10–3.30)、高 BMI の母親から生まれた児 (>30 kg/m² vs 18.5–25: RR = 2.85; 95% CI, 1.02–7.93)、また今回の妊娠のために生殖補助医療を受けた母親から生まれた児(RR = 2.36; 95% CI, 1.06–5.25) でも有意に高かった。

DAG による調整モデルでは、VLBW の RR が 35 歳以上で出産した母親で有意に高く(maternal age ≥ 35 vs 25–34 years: RR = 1.90; 95% CI, 1.10–3.29) 、また 35 歳以上の父親でも有意に高かった (paternal age ≥ 35 vs 25–34 years: RR = 2.02; 95% CI, 1.22–3.35)。高 BMI の母親から生まれた児 (>30 kg/m² vs 18.5–25)、また今回の妊娠のために生殖補助医療を受けた母親から生まれた児では、Crude モデル、母やの年齢と学歴のみで調整した Adjustment model では有意であったが、DAG による調整モデルでは有意な関係は認められなかった。

Table 4. The prevalence and the relative risk of very low birth weight (n = 74) stratified by parental characteristics.

	VLBW		Non VLBW		P-value ¹	Crude 95%CI			P-value ²	Adjustment Model 95%CI			P-value ^{2,3}	Based on DAG model 95%CI			P-value ^{2,4}
	N	%	N	%		RRs	lower	upper		RRs	lower	upper		RRs	lower	upper	
Maternal characteristics																	
Age at entry (years old)																	
<24	9	0.3	2625	99.7	0.03	1.00	0.49	2.05	1.00	1.05	0.50	2.22	0.90	1.05	0.50	2.22	0.90
25-34	42	0.3	12242	99.7		Reference	Reference	Reference									
≥35	21	0.7	3111	99.3		1.96	1.16	3.31	0.02	1.90	1.10	3.30	0.03	1.90	1.10	3.29	0.03
Prepregnancy BMI (kg/m²)																	
<18.5	11	0.4	2980	99.6	0.14	1.01	0.52	1.94	0.99	1.05	0.54	2.03	0.89	1.13	0.58	2.21	0.72
18.5-24.9	45	0.4	12255	99.6		Reference	Reference										
25.0-29.9	7	0.5	1334	99.5		1.43	0.64	3.16	0.40	1.39	0.62	3.08	0.44	1.51	0.68	3.36	0.34
≥30.0	4	1.1	358	98.9		3.02	1.09	8.35	0.07	2.85	1.02	7.93	0.08	2.46	0.76	7.92	0.18
Active smoking during 1st trimester																	
No	55	0.4	14370	99.6	0.41	Reference			Reference			Reference					
Yes	10	0.5	1965	99.5		1.33	0.68	2.60	0.42	1.41	0.71	2.76	0.34	1.41	0.72	2.77	0.34
Passive smoking during 1st trimester																	
No	14	0.3	4843	99.7	0.18	Reference			Reference			Reference					
Yes	49	0.4	11278	99.6		1.50	0.83	2.72	0.16	1.84	0.97	3.47	0.05	1.40	0.44	4.43	0.57
Drinking habit during 1st trimester																	
Never	19	0.3	6669	99.7	0.17	Reference			Reference			Reference					
Ex-drinker	39	0.5	8407	99.5		1.63	0.94	2.81	0.07	1.60	0.92	2.78	0.09	1.58	0.91	2.73	0.10
Current drinker	10	0.5	1999	99.5		1.75	0.82	3.76	0.16	1.70	0.79	3.67	0.19	1.73	0.81	3.72	0.17
Previous medical history																	
No	38	0.4	9742	99.6	0.81	Reference			Reference			Reference					
Yes	34	0.4	8226	99.6		1.06	0.67	1.68	0.81	0.81	0.35	1.88	0.61	1.04	0.64	1.69	0.87

Table 4. (Continue)

	VLBW		Non VLBW		p-value ¹	RRs	Crude 95%CI			p-value ²	RRs	Adjustment Model 95%CI			p-value ^{2,3}	RRs	Based on DAG model 95%CI			p-value ^{2,4}
	N	%	N	%			lower	upper	lower			upper	lower	upper			lower	upper		
Regular use of any supplement																				
No	50	0.4	12499	99.6	0.98		Reference				Reference				Reference					
Yes	22	0.4	5470	99.6		1.01	0.61	1.66	0.98	0.95	0.56	1.61	0.84	1.16	1.03	1.30	0.02			
Using ART																				
No	61	0.4	16504	99.6	0.01		Reference				Reference				Reference					
Yes	7	1.0	705	99.0		2.67	1.23	5.82	0.03	2.36	1.06	5.25	0.06	2.17	0.92	5.13	0.11			
Maternal educational level (years)																				
≤ 9	4	0.4	930	99.6	0.62	1.07	0.38	3.04	0.90	1.12	0.39	3.22	0.84	1.07	0.38	3.04	0.90			
10–12	30	0.4	7482	99.6			Reference				Reference				Reference					
13–15	23	0.3	6945	99.7		0.83	0.48	1.42	0.49	0.81	0.47	1.40	0.44	0.83	0.48	1.42	0.49			
≥16	10	0.5	1842	99.5		1.35	0.66	2.76	0.42	1.29	0.62	2.65	0.50	1.35	0.66	2.76	0.42			
Paternal characteristics																				
Age at entry (years old)																				
<24	5	0.4	1308	99.6	0.02	1.18	0.38	3.64	0.77	1.28	0.49	3.33	0.63	1.18	0.38	3.64	0.77			
25–34	30	0.3	10363	99.7			Reference				Reference				Reference					
≥35	31	0.6	5309	99.4		2.01	1.22	3.32	<0.01	1.73	0.97	3.09	0.07	2.02	1.22	3.35	<0.01			
Smoking habit during 1st trimester																				
No	16	0.3	5005	99.7	0.21		Reference				Reference				Reference					
Yes	46	0.5	10025	99.5		1.43	0.81	2.53	0.20	1.60	0.89	2.88	0.11	1.45	0.80	2.62	0.20			

Table 4. (Continue)

	VLBW		Non VLBW		P-value ¹	RRs	Crude 95%CI		P-value ²	RRs	Adjustment Model 95%CI			P-value ^{2,3}	RRs	Based on DAG model 95%CI			P-value ^{2,4}				
	N	%	N	%			lower	upper			lower	upper	lower			upper	lower	upper					
Previous medical history																							
No	46	0.4	11302	99.6	0.86	0.96	Reference		0.86	0.90	Reference			0.67	0.98	Reference			0.93				
Yes	26	0.4	6679	99.6			0.59	1.55			0.54	1.49	0.59			1.63							
Paternal educational level (years)																							
≤9	6	0.5	1323	99.5	0.98	1.15	0.48	2.78	0.76	1.18	0.48	2.89	0.73	1.15	0.48	2.78	0.76						
10–12	28	0.4	7121	99.6			Reference				Reference				Reference								
13–15	15	0.4	3996	99.6			0.95	0.51			1.79	0.88			0.98	0.52		1.86	0.96	0.95	0.51	1.79	0.88
≥16	18	0.4	4500	99.6			1.02	0.56			1.84	0.95			0.88	0.46		1.70	0.70	1.02	0.56	1.84	0.95
Familial characteristics																							
Household income (million yen)																							
<3.0	8	0.2	3383	99.8	0.32	0.58	0.26	1.27	0.15	0.58	0.26	1.29	0.16	0.57	0.25	1.29	0.16						
3.0–4.9	27	0.4	6579	99.6			Reference				Reference				Reference								
5.0–7.9	19	0.5	3717	99.5			1.24	0.69			2.23	0.47			1.18	0.64		2.15	0.60	1.14	0.62	2.10	0.68
≥8	4	0.4	1082	99.6			0.90	0.32			2.57	0.84			0.81	0.28		2.38	0.69	0.76	0.26	2.28	0.62

1: Calculated by Chi-square test. 2: Calculated by generalized liner regression models. 3: Adjustment model was adjusted by maternal age, and maternal education. 4: Based on DAG model was as Figure2 as follows: Maternal age was adjusted by maternal educational level; Maternal BMI was adjusted by maternal age, maternal active smoking, and maternal educational level; Maternal active smoking at 1st trimester was adjusted by maternal educational level, and maternal drinking habit during 1st trimester; Maternal passive smoking at 1st trimester was adjusted by paternal active smoking during 1st trimester and parental educational level; Maternal drinking habit at 1st trimester was adjusted by maternal educational level; Maternal previous medical history was adjusted by maternal age, and maternal educational level; Maternal regular use of any supplement was adjusted by maternal age, maternal previous medical history, and maternal educational level; Using ART was adjusted by maternal age, maternal educational level, and household income. Maternal educational level was not adjusted by anything. Paternal age was adjusted by paternal educational level. Paternal active smoking at 1st trimester was adjusted by maternal educational level. Paternal previous medical history was adjusted by paternal age and paternal educational level. Paternal educational level was not adjusted by anything. Household Income was adjusted by parental age and parental educational level. 5: Term- small for gestational age (SGA) case group was compared with a control group of infants born at 37–41 weeks' gestational age.

ART: assisted reproductive technology; BMI: body mass index; CI: Confidence Interval; DAG: directed acyclic graph; RRs: Relative Risks; VLBW: Very Low Birth Weight.

両親の特徴による Term-SGA の RR は Table5 に示した。Crude モデルでは、正常範囲の BMI (18.5–25 kg/m²)の母親から生まれた児と比較して、低 BMI (<18.5 kg/m²)の母親から生まれた児では RR が高くなり(RR = 1.75; 95% CI, 1.54–1.99)、やや高 BMI (25.0–29.9 kg/m²) の母親から生まれた児では RR が低くなった(RR = 0.69, 95% CI, 0.53–0.90)。また、妊娠初期に受動喫煙があった母親から生まれた児は、なかった母親から生まれた児と比較して有意にリスクが上昇した(RR = 1.15; 95% CI, 1.01–1.31)、妊娠初期に飲酒をしていた母親から生まれた児は、飲酒していなかった母親から生まれた児と比較して有意に RR が高かった(RR = 1.51; 95% CI, 1.01–1.31)。高校卒(10–12 years)の母親と比較して、大学以上卒 (>16 years) の母親から生まれた児では RR が有意に低くなった (RR = 0.76; 95% CI, 0.61–0.94)。また、高校卒(10–12 years) の父親と比較して、大学以上卒 (>16 years) の父親のパートナーの母親から生まれた児では RR が有意に低くなった(RR = 0.86; 95% CI, 0.75–1.00)。

続いて、Adjustment model では、正常範囲の BMI (18.5–25 kg/m²)の母親から生まれた児と比較して、低 BMI (<18.5 kg/m²)の母親から生まれた児では RR が高くなり(RR = 1.79; 95% CI, 1.58–2.04)、高 BMI (25.0–29.9 kg/m²) の母親から生まれた児では RR が低くなった(RR = 0.69, 95% CI, 0.53–0.90)。また、妊娠初期に飲酒をしていた母親から生まれた児は、飲酒していなかった母親から生まれた児と比較して有意に RR が高かった(RR = 1.56; 95% CI, 1.32–1.85)。高校卒(10–12 years) の母親と比較して、大学以上卒 (>16 years) の母親から生まれた児では RR が有意に低くなった(RR = 0.73; 95% CI, 0.59–0.91)。

DAG による調整モデルでは、正常範囲の BMI (18.5–25 kg/m²)の母親から生まれた児と比較して、低 BMI (<18.5 kg/m²)の母親から生まれた児では RR が高くなり(RR = 1.77; 95% CI, 1.55–2.03)、高 BMI (25.0–29.9 kg/m²) の母親から生まれた児では RR が低くなった(RR = 0.70, 95% CI, 0.53–0.93)。また、妊娠初期に飲酒をしていた母親から生まれた児は、飲酒していなかった母親から生まれた児と比較して有意に RR が高く(RR = 1.57; 95% CI, 1.33–1.85)、サプリメントを常用的に摂取していた母親から生まれた児も RR が有意に高かった (RR = 1.16; 95% CI, 1.03–1.30)。高校卒(10–12 years) の母親がと比較して、大学以上卒 (>16 years) の母親から生まれた児では RR が有意に低くなった(RR = 0.76; 95% CI, 0.61–0.94)。また、高校卒(10–12 years) の父親と比較して、大学以上卒 (>16 years) の父親から生まれた児では RR が有意に低くなった(RR = 0.86; 95% CI, 0.75–1.00)。母親の妊娠初期の受動喫煙は Crude モデルで有意にリスクが上昇したが、調整したモデルでは有意な関係が認められなかった。

Table 5. The prevalence and the relative risk of term-small for gestational age ($n = 1192$) stratified by parental characteristics⁵.

	Term-SGA		Non Term-SGA		p-value ¹	Crude 95%CI			p-value ²	Adjustment Model 95%CI			p-value ^{2,3}	Based on DAG Model 95%CI			p-value ^{2,4}
	N	%	N	%		RRs	lower	upper		RRs	lower	upper		RRs	lower	upper	
Maternal characteristics																	
Age at entry (years old)																	
<24	158	6.2	2375	93.8		0.89	0.75	1.05	.15	0.85	0.72	1.02	0.07	0.85	0.72	1.02	0.07
25-34	825	7.0	10919	93.0	0.34	Reference				Reference				Reference			
≥35	208	7.1	2726	92.9		1.01	0.87	1.17	0.90	0.99	0.85	1.15	0.86	0.99	0.85	1.15	0.86
Prepregnancy BMI (kg/m²)																	
<18.5	305	10.8	2522	89.2		1.75	1.54	1.99	<0.01	1.79	1.58	2.04	<0.01	1.77	1.55	2.03	<0.01
18.5-24.9	726	6.2	11056	93.8	<0.01	Reference				Reference				Reference			
25.0-29.9	55	4.3	1220	95.7		0.70	0.54	0.92	<0.01	0.69	0.53	0.90	<0.01	0.70	0.53	0.93	<0.01
≥30.0	16	4.6	329	95.4		0.75	0.46	1.22	0.23	0.75	0.46	1.22	0.22	0.76	0.46	1.25	0.26
Active smoking during 1st trimester																	
No	958	7.0	12801	93.0		Reference				Reference				Reference			
Yes	130	6.9	1748	93.1	0.95	0.99	0.83	1.19	0.95	0.98	0.81	1.17	0.79	0.96	0.80	1.16	0.70
Passive smoking during 1st trimester																	
No	289	6.2	4358	93.8		Reference				Reference				Reference			
Yes	775	7.2	10026	92.8	0.03	1.15	1.01	1.31	0.03	1.12	0.98	1.29	0.09	1.18	0.92	1.52	0.20
Drinking habit during 1st trimester																	
Never	392	6.2	5970	93.8		Reference				Reference				Reference			
Ex-drinker	536	6.6	7538	93.4	<0.01	1.08	0.95	1.22	0.25	1.09	0.96	1.24	0.16	1.09	0.96	1.23	0.20
Drinking	186	9.7	1734	90.3		1.57	1.33	1.86	<0.01	1.56	1.32	1.85	<0.01	1.57	1.33	1.85	<0.01

Table 5. (Continue)

	Term-SGA		Non Term-SGA		P-value ¹	Crude				Adjustment Model				Based on DAG Model			
	N	%	N	%		RRs	lower	upper	P-value ²	RRs	lower	upper	P-value ²	RRs	lower	upper	P-value ²
Previous medical history																	
No	642	6.9	8721	93.1	0.71	Reference				Reference				Reference			
Yes	549	7.0	7290	93.0		1.02	0.92	1.14	0.71	1.00	0.89	1.12	0.94	0.99	0.88	1.11	0.87
Regular use of any supplement																	
No	201	1.8	11164	98.2	0.07	Reference				Reference				Reference			
Yes	390	7.4	4848	92.6		1.11	0.99	1.25	0.08	1.12	0.99	1.26	0.08	1.16	1.03	1.30	0.02
Using ART																	
No	1081	6.8	14751	93.2	0.42	Reference				Reference				Reference			
Yes	50	7.6	604	92.4		1.12	0.85	1.47	0.43	1.10	0.83	1.44	0.52	1.07	0.79	1.44	0.68
Maternal educational level (years)																	
≤9	74	8.3	813	91.7	<0.01	1.23	0.98	1.56	0.09	1.27	1.00	1.61	0.06	1.23	0.98	1.56	0.09
10–12	486	6.8	6704	93.2		Reference				Reference				Reference			
13–15	475	7.2	6154	92.8		1.06	0.94	1.20	0.35	1.04	0.92	1.18	0.53	1.06	0.94	1.20	0.35
≥16	91	5.1	1681	94.9		0.76	0.61	0.94	0.01	0.73	0.59	0.91	<0.01	0.76	0.61	0.94	0.01
Paternal characteristics																	
Age at entry (years old)																	
<24	90	7.1	1173	92.9	0.82	1.05	0.85	1.30	0.64	1.19	0.92	1.54	0.18	1.03	0.83	1.28	0.77
25–34	673	6.8	9265	93.2		Reference				Reference				Reference			
≥35	354	7.0	4708	93.0		1.03	0.91	1.17	0.61	1.01	0.87	1.16	0.93	1.04	0.92	1.18	0.54
Smoking habit during 1st trimester																	
No	309	6.4	4500	93.6	0.09	Reference				Reference				Reference			
Yes	688	7.2	8901	92.8		1.12	0.98	1.27	0.09	1.09	0.96	1.25	0.19	1.07	0.94	1.23	0.32

Table 5. (Continue)

	Term-SGA		Non Term-SGA		p-value ¹	Crude			p-value ²	Adjustment Model			p-value ²	Based on DAG Model			p-value ²
	N	%	N	%		RRs	lower	upper		RRs	lower	upper		RRs	lower	upper	
Previous medical history																	
No	736	6.8	10113	93.2	0.34	Reference			0.34	Reference			0.71	Reference			
Yes	456	7.2	5909	92.8		1.06	0.94	1.18		1.02	0.91	1.15		1.03	0.91	1.16	0.65
Paternal educational level (years)																	
≤ 9	93	7.3	1181	92.7	0.08	1.05	0.85	1.30	0.68	1.01	0.81	1.26	0.91	1.05	0.85	1.30	0.68
10–12	477	7.0	6364	93.0		Reference			Reference			Reference					
13–15	279	7.3	3517	92.7		1.05	0.91	1.22	0.47	1.03	0.89	1.19	0.70	1.05	0.91	1.22	0.47
≥16	260	6.0	4056	94.0		0.86	0.75	1.00	0.05	0.89	0.76	1.04	0.15	0.86	0.75	1.00	0.05
Familial characteristics																	
Household income (million yen)																	
<3.0	238	7.3	3026	92.7	0.70	1.10	0.94	1.28	0.24	1.11	0.95	1.30	0.18	1.09	0.92	1.28	0.31
3.0–4.9	419	6.7	5879	93.3		Reference			Reference			Reference					
5.0–7.9	249	7.0	3304	93.0		1.05	0.91	1.23	0.50	1.08	0.92	1.25	0.36	1.10	0.94	1.28	0.26
≥8	71	6.9	959	93.1		1.04	0.81	1.32	0.78	1.11	0.87	1.43	0.40	1.14	0.88	1.47	0.32

1: Calculated by Chi-square test. 2: Calculated by generalized liner regression models. 3: Adjustment model was adjusted by maternal age, and maternal education. 4: Based on DAG model was as Figure2 as follows: Maternal age was adjusted by maternal educational level; Maternal BMI was adjusted by maternal age, maternal active smoking, and maternal educational level; Maternal active smoking at 1st trimester was adjusted by maternal educational level, and maternal drinking habit during 1st trimester; Maternal passive smoking at 1st trimester was adjusted by paternal active smoking during 1st trimester and parental educational level; Maternal drinking habit at 1st trimester was adjusted by maternal educational level; Maternal previous medical history was adjusted by maternal age, and maternal educational level; Maternal regular use of any supplement was adjusted by maternal age, maternal previous medical history, and maternal educational level; Using ART was adjusted by maternal age, maternal educational level, and household income. Maternal educational level was not adjusted by anything. Paternal age was adjusted by paternal educational level. Paternal active smoking at 1st trimester was adjusted by maternal educational level. Paternal previous medical history was adjusted by paternal age and paternal educational level. Paternal educational level was not adjusted by anything. Household Income was adjusted by parental age and parental educational level. 5: Term- small for gestational age (SGA) case group was compared with a control group of infants born at 37–41 weeks' gestational age.

ART: assisted reproductive technology; BMI: body mass index; CI: Confidence Interval; DAG: directed acyclic graph; RRs: Relative Risks; term-SGA: term-Small for Gestational Age.

両親の特徴による早産のRRはTable5に示した。Crudeモデルでは、35歳以上の母親から生まれた児では25-34歳の母親と比較して、RRが有意に高く(RR = 1.45; 95%CI, 1.24-1.71)、35歳以上の父親から生まれた児では25-34歳の父親と比較して、RRが有意に高かった(RR = 1.21; 95%CI, 1.04-1.40)。また、妊娠中の低BMI (<18.5 kg/m²)の母親から生まれた児は、正常範囲内のBMI(18.5-25 kg/m²)だった母親から生まれた児より有意にRRが高かった(RR = 1.34; 95% CI, 1.12-1.59)。既往歴がある母親から生まれた児はそうでない児と比較して、RRが有意に高く(RR = 1.21; 95% CI, 1.06-1.38)、既往歴がある父親から生まれた児もそうでない児と比較して、RRが有意に高かった(RR = 1.16; 95% CI, 1.01-1.34)。さらに、今回の妊娠に当たって生殖補助医療を受けた母親から生まれた児も有意にRRが高かった(RR = 1.92; 95% CI, 1.48-2.48)。また、最終学歴が短大等卒(13-15 years)である父親に生まれた児は、高校卒(10-12 years)である児と比べてRRが有意に高くなる傾向が認められた(RR = 1.26; 95% CI, 1.06-1.50)。もう一方で、世帯年収が<3.0 million yenだった家族の児は3.0-5.0 million yenだった家族に生まれた児と比較して、有意に早産のRRが低かった(RR = 0.80; 95% CI, 0.65-0.98)。

Adjustment Modelでは、35歳以上の母親から生まれた児では25-34歳の母親と比較して、RRが有意に高かった(RR = 1.45; 95%CI, 1.24-1.71)。また、妊娠中の低BMI (<18.5 kg/m²)の母親から生まれた児は、正常範囲内のBMI(18.5-25 kg/m²)だった母親から生まれた児より有意にRRが高かった(RR = 1.34; 95% CI, 1.12-1.59)。既往歴がある母親から生まれた児はそうでない児と比較して、RRが有意に高かった。(RR = 1.17; 95% CI, 1.02-1.35)。さらに、今回の妊娠に当たって生殖補助医療を受けた母親から生まれた児も有意にRRが高かった(RR = 1.76; 95% CI, 1.36-2.29)。また、最終学歴が短大等卒(13-15 years)である父親に生まれた児は、高校卒(10-12 years)である児と比べてRRが有意に高くなる傾向が認められた(RR = 1.25; 95% CI, 1.05-1.49)。父親の年齢が35歳以上、父親の能動喫煙、父親の既往歴および世帯年収は調整後有意な関係が認められなくなった。

DAGによる調整モデルでは、35歳以上の母親から生まれた児では25-34歳の母親と比較して、RRが有意に高く(RR = 1.45; 95%CI, 1.23-1.71)、35歳以上の父親から生まれた児では25-34歳の父親と比較して、RRが有意に高かった(RR = 1.22; 95% CI, 1.05-1.42)。また、妊娠中の低BMI (<18.5 kg/m²)の母親から生まれた児は、正常範囲内のBMI(18.5-25 kg/m²)だった母親から生まれた児より有意にRRが高かった(RR = 1.45; 95% CI, 1.21-1.73)。既往歴がある母親から生まれた児はそうでない児と比較して、RRが有意に高かった。(RR = 1.17; 95% CI, 1.02-1.35)。さらに、今回の妊娠に当たって生殖補助医療を受けた母親から生まれた児も有意にRRが高かった(RR = 1.56; 95% CI, 1.16-2.09)。また、最終学歴が短大等卒(教育歴13-15年)である父親の児は、高校卒(教育歴10-12年)である父親の児と比べてRRが有意に高かった(RR = 1.26; 95% CI, 1.06-1.50)。一方、世帯年収が<3.0 million yenだった家族の児は3.0-5.0 million yenだった家族に生まれた児と比較して、有意に早産のRRが低かった(RR = 0.80; 95% CI, 0.64-1.00)。父親の能動喫煙や既往歴は調整後には有意な関係が認められなくなった。

Table 6. The prevalence and the relative risk of preterm birth ($n = 805$) stratified by parental characteristics.

	PTB		Non PTB		p-value ¹	Crude 95%CI			p-value ²	Adjustment Model 95%CI			p-value ^{2,3}	Based on DAG Model 95%CI			p-value ^{2,4}
	N	%	N	%		RRs	lower	upper		RRs	lower	upper		RRs	lower	upper	
Maternal characteristics																	
Age at entry (years old)																	
<24	95	3.6	2539	96.4		0.86	0.69	1.06	0.15	0.86	0.69	1.09	0.20	0.86	0.69	1.09	0.20
25-34	518	4.2	11766	95.8	<0.01	Reference				Reference				Reference			
≥35	192	6.1	2940	93.9		1.45	1.24	1.71	<0.01	1.45	1.23	1.71	<0.01	1.45	1.23	1.71	<0.01
Prepregnancy BMI (kg/m²)																	
<18.5	1164	29.2	2827	70.8		1.34	1.12	1.59	<0.01	1.39	1.17	1.65	<0.01	1.45	1.21	1.73	<0.01
18.5-24.9	505	4.1	11795	95.9	0.01	Reference				Reference				Reference			
25.0-29.9	64	4.8	1277	95.2		1.16	0.90	1.50	0.26	1.13	0.87	1.46	0.36	1.15	0.88	1.50	0.30
≥30.0	17	4.7	345	95.3		1.14	0.71	1.83	0.59	1.12	0.70	1.80	0.64	0.97	0.57	1.67	0.92
Active smoking during 1st trimester																	
No	642	4.5	13783	95.5		Reference				Reference				Reference			
Yes	91	4.6	1884	95.4	0.75	1.04	0.84	1.28	0.75	1.04	0.83	1.30	0.73	1.03	0.83	1.29	0.76
Passive smoking during 1st trimester																	
No	203	4.2	4654	95.8		Reference				Reference				Reference			
Yes	504	4.4	10823	95.6	0.44	1.06	0.91	1.25	0.44	1.12	0.95	1.32	0.18	0.82	0.58	1.15	0.23
Drinking habit during 1st trimester																	
Never	317	4.7	6371	95.3		Reference				Reference				Reference			
Ex-drinker	358	4.2	8088	95.8	0.27	0.89	0.77	1.04	0.14	0.90	0.78	1.04	0.16	0.89	0.77	1.03	0.13
Drinking	83	4.1	1926	95.9		0.87	0.69	1.1	0.25	0.85	0.67	1.08	0.17	0.87	0.69	1.10	0.24

Table 6. (Continue)

	PTB		Non PTB		p-value ¹	Crude 95%CI			p-value ²	Adjustment Model 95%CI			p-value ^{2,3}	Based on DAG Model 95%CI			p-value ^{2,4}
	N	%	N	%		RRs	lower	upper		RRs	lower	upper		RRs	lower	upper	
Previous medical history																	
No	398	4.1	9382	95.9	<0.01	Reference			Reference			Reference					
Yes	406	4.9	7854	95.1		1.21	1.06	1.38	0.01	1.17	1.02	1.35	0.03	1.17	1.02	1.35	0.02
Regular use of any supplement																	
No	558	4.4	11991	95.6	0.92	Reference			Reference			Reference					
Yes	246	4.5	5246	95.5		1.01	0.87	1.17	0.92	1.00	0.86	1.17	0.99	0.98	0.85	1.14	0.84
Using ART																	
No	703	4.2	15862	95.8	<0.01	Reference			Reference			Reference					
Yes	58	8.1	654	91.9		1.92	1.48	2.48	<0.01	1.76	1.36	2.29	<0.01	1.56	1.16	2.09	<0.01
Maternal educational level (years)																	
≤9	43	4.6	891	95.4	0.03	1.13	0.82	1.54	0.46	1.20	0.88	1.65	0.26	1.13	0.82	1.54	0.46
10–12	307	4.1	7205	95.9		Reference			Reference			Reference					
13–15	329	4.7	6639	95.3		1.16	0.99	1.35	0.06	1.12	0.96	1.31	0.14	1.16	0.99	1.35	0.06
≥16	79	4.3	1773	95.7		1.04	0.82	1.33	0.73	1.00	0.78	1.27	0.98	1.04	0.82	1.33	0.73
Paternal characteristics																	
Age at entry (years old)																	
<24	48	3.7	1265	96.3	0.01	0.88	0.65	1.18	0.37	0.99	0.70	1.39	0.95	0.92	0.69	1.24	0.59
25–34	433	4.2	9960	95.8		Reference			Reference			Reference					
≥35	269	5.0	5071	95.0		1.21	1.04	1.40	0.01	1.05	0.88	1.25	0.58	1.22	1.05	1.42	0.01
Smoking habit during 1st trimester																	
No	203	4.0	4818	96.0	0.12	Reference			Reference			Reference					
Yes	463	4.6	9608	95.4		1.14	0.97	1.34	0.12	1.18	1.00	1.40	0.05	1.16	0.98	1.37	0.09

Table 6. (Continue)

PTB		Non PTB		Crude			Adjustment Model			Based on DAG Model							
				95%CI			95%CI			95%CI							
<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	P-value ¹	RRs	lower	upper	P-value ²	RRs	lower	upper	P-value ^{2,3}	RRs	lower	upper	P-value ^{2,4}	
Previous medical history																	
No	477	4.2	10871	95.8	0.03	Reference			Reference			Reference					
Yes	328	4.9	6377	95.1		1.16	1.01	1.34	0.03	1.11	0.96	1.28	0.17	1.13	0.97	1.30	0.12
Paternal educational level (years)																	
≤9	51	3.8	1278	96.2	0.04	0.94	0.7	1.26	0.67	0.96	0.71	1.30	0.80	0.94	0.70	1.26	0.67
10–12	292	4.1	6857	95.9		Reference			Reference			Reference					
13–15	207	5.2	3804	94.8		1.26	1.06	1.50	0.01	1.25	1.05	1.49	0.01	1.26	1.06	1.50	<0.01
≥16	200	4.4	4318	95.6		1.08	0.91	1.29	0.37	1.04	0.86	1.25	0.71	1.08	0.91	1.29	0.37
Familial characteristics																	
Household income (million yen)																	
<3.0	120	3.5	3271	96.5	0.03	0.80	0.65	0.98	0.03	0.83	0.67	1.02	0.08	0.80	0.64	1.00	0.04
3.0–4.9	294	4.5	6311	95.5		Reference			Reference			Reference					
5.0–7.9	179	4.8	3557	95.2		1.08	0.9	1.29	0.43	1.03	0.86	1.24	0.75	1.02	0.84	1.23	0.84
≥8	59	5.4	1030	94.6		1.16	0.88	1.53	0.31	1.10	0.83	1.47	0.51	1.10	0.82	1.48	0.53

1: Calculated by Chi-square test. 2: Calculated by generalized liner regression models. 3: Adjustment model was adjusted by maternal age, and maternal education. 4: Based on DAG model was as follows ((Figure 2): Maternal age was adjusted by maternal educational level; Maternal BMI was adjusted by maternal age, maternal active smoking, and maternal educational level; Maternal active smoking at 1st trimester was adjusted by maternal educational level, and maternal drinking habit during 1st trimester; Maternal passive smoking at 1st trimester was adjusted by paternal active smoking during 1st trimester and parental educational level; Maternal drinking habit at 1st trimester was adjusted by maternal educational level; Maternal previous medical history was adjusted by maternal age, and maternal educational level; Maternal regular use of any supplement was adjusted by maternal age, maternal previous medical history, and maternal educational level; Using ART was adjusted by maternal age, maternal educational level, and household income; Maternal educational level was not adjusted by anything; Paternal age was adjusted by paternal educational level; Paternal active smoking at 1st trimester was adjusted by maternal educational level; Paternal previous medical history was adjusted by paternal age and paternal educational level; Paternal educational level was not adjusted by anything; Household Income was adjusted by parental age and parental educational level). ART: assisted reproductive technology; BMI: body mass index; CI: Confidence Interval; DAG: directed acyclic graph; PTB: Preterm birth; RRs: Relative Risks.

両親の特徴間の交互作用についても検討を行った。その結果、早産の RR について、母親の妊娠前の BMI と母親の最終教育歴($P_{interaction} = 0.01$)、母親の年齢と生殖補助医療の受診($P_{interaction} = 0.01$)において、有意な交互作用が認められた。また、VLBW の RR については、母親の年齢と母親の最終学歴において、有意な交互作用が認められた ($P_{interaction} = 0.03$)。

有意な交互作用が認められた要因を層別解析した結果を Table 7 に示した。母親の年齢で層別した結果、いずれの年齢でも母親の教育歴は VLBW に有意な RR が認められなくなった。母親の学歴で層別した結果、母親の最終学歴が中学校卒業 (≤ 9 年)、高校卒業 (9–12 年)、大学卒業以上 (>16 年) のいずれにおいても、母親の低 BMI ($<18.5 \text{ kg/m}^2$ vs $18.5\text{--}25 \text{ kg/m}^2$) は早産の RR を有意に高めた。特に、母親の最終学歴が中学校卒業 (≤ 9 年) の場合に最も低 BMI のリスクが高くなった ($RR = 2.31$; 95% CI, 1.15–4.65)。生殖補助医療を受けることによる早産への影響は、母親の年齢で層別すると、25–35 歳のグループでのみリスクが高くなった ($RR = 2.06$; 95% CI, 1.45–2.93)。

Table 7. Stratified analysis by interaction covariates to examine parental risk factors for preterm birth and very low birth weight

		Case		Non case		Based on DAG model ^{1,2}			
		N	%	N	%	RRs	95%CI		p-value
							lower	upper	
VLBW									
Maternal age at entry (years old)	Maternal educational level (years)								
<24	≤ 9	2	0.5	419	99.5	1.37	0.27	7.06	0.71
	10–12	5	0.3	1441	99.7		Reference		
	13–15	2	0.4	562	99.6	1.03	0.20	5.27	0.98
	≥16	0	0.0	73	100.0	NA	NA	NA	NA
25–34	≤9	2	0.5	427	99.5	1.52	0.35	6.62	0.60
	10–12	15	0.3	4873	99.7		Reference		
	13–15	14	0.3	5069	99.7	0.90	0.43	1.86	0.77
	≥16	8	0.6	1348	99.4	1.92	0.82	4.52	0.15
≥35	≤9	0	0.0	84	100.0	NA	NA	NA	NA
	10–12	10	0.9	1163	99.1		Reference		
	13–15	7	0.5	1312	99.5	0.62	0.24	1.63	0.33
	≥16	2	0.5	422	99.5	0.56	0.12	2.53	0.42
PTB									
Maternal educational level (years)	Prepregnancy BMI (kg/m²)								
≤ 9	<18.5	13	6.7	180	93.3	2.31	1.15	4.65	0.02
	18.5–24.9	21	3.6	556	96.4		Reference		
	25.0–29.9	4	4.4	86	95.6	1.31	0.45	3.79	0.63
	≥30.0	3	9.7	28	90.3	1.60	0.39	6.60	0.52
10–12	<18.5	71	5.7	1178	94.3	1.72	1.31	2.26	<0.01
	18.5–24.9	191	3.6	5054	96.4		Reference		
	25.0–29.9	35	5.4	608	94.6	1.45	1.01	2.10	0.06
	≥30.0	3	1.5	191	98.5	NA	NA	NA	NA
13–15	<18.5	59	4.9	1150	95.1	1.06	0.79	1.43	0.69
	18.5–24.9	236	4.7	4814	95.3		Reference		
	25.0–29.9	24	4.8	478	95.2	1.00	0.65	1.54	0.99
	≥30.0	9	7.8	106	92.2	1.64	0.84	3.24	0.19
≥16	<18.5	21	6.4	307	93.6	1.87	1.12	3.12	0.02
	18.5–24.9	55	4.0	1325	96.0		Reference		
	25.0–29.9	1	1.0	102	99.0	0.27	0.04	1.94	0.19
	≥30.0	2	10.0	18	90.0	2.78	0.73	10.59	0.13

Table 7. (Continue)

		Case		Non case		Based on DAG model ^{1,2}				
		N	%	N	%	RRs	95%CI		p-value	
							lower	upper		
Maternal age at entry (years old)	Using ART	<24	no	88	3.5	2395	96.5	Reference		0.18
			yes	2	9.1	20	90.9	3.05	0.80	
	25-34	no	451	4.0	10890	96.0	Reference		<0.01	
		yes	39	9.2	386	90.8	2.06	1.45		2.93
	≥35	no	164	6.0	2570	94.0	Reference		0.95	
		yes	17	6.4	247	93.6	0.98	0.59		1.65

1: Calculated by generalized liner regression models. 2: Based on DAG model was as follows ((Figure 2): Maternal age was adjusted by maternal educational level; Maternal educational level was not adjusted by anything). ART: assisted reproductive technology; BMI: body mass index; CI: Confidence Interval; DAG: directed acyclic graph; PTB: Preterm birth; RRs: Relative Risks; VLBW: Very Low Birth Weight.

多重代入法で欠測値を補った場合の結果を Table8～10 に示した。欠測値補完前の Table4～6 と比較して、欠測値補完の Table8～10 で違いがあった点を以下に示す。妊娠初期父親の喫煙による早産の RR が有意に増加し、世帯収入が 300 万円-500 万円と比較して 300 万円以下の世帯で有意に RR が高くなった (Table 5)。その他の両親の特徴では早産に与える影響の RR では大きな変化はなかった。Term-SGA と VLBW に与える影響については、欠測値の有無によって RR が有意に増減した両親の特徴はなかった。

Table 8. The parental characteristics of participants imputed missing values

	N (%)			N (%)	
Maternal characteristics			Paternal characteristics		
Age at entry (years old)			Age at entry (years old)		
≤24	2635	(14.6)	≤24	1320	(7.3)
25–34	12290	(68.1)	25–34	11399	(63.1)
≥35	3134	(17.4)	≥35	5340	(29.6)
Prepregnancy BMI (kg/m²)			Smoking habit during 1st trimester		
<18.5	3054	(16.9)	No	6451	(35.7)
18.5–24.9	13297	(73.6)	Yes	1734	(9.6)
25.0–29.9	1346	(7.5)	Previous medical history		
≥30.0	362	(2.0)	No	11351	(62.9)
Active smoking during 1st trimester			Yes	6708	(37.1)
No	15846	(87.7)	Paternal educational level (years)		
Yes	2213	(12.3)	≤9	1332	(7.4)
Passive smoking during 1st trimester			10–12	7864	(43.5)
No	5603	(31.0)	13–15	4144	(22.9)
Yes	12456	(69.0)	≥16	4719	(26.1)
Drinking habit during 1st trimester			Familial characteristics		
Never	7153	(39.6)	Household income (million yen)		
Ex-drinker	8794	(48.7)	<3.0	4612	(25.5)
Current drinker	2112	(11.7)	3.0–4.9	8141	(45.1)
Previous medical history			5.0–7.9	4220	(23.4)
No	9783	(54.2)	≥8	1086	(6.0)
Yes	8276	(45.8)	Regular use of any supplement		
Regular use of any supplement			No	12565	(69.6)
No	12565	(69.6)	Yes	5494	(30.4)
Yes	5494	(30.4)	Using ART		
Using ART			No	17347	(96.1)
No	17347	(96.1)	Yes	712	(3.9)
Yes	712	(3.9)	Maternal educational level (years)		
Maternal educational level (years)			≤9	934	(5.2)
≤9	934	(5.2)	10–12	7825	(43.3)
10–12	7825	(43.3)	13–15	7446	(41.2)
13–15	7446	(41.2)	≥16	1854	(10.3)
≥16	1854	(10.3)			

ART, assisted reproductive technology; BMI, body mass index.

Table 9. Parental characteristics by very low birth weight (n=72), term-small for gestational age (n=1192) births, and preterm birth (n=805) imputed missing values

	VLBW				p-value	Term-SGA				p-value	PTB				
	Case		Non case			Case		Non case			Case		Non case		
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	p-value
Number of case and non case	72	0.4	17987	99.6		1192	6.9	16028	93.1		805	4.5	17254	95.5	
Maternal characteristics															
Age at entry (years old)															
<24	9	0.3	2626	99.7		158	6.2	2376	93.8		95	3.6	2539	96.4	
25-34	42	0.3	12248	99.7	0.03	826	7.0	10924	93.0	0.34	518	4.2	11766	95.8	<0.01
≥35	21	0.7	3113	99.3		208	7.1	2728	92.9		192	6.1	2940	93.9	
Prepregnancy BMI (kg/m ²)															
<18.5	11	0.4	3043	99.6		311	10.8	2574	89.2		168	5.5	2886	94.5	
18.5-24.9	50	0.4	13247	99.6	0.15	810	6.4	11900	93.6	<0.01	556	4.2	12741	95.8	0.01
25.0-29.9	7	0.5	1339	99.5		55	4.3	1225	95.7		64	4.8	1282	95.2	
≥30.0	4	1.1	358	98.9		16	4.6	329	95.4		17	4.7	345	95.3	
Active smoking during 1st trimester															
No	60	0.4	15786	99.6	0.25	1051	7.0	14062	93.0	0.66	706	4.5	15140	95.5	0.97
Yes	12	0.5	2201	99.5		141	6.7	1966	93.3		99	4.5	2114	95.5	
Passive smoking during 1st trimester															
No	16	0.3	5587	99.7	0.11	334	6.2	5024	93.8	0.02	238	4.2	5365	95.8	0.36
Yes	56	0.4	12400	99.6		858	7.2	11004	92.8		567	4.6	11889	95.4	
Drinking habit during 1st trimester															
Never	21	0.3	7132	99.7		424	6.2	6377	93.8		343	4.8	6810	95.2	
Ex-drinker	41	0.5	8753	99.5	0.19	570	6.8	7832	93.2	<0.01	373	4.2	8421	95.8	0.20
Current drinker	10	0.5	2102	99.5		198	9.8	1819	90.2		89	4.2	2023	95.8	

Table 9. (Continue)

	VLBW					Term-SGA					PTB				
	Case		Non case		p-value	Case		Non case		p-value	Case		Non case		p-value
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Previous medical history															
No	38	0.4	9745	99.6	0.81	642	6.9	8724	93.1	0.70	398	4.1	9385	95.9	<0.01
Yes	34	0.4	8242	99.6		550	7.0	7304	93.0		407	4.9	7869	95.1	
Regular use of any supplement															
No	50	0.4	12515	99.6	0.98	802	6.7	11178	93.3	0.08	559	4.4	12006	95.6	0.93
Yes	22	0.4	5472	99.6		390	7.4	4850	92.6		246	4.5	5248	95.5	
Using ART															
No	65	0.4	17282	99.6	0.01	1142	6.9	15424	93.1	0.46	747	4.3	16600	95.7	<0.01
Yes	7	1.0	705	99.0		50	7.6	604	92.4		58	8.1	654	91.9	
Maternal educational level (years)															
≤9	4	0.4	930	99.6	0.70	74	8.3	813	91.7	<0.01	43	4.6	891	95.4	0.25
10-12	32	0.4	7793	99.6		515	6.9	6967	93.1		325	4.2	7500	95.8	
13-15	26	0.3	7420	99.7		512	7.2	6565	92.8		358	4.8	7088	95.2	
≥16	10	0.5	1844	99.5		91	5.1	1683	94.9		79	4.3	1775	95.7	
Paternal characteristics															
Age at entry (years old)															
<24	5	0.4	1315	99.6	0.04	90	7.1	1179	92.9	0.93	49	3.7	1271	96.3	0.03
25-34	36	0.3	11363	99.7		748	6.9	10141	93.1		287	2.6	10912	97.4	
>=35	31	0.6	5309	99.4		354	7.0	4708	93.0		269	5.0	5071	95.0	
Smoking habit during 1st trimester															
No	19	0.3	6432	99.7	0.10	396	6.4	5782	93.6	0.05	262	4.1	6189	95.9	0.05
Yes	53	0.5	11555	99.5		796	7.2	10246	92.8		543	4.7	11065	95.3	

Table 9. (Continue)

	VLBW					Term-SGA					PTB				
	Case		Non case		p-value	Case		Non case		p-value	Case		Non case		p-value
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Previous medical history															
No	46	0.4	11305	99.6	0.86	736	6.8	10116	93.2	0.34	477	4.2	10874	95.8	0.03
Yes	26	0.4	6682	99.6		456	7.2	5912	92.8		328	4.9	6380	95.1	
Paternal educational level (years)															
≤9	6	0.5	1326	99.5	0.99	93	7.3	1181	92.7	0.03	51	3.8	1281	96.2	0.04
10–12	31	0.4	7833	99.6		538	7.2	6979	92.8		328	4.2	7536	95.8	
13–15	16	0.4	4128	99.6		291	7.4	3628	92.6		216	5.2	3928	94.8	
≥16	19	0.4	4700	99.6		270	6.0	4237	94.0		210	4.5	4509	95.5	
Familial characteristics															
Household Income at entry (million yen)															
<3.0	14	0.3	4598	99.7	0.54	320	7.2	4111	92.8	0.81	168	3.6	4444	96.4	0.01
3.0–4.9	33	0.4	8108	99.6		523	6.7	7227	93.3		375	4.6	7766	95.4	
5.0–7.9	21	0.5	4199	99.5		278	6.9	3731	93.1		206	4.9	4014	95.1	
≥8	4	0.4	1082	99.6		71	6.9	959	93.1		56	5.2	1030	94.8	

1: Calculated by Chi-square test. 2: Term- small for gestational age (term-SGA) case group were compared with a control group of infants born at 37-41 weeks' gestational age. ART, assisted reproductive technology; BMI, body mass index; PTB, preterm birth; RRs, relative risks; term-SGA, term- small for gestational age; VLBW, very low birth weight.

Table10. The relative risks of very low birth weight (n = 72), term-small for gestational age (n = 1192), preterm birth (n=805) imputed missing values, stratified by parental characteristics¹

	VLBW										Term-SGA										PTB										
	N	%	RRs	Crude 95%CI		p-value	Based on DAG model			N	%	RRs	Crude 95%CI		p-value	Based on DAG model			N	%	RRs	Crude 95%CI		p-value	Based on DAG model						
				lower	upper		RRs	lower	upper				p-value ²	lower		upper	p-value ²	lower				upper	p-value		RRs	lower	upper	p-value ²			
Maternal characteristics																															
Age at entry (years)																															
<24	9	0.3	1.00	0.49	2.05	1.00	0.97	0.46	2.04	0.94	158	6.2	0.89	0.75	1.05	0.15	0.85	0.71	1.00	0.05	95	3.6	0.86	0.69	1.06	0.15	0.86	0.69	1.07	0.16	
25–34	42	0.3	Reference					Reference			826	7.0	Reference					Reference				518	4.2	Reference					Reference		
≥35	21	0.7	1.96	1.16	3.31	0.02	1.95	1.16	3.29	0.02	208	7.1	1.01	0.87	1.17	0.92	1.02	0.88	1.18	0.81	192	6.1	1.45	1.24	1.71	<0.01	1.46	1.24	1.71	<0.01	
BMI (kg/m²)																															
<18.5	11	0.4	0.96	0.50	1.84	0.90	1.00	0.52	1.92	0.99	311	10.8	1.69	1.49	1.92	<0.01	1.71	1.51	1.94	<0.01	168	5.5	1.32	1.11	1.56	<0.01	1.36	1.15	1.61	<0.01	
18.5–25.0	50	0.4	Reference					Reference			810	6.4	Reference					Reference				556	4.2	Reference					Reference		
25.0–29.9	7	0.5	1.38	0.63	3.04	0.44	1.30	0.59	2.86	0.53	55	4.3	0.67	0.52	0.88	<0.01	0.66	0.51	0.86	<0.01	64	4.8	1.14	0.88	1.46	0.33	1.10	0.85	1.41	0.48	
≥30.0	4	1.1	2.94	1.07	8.09	0.07	2.78	1.01	7.70	0.09	16	4.6	0.73	0.45	1.18	0.17	0.71	0.44	1.15	0.14	17	4.7	1.12	0.70	1.80	0.64	1.10	0.69	1.76	0.69	
Active smoking																															
No	60	0.4	Reference					Reference			1051	7.0	Reference					Reference				706	4.5	Reference					Reference		
Yes	12	0.5	1.43	0.77	2.66	0.27	1.40	0.76	2.61	0.30	141	6.7	0.96	0.81	1.14	0.66	0.95	0.80	1.13	0.56	99	4.5	1.00	0.82	1.23	0.97	1.01	0.83	1.25	0.89	
Passive smoking																															
No	16	0.3	Reference					Reference			334	6.2	Reference					Reference				238	4.2	Reference					Reference		
Yes	56	0.4	1.57	0.90	2.74	0.10	1.30	0.45	3.73	0.63	858	7.2	1.16	1.03	1.31	0.02	1.14	0.90	1.44	0.27	567	4.6	1.07	0.92	1.24	0.36	0.80	0.59	1.10	0.16	
Drinking habit																															
Never	21	0.3	Reference					Reference			424	6.2	Reference					Reference				343	4.8	Reference					Reference		
Ex-drinker	41	0.5	1.59	0.94	2.68	0.08	1.57	0.93	2.66	0.09	570	6.8	1.09	0.96	1.23	0.17	1.10	0.97	1.24	0.12	373	4.2	0.88	0.77	1.02	0.09	0.88	0.77	1.02	0.10	
Current drinker	10	0.5	1.61	0.76	3.42	0.23	1.59	0.75	3.37	0.24	198	9.8	1.57	1.34	1.85	<0.01	1.58	1.34	1.85	<0.01	89	4.2	0.88	0.70	1.10	0.26	0.89	0.70	1.11	0.29	
Medical history																															
No	38	0.4	Reference					Reference			642	6.9	Reference					Reference				398	4.1	Reference					Reference		
Yes	34	0.4	1.06	0.67	1.68	0.81	1.06	0.67	1.68	0.81	550	7.0	1.02	0.92	1.14	0.70	1.02	0.91	1.14	0.71	407	4.9	1.21	1.06	1.38	<0.01	1.19	1.04	1.36	0.01	
Regular use of any supplement																															
No	50	0.4	Reference					Reference			802	6.7	Reference					Reference				559	4.4	Reference					Reference		
Yes	22	0.4	1.01	0.61	1.66	0.98	0.95	0.57	1.58	0.85	390	7.4	1.11	0.99	1.25	0.08	1.13	1.00	1.27	0.05	246	4.5	1.01	0.87	1.17	0.92	0.97	0.84	1.13	0.71	

Table 10. (Continue)

VLBW											Term-SGA											PTB								
			Crude				Based on DAG model ²							Crude				Based on DAG model ²				Crude			Based on DAG model ²					
N	%	RRs	95%CI		P	RRs	95%CI		p-	N	%	RRs	95%CI		P	RRs	95%CI		p-	N	%	RRs	95%CI		P	RRs	95%CI		P	
			lower	upper	value		lower	upper	value				lower	upper	value		lower	upper	value				lower	upper	value		lower	upper	value	
Using ART																														
No	65	0.4	Reference			Reference				1142	6.9	Reference				Reference				747	4.3	Reference			Reference					
Yes	7	1	2.62	1.21	5.70	0.03	2.23	1.00	4.93	0.07	50	7.6	1.11	0.84	1.46	0.46	1.12	0.85	1.47	0.44	58	8.1	1.89	1.46	2.44	<0.01	1.70	1.31	2.21	<0.01
Maternal education (years)																														
≤9	4	0.4	1.05	0.37	2.95	0.93	1.05	0.37	2.95	0.93	74	8.3	1.21	0.96	1.53	0.12	1.21	0.96	1.53	0.12	43	4.6	1.11	0.81	1.51	0.52	1.11	0.81	1.51	0.52
10–12	32	0.4	Reference			Reference				515	6.9	Reference				Reference				325	4.2	Reference			Reference					
13–15	26	0.3	0.85	0.51	1.43	0.55	0.85	0.51	1.43	0.55	512	7.2	1.05	0.93	1.18	0.41	1.05	0.93	1.18	0.41	358	4.8	1.16	1.00	1.34	0.05	1.16	1.00	1.34	0.05
≥16	10	0.5	1.32	0.65	2.68	0.46	1.32	0.65	2.68	0.46	91	5.1	0.75	0.60	0.93	<0.01	0.75	0.60	0.93	<0.01	79	4.3	1.03	0.81	1.30	0.84	1.03	0.81	1.30	0.84
Paternal characteristics																														
Age at entry (years)																														
<24	5	0.4	1.20	0.47	3.05	0.71	1.16	0.45	3.00	0.76	90	7.1	1.03	0.84	1.27	0.77	1.00	0.81	1.24	0.99	49	3.7	0.87	0.65	1.16	0.33	0.89	0.67	1.20	0.44
25–34	36	0.3	Reference			Reference				748	6.9	Reference				Reference				287	2.6	Reference			Reference					
≥35	31	0.6	1.84	1.14	2.97	0.01	1.85	1.14	3.00	0.01	354	7.0	1.02	0.90	1.15	0.77	1.04	0.92	1.18	0.53	269	5.0	1.18	1.02	1.36	0.03	1.18	1.02	1.37	0.03
Smoking habit																														
No	19	0.3	Reference			Reference				283	6.3	Reference				Reference				262	4.1	Reference			Reference					
Yes	53	0.5	1.55	0.92	2.62	0.09	1.60	0.93	2.76	0.08	796	7.2	1.09	0.96	1.23	0.18	1.09	0.96	1.23	0.18	543	4.7	1.15	1.00	1.33	0.05	1.19	1.03	1.39	0.02
Medical history																														
No	46	0.4	Reference			Reference				736	6.8	Reference				Reference				477	4.2	Reference			Reference					
Yes	26	0.4	0.96	0.59	1.55	0.86	0.98	0.60	1.58	0.93	456	7.2	1.06	0.94	1.18	0.35	1.06	0.95	1.19	0.30	328	4.9	1.16	1.01	1.33	0.03	1.12	0.97	1.29	0.12
Paternal education (years)																														
≤9	6	0.5	1.14	0.48	2.73	0.77	1.14	0.48	2.73	0.77	93	7.3	1.02	0.82	1.26	0.87	1.02	0.82	1.26	0.87	51	3.8	0.92	0.69	1.23	0.56	0.92	0.69	1.23	0.56
10–12	31	0.4	Reference			Reference				538	7.2	Reference				Reference				328	4.2	Reference			Reference					
13–15	16	0.4	0.98	0.54	1.79	0.95	0.98	0.54	1.79	0.95	291	7.4	1.04	0.90	1.19	0.60	1.04	0.90	1.19	0.60	216	5.2	1.25	1.06	1.48	<0.01	1.25	1.06	1.48	<0.01
≥16	19	0.4	1.02	0.58	1.81	0.94	1.02	0.58	1.81	0.94	270	6.0	0.84	0.73	0.96	0.01	0.84	0.73	0.96	0.01	210	4.5	1.07	0.90	1.26	0.45	1.07	0.90	1.26	0.45
Familial characteristics																														
Household income (million yen)																														
<3.0	14	0.3	0.75	0.40	1.40	0.35	0.76	0.40	1.47	0.42	320	7.2	1.07	0.94	1.22	0.32	1.08	0.94	1.24	0.30	168	3.6	0.79	0.66	0.95	<0.01	0.84	0.70	1.01	0.07
3.0–4.9	33	0.4	Reference			Reference				523	6.7	Reference				Reference				375	4.6	Reference			Reference					
5.0–7.9	21	0.5	1.23	0.71	2.12	0.47	1.12	0.63	1.98	0.70	278	6.9	1.03	0.89	1.18	0.70	1.06	0.92	1.23	0.40	206	4.9	1.06	0.90	1.25	0.49	1.04	0.87	1.23	0.69
≥8.0	4	0.4	0.91	0.32	2.56	0.85	0.75	0.26	2.21	0.60	71	6.9	1.02	0.80	1.30	0.86	1.11	0.87	1.43	0.40	56	5.2	1.12	0.85	1.47	0.43	1.09	0.82	1.45	0.54

1: Calculated by generalized linear regression models. 2: Based on DAG model was as Figure 2 as follows: Maternal age was adjusted by maternal educational level; Maternal BMI was adjusted by maternal age, maternal active smoking, and maternal educational level; Maternal active smoking at 1st trimester was adjusted by maternal educational level, and maternal drinking habit during 1st trimester; Maternal passive smoking at 1st trimester was adjusted by paternal active smoking during 1st trimester and parental educational level; Maternal drinking habit at 1st trimester was adjusted by maternal educational level; Maternal previous medical history was adjusted by maternal age, and maternal educational level; Maternal regular use of any supplement was adjusted by maternal age, maternal previous medical history, and maternal educational level; Using ART was adjusted by maternal age, maternal educational level, and household income; Maternal educational level was not adjusted by anything; Paternal age was adjusted by paternal educational level; Paternal active smoking at 1st trimester was adjusted by maternal educational level; Paternal previous medical history was adjusted by paternal age and paternal educational level; Paternal educational level was not adjusted by anything; Household Income was adjusted by parental age and parental educational level.

ART, assisted reproductive technology; BMI, body mass index; PTB, preterm birth; RRs, relative risks; term-SGA, term- small for gestational age; VLBW, very low birth weight

1-4. 考察

本研究は、地域ベースの37か所の産科医療機関における出生コホート研究に参加する母20,926人とその児のデータを持ちている。前向き研究であるため、リスク要因として検討した両親の特徴には思い出しバイアスによる影響がない。また、出産時の情報は、出産した産科医療機関のスタッフにより、医療記録から新生児個票に転記されている。研究開始時に収集できていなかった新生児個票のデータは、不足している情報の産さらに、里帰り出産や緊急搬送等の理由で、出産時に別の参加医療機関へ転院した妊婦の情報についても収集したため、Loss-to follow upによる影響をより小さくすることができている(Katz et al., 2008)。本研究における児の平均在胎週数および出生体重は、日本の最近の人口動態統計の結果とほぼ同じであった(公益財団法人母子衛生研究会, 2016; Hanaoka et al., 2017)。また、SGAはWHO基準値があるが、アジア人は欧米人種に比べて体格が小さいため、基準に当てはまらない(de Onis, 2015; de Onis, 2013)。そのため本研究でのterm-SGAの算出には、日本小児科学会新生児委員会が作成した、性別、母親の出産歴が初産・経産別、在胎週数別に出生体重を評価する基準を用いた(Itabashi K, 2010; Itabashi et al., 2014)。対象集団により適したアウトカム評価をすることができたと考えられる。

本研究では、日本における母親と父親の特徴が、在胎週数および胎児期発育が抑制指標である早産、VLBW および term-SGA に及ぼす影響を評価した。その結果、早産、VLBW および term-SGA にリスクを及ぼす両親の特徴が異なることを明らかにした。早産および VLBW は、母親および父親の出産時年齢が35歳以上であることと妊娠のために生殖補助医療を受けることがリスクを高くしたが、term-SGA については妊娠初期の飲酒習慣があることはリスクを高くし、母親および父親の最終学歴が大学卒業以上であることはリスクを低くした。加えて、母親の妊娠前のBMIが $<18.5 \text{ kg/m}^2$ であることは早産とterm-SGAの両方のリスクを高くした。年齢や学歴等、母親および父親の特徴は有意に相関していた。そこで本研究では、DAGモデルを使用することで、両親の特徴の影響を検定する際の調整モデルとしては最小限の共変量の組み合わせで実施した。(鈴木 et al., 2009; 小松 et al., 2009; Greenland et al., 1999; PEARL, 1995)。

妊娠時の母親と父親の年齢が35歳以上であること(maternal/paternal age ≥ 35 vs 25–34 years)は、VLBWのRRをそれぞれ1.90倍(95% CI, 1.10–3.29)、2.02倍に(95% CI, 1.22–3.35)、早産のRRをそれぞれ1.45倍(95% CI, 1.23–1.71)、1.22倍(95% CI, 1.05–1.42)にした。さらに、今回の妊娠に当たって生殖補助医療を受けた母親から生まれた児は早産のRRが1.56倍(95% CI, 1.16–2.09)高かった。VLBWは全体の0.4%でした観察されなかったにもかかわらず、35歳以上の母親と父親の年齢は有意にリスクを高くした。これまでの研究で、年齢が35歳以上の母親による出産は、VLBWのリスクが高まることが報告されていた(Kozuki et al., 2013)。本研究では、父親の年齢が35歳以上である子も25–34歳の場合と比較して、VLBWおよび早産でRRがそれぞれ2.02倍、1.22倍有意に高かった。Zhu et al.によるデンマークのデータベースに登録してある情報を用いた検討で、母親の年齢が20–29歳であっても、父親の年齢が40歳以上高年齢であることは、早産のリスクを高くすることが報告されており(Zhu et al., 2005)、母親のみならず父親の年齢もリスク要因として重要であるといえる。

本研究では、母親の妊娠前BMIが高BMI($>30 \text{ kg/m}^2$)であることは標準BMI(18.5–25 kg/m^2)と比較して、CrudeおよびAdjustment modelではVLBWのRRが有意に高くなったが、DAGによる調整モデルではその影響は見られなかった。欧米諸国では母親の妊娠前に高BMI($>30 \text{ kg/m}^2$)であることが、胎児発育に負の影響を与えることが報告されている(Lutsiv et al., 2015; Marchi et al., 2015)。本研究で、欧米のような明確な負の影響が見られなかった理由として、本研究解析対象集団における高BMI($>30 \text{ kg/m}^2$)は、18,059人の母親の内、362人で、全体の2.0%しかいなかった。また、

VLBW も 74 人 (0.4%) と少なかった。そのため、本研究では、日本人の高 BMI ($>30 \text{ kg/m}^2$) が VLBW に与える負の影響は検出できなかったと考えられる。Tables 5 と 6 では、母親の妊娠前の BMI が低いこと ($<18.5 \text{ kg/m}^2$) は早産と term-SGA の RR を有意に高くした。さらに、両親の特徴について交互作用の検討を行ったところ、母親の最終教育歴が中学校卒業だった群で、母親の妊娠前の BMI が低いこと ($<18.5 \text{ kg/m}^2$) は早産の RR を有意に高くし (RR = 2.31; 95% CI, 1.15–4.65)、その RR は他の教育歴の層よりも高い RR となった。Han et al.によるメタアナリシス研究で妊婦の低 BMI は早産、VLBW および子宮内胎児発育遅延 (Intrauterine growth restriction: IUGR) のリスクを増加することを報告している結果と一致した (Han et al., 2011)。Murakami et al.は日本人女性を対象とし、妊娠前の BMI が妊娠中の体重増加よりも LBW に与える影響が大きい可能性を報告している (Murakami et al., 2005)。また、妊娠前に低 BMI であった妊婦は妊娠中の栄養摂取が不十分である可能性が考えられる (Han et al., 2011)。厚生労働省は、妊娠中の女性は 1,800–2,200 kcal/日を摂取することを推奨している。しかし、2011 年の国民栄養調査の結果、日本人妊婦は 1,665 kcal/日しか摂取していなかった (Ministry of Health, 2011)。胎児の早産の term-SGA 予防のためにも、女性に妊娠前および妊娠中に摂取する栄養に関する教育を施して、低 BMI を防ぐ必要があると考えられる。

先行研究では、妊娠中の妊婦の喫煙が胎児の在胎週数および出生体重を減少させる可能性が指摘されている (Diana Rodriguez-Thompson, 2017)。特に、妊娠後期 (妊娠 28~39 週) に母親が能動喫煙を継続していた場合には、在胎週数および出生体重を減少させることはすでに明らかになっている (Miyake et al., 2013; Jaddoe et al., 2008; Ohmi et al., 2002)。しかし、妊娠初期のみの喫煙が胎児発育に与える影響の報告はほとんどない。本研究でも妊娠初期 (妊娠 13 週頃) の喫煙は、早産、VLBW および term-SGA との有意な関連は認められなかった。一方、同じ北海道スタディの対象者を対象とした研究では、妊娠後期に母親から採取した血液を使って測定したコチニン値と児の出生体重を比較したところ、児の出生体重はコチニン値の量が増えるに従って、減少した (Kobayashi et al., 2017)。したがって、妊娠初期の質問票に回答した以降に、妊婦が禁煙することによって、早産および低出生体重への影響が見られなかった可能性が考えられる。

Galobardes et al.は健康に影響を及ぼす社会経済的背景を分析するためには、対象者の年齢に適した要因を選択することが重要だと述べている (Galobardes et al., 2006a; Galobardes et al., 2006b)。そのため、20 代~30 代にとって重要な社会経済的背景であるとされている、教育歴と世帯年収の変数を両親の特徴として用いた。その結果、本研究では母親と父親の最終学歴が高校卒業 (10–12 years) と比較して、大学以上を卒業している ($\geq 16 \text{ years}$) 場合には、term-SGA の RR がそれぞれ RR = 0.76 (95% CI, 0.61–0.94)、RR = 0.86 (95% CI, 0.75–1.00) と有意に下がった。母親だけではなく、父親の教育歴も重要な要因であることが分かったのは、注目すべき点である。過去に日本で行われた研究でも、両親の教育歴と在胎期間別出生時体格標準値 (the z score of birth weight for gestational age) および SGA は有意な関係が認められており、本研究の結果と一致した (Fujiwara et al., 2013)。教育歴が高いことは、本人が健康に関する知識を持ち、社会的に必要な資本を得やすいこと、多方社会経済的に不利な人は、飲酒・喫煙等の習慣を持ちやすいことが報告されている (Galobardes et al., 2006a; Galobardes et al., 2006b; Galobardes et al., 2007)。本研究でリスク要因として検討した両親の特徴間の相関を検定したところ、母親の教育歴と母親の妊娠初期の喫煙および飲酒は有意な相関が認められ、教育歴の高い母親では能動喫煙および飲酒習慣をもつ母親の割合が少なかった。本研究の結果より term-SGA は、教育歴が低くなると喫煙や飲酒習慣が増えることを考慮して、予防対策に取り組む必要がある可能性が示唆された。

本研究では流産、死産、多胎、妊娠高血圧症候群および妊娠糖尿病の対象者を解析対象から除いた。流産、死産と多胎の多くは早産、VLBW および term-SGA のケースとなる。また、妊娠高血圧症候群および妊娠糖尿病は直接的または間接的な影響により、在胎週数および出生体重を変化させることがすでに報告されている(Shinya TAIRAKU et al., 2012)。更に、慢性的な高血圧症と妊娠高血圧症候群は糖尿病または妊娠糖尿病と関係があることも報告されている(Bertozzi et al., 2011; Bao et al., 2016)。病理学的な要因は、両親の特徴や社会経済的背景よりも強く早産、VLBW および term-SGA へ影響することが考えられる。また、その疾患が発生するための機序は、早産、VLBW および term-SGA が発生するための機序と異なっていると考えられる。そのため、これらの早産、VLBW および term-SGA への病理学的な要因を持つ人とそうでない人を同じ解析に含めると、集団全体の早産、VLBW および term-SGA に影響を及ぼしている両親の特徴のリスクが観察しにくくなる恐れがあると考えた。そのため本研究では、流産、死産、多胎、妊娠高血圧症候群および妊娠糖尿病の対象者を除いた。このために、本研究では、妊娠中の疾患以外の、早産、VLBW および term-SGA のリスク要因となりうる両親の特徴にを明らかにすることができた。

本研究の強みは、以下の 3 点である。初めに、本研究は前向き出生コホート研究として実施した。妊娠中の思い出しバイアス等の影響が少ない研究デザインになっている点で優れている。続いて 2 点目に、参加者は 37 か所の一般のクリニックや大学病院も含む産科医療機関に於いてリクルートされている。医療機関は全道に位置し道内の 40%を占める(Kishi et al., 2017)。本研究結果は北海道全体の情報を反映できており、本研究の結果は一般化できると考えられる。また、本研究では出生時までの Loss-to follow up が 5.9%で、脱落によるバイアスの影響は小さいといえる。妊娠時に緊急搬送等が必要になった妊婦の情報が抜けると、発生した早産、VLBW および term-SGA が対象から観察できなくなる。3 点目に、多変量解析において、DAG モデルを採用した。DAG モデルにより本研究で想定した早産、VLBW および term-SGA と両親の特徴との関係を示すことができた。そして、交絡要因の調整をより正確に、また調整要因が多くなることで起こる多重共線性および衝突因子の影響を減らした解析を行うことができています。

本研究の限界点は以下の 3 点である。まず、本研究では、収集された情報に多くの欠損データが見られた。最も欠損が多かった世帯年収のデータでは、17.9%が欠損であった。妊娠初期調査票は郵送法で実施しているため、参加者の記入漏れのみならず、プライバシーに関わる情報について参加者が意図的に回答を避けた可能性が考えられる。その場合に起こる系統誤差の影響を最小限にするため、本研究では多重代入法 PLS 回帰分析を用いて欠測値の補完を行い、補完前後データで結果を比較した。その結果、データの分布に大きな違いはなく、多変量解析において求める、RR に大きな違いはなかった。そのため、系統誤差の影響が少なかったといえる。2 点目に、本研究は北海道内の産科医療機関のみで行った。従って、日本のデータとして結果を一般化できない可能性が考えられる。しかし、両親の特徴は、2011 年から始まった環境省の「子どもの健康と環境化学物質の研究：エコチル調査」とほぼ一致している(Michikawa et al., 2015)。在胎週数および出生体重と、それにかかわる指標の割合も厚労省とほぼ同様だった(Hanaoka et al., 2017)。従って北海道における研究であっても結果を日本国内全体に一般化できると考えた。最後に、本研究では収集されなかった交絡要因が存在する可能性がある。そのため、早産、VLBW および term-SGA に影響を与えるリスク要因を検定する際に、栄養状態やストレスなど観察されなかった両親の特徴が、交絡していることで、今回観察した両親の特徴が過大評価されている可能性が考えられる。

第 2 章：両親の社会経済的背景が児の small for gestational age に与える影響を媒介する要因の検討

2-1. 研究背景

在胎週数および胎児期発育が抑制指標である早産、LBW および SGA に影響をあたえるリスク要因として、様々な両親の特徴が指摘されている。また、両親の特徴はそれら自身も互いに関連しあっている。第 1 章で日本における在胎週数および胎児期発育が抑制指標である早産、VLBW および term-SGA に及ぼすリスク要因として、基礎疾患や合併症等の病因以外の母親と父親の特徴等による影響を検討した。リスク要因となりうる母親および父親の特徴は有意に相関していたため、リスク要因を検定する際の調整モデルでは最小限の共変量の組み合わせを選択する必要があったため、DAG モデルを使用した。その結果、早産や VLBW では母親の年齢および生殖補助医療の影響が大きい一方、term-SGA のリスク要因としては母親の妊娠初期の飲酒や両親の教育歴が明らかとなった(Tamura et al., 2018)。

第 1 章で検討した両親の特徴のうち、教育歴や年収が胎児の発育に生物学的な影響を持っているとはいえない。香港の出生コホート研究 Children of 1997 では(Leung et al., 2016)、参加した 8173 組の母児ペアの社会経済的地位には差が見られたが、早産、出生体重、SGA への影響はあまり観察されなかった。Lueng et al.は、文化的な背景から香港では女性の喫煙者が少ない(5%未満)ため、社会経済的地位の影響を媒介する要因が無かったためではないかと考察している。SGA のリスク要因として抽出された、教育歴や世帯年収は SGA への影響は、媒介する要因があると考えられる。Van Den Berg らは、生後 1 年間の子どもの成長と母親の教育歴との関連を媒介する要因について検討したところ、授乳期間と妊娠中の母親の喫煙、および妊娠時の母親の BMI が媒介要因となっていることを報告している(Van Den Berg et al., 2013)。これらの検討からも、社会経済因子は何かの要因を媒介して、SGA に影響を与えているのではないかと考えられる。

そこで、第 2 章では上記の仮説に基づいて、第 1 章で関連が認められた両親の学歴と SGA について、リスクとなる両親の特徴が構造を明らかにする。両親の学歴と世帯年収および未知の変数も含めた社会経済的背景を規定し、SGA 与える影響をモデル化することで、媒介要因となる両親の特徴と、その影響の大きさを明らかにすることを目的とした。

2-2. 対象と方法

2-2-1. 研究対象者

対象者は、第1章と同じ2003年2月から2012年3月に北海道スタディ大規模コーホートに参加した妊婦20,926人の内、妊娠帰結が観察できなかった者（ $n=1,347$ ）、死産・流産・多胎だった者および母親が妊娠中に妊娠高血圧症候群・妊娠糖尿病を罹患していた者（ $n=1,176$ ）、アウトカム（SGA：出生体重・在胎週数・児の性別・母の出産歴）または両親の学歴または世帯年収の情報が欠測しているもの（ $n=3,916$ ）を除いた14,961組の母児ペアのデータを使用した。

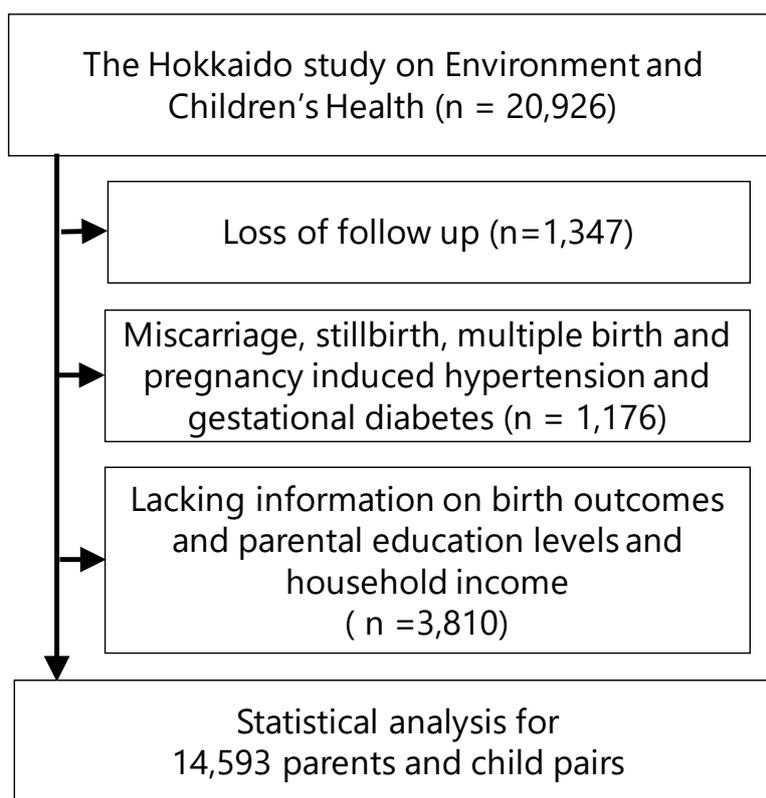


Figure6. 対象者選択の流れ（ $n=14,593$ ）

2-2-2. 質問票調査

北海道大規模コーホート研究対象者は、調査に参加した妊娠初期にベースライン調査として自記式質問票の妊娠初期票に回答した、母親および父親のリクルート時の年齢、母親の妊娠直前の身長と体重、これまでの妊娠回数、出産回数、母親および父親の喫煙習慣の有無、母親の同居人および職場での受動喫煙の有無、母親および父親の飲酒習慣の有無、母親および父親の既往歴、母親のサプリメント摂取習慣の有無、今回の妊娠に関する生殖補助医療の受診、母親および父親の最終学歴（中学卒、高校卒、短大・専門学校卒、大学卒、その他）、世帯年収（<300, 300-499, 500-799, ≥ 800 万円）の情報を用いた。これは、第1章で用いたデータと同じものである。

2-2-3. 血漿コチニン値測定

母体血を妊娠後期に採取して、 -80°C で保存した。血漿コチニン値は高感度酵素結合免疫吸着法 (highly-sensitive enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) を用いてコスミック・コーポレーション (東京) にて測定した。検出限界 (Limit of detection; LOL) は 0.12 ng/mL で、LOD 以下の検体は、半値の 0.06 ng/mL を代入した。血漿コチニン値の感度と特異度は Receiver operating characteristic(ROC)曲線解析を用いて、非喫煙妊婦から喫煙妊婦に分ける最適なカットオフ値を決定した。さらに非喫煙妊婦から受動喫煙妊婦に分けるために ROC 曲線の最大感度と特異度をもつ点を解析し、 0.21 ng/mL をカットオフ値とした。 0.21 ng/mL 以下を非喫煙妊婦、 0.21 ng/mL 以上を受動喫煙妊婦とした(Sasaki et al., 2011)。

2-2-4. アウトカム測定

研究参加者が出産した産科医療機関のスタッフにより、医療記録から新生児個票に転記された情報をアウトカム測定に用いた。在胎週数別出生体格基準において下位 10%未満であった児を SGA として定義した。第 1 章では、早産との違いを検討するために妊娠 37 週以降に限定した term-SGA を用いたが、本研究では全期間における、在胎週数別出生体格基準において下位 10%未満である SGA に注目した。SGA の算出には、日本小児科学会新生児委員会が作成した、性別、母親の出産歴が初産・経産別、在胎週数別に出生体重を評価する基準を用いた(Itabashi K, 2010; Itabashi et al., 2014)

2-2-5. 統計解析手法

自記式調査票から、母親および父親のリクルート時の年齢 ($<35, \geq 35$ 歳)、母親の妊娠前の BMI ($<18.5, \geq 18.5\text{ kg/m}^2$)、母親および父親の既往歴の有無、母親のサプリメント摂取習慣の有無、妊娠初期の父親の能動喫煙の有無、妊娠初期の母親および父親の飲酒習慣の有無、今回の妊娠に関する生殖補助医療の受診の有無、母親および父親の最終学歴 ($\leq 9, 9 <$ 年) および世帯年収 ($<300, \geq 300$ 万円)を変数として用いた。在胎週数 (週)、出生体重 (g) の平均と標準偏差を求めた。両親の教育歴と世帯年収と、両親の特徴についてカイ二乗値をもとめた。規定した社会経済状況と SGA 間の媒介要因として検討する両親の特徴について、SGA を一般化線形モデル (二項分布、リンク関数ロジット) で RR を求めた ($p < 0.10$) 。

社会経済的背景は非観測変数とし、両親の教育歴および世帯年収から規定した。社会経済的背景が SGA に与える影響を媒介する要因を検討するため、共分散構造分析による分析を行った(小塩, 2011; 豊田, 2007; 豊田, 1998)。媒介要因には、SGA との関連が認められた ($p < 0.10$) 両親の特徴を用いた。共分散構造分析では、①媒介要因間の関係を独立と仮定する分析と、②媒介要因間の関係を想定した分析の二通りの分析を実施した ($p < 0.05$)。①媒介要因間の関係を独立と仮定する分析では、社会経済的背景から媒介要因、また媒介要因から SGA へ延びる矢印の係数を掛け合わせ、社会経済的背景が SGA に与える影響の間接効果(Indirect effect)を求めた(Hayes, 2013)。続けて、②媒介要因間の関係を認める分析では、第 1 章の DAG を参考に媒介要因間にも関係を想定して矢印を追加した。観測変数には残差項 e をつけて計算を実施したが、Figure からは割愛した。モデル適合度は、カイ二乗値、Goodness of fit index (GFI)、Adjusted goodness of fit index (AGFI)、Comparative fit index (CFI) および Root mean square error of approximation (RMSEA) にて評価した。統計解析ソフトには JMP Clinical 5 statistical software (SAS Institute Inc., NC, USA)、Amos22 (IBM. SPSS, NC, USA)を用いた。

媒介要因となりえる両親の特徴については、複数の欠測値があった。欠測値の影響を最小にするため、PLS 回帰分析を用いた多重代入法で予測値を求めた。また、予測値を含めたデータでも、統計解析を行い、その結果を実データで解析した結果と比較した。

2-2-6. 倫理的配慮

研究プロトコルは北海道大学大学院医学研究科・医 (March 31, 2003)、北海道大学環境健康科学研究教育センター(reference no.14, March 22, 2012)、北海道大学大学院保健科学研究所倫理委員会 (reference no.15-70, September 15, 2015) の倫理委員会にて承認を受けた。本研究はヘルシンキ宣言の理念に則って実施した。すべての研究に参加した妊婦は北海道スタディに参加する前に、研究に関する説明を受け、研究に参加する同意書を記入した。

2-3. 結果

Table11 および 12 に対象となった子と両親の特徴を示した。在胎週数の平均は 39.2 (SD: 1.5) 週であり、平均出生体重は 3039.0 (SD: 411.2) g であった。解析対象とした、18,059 件の出産のうち、SGA は 1208 件 (7.0%) 観察された。男児は全体の 50.5% ($n = 8,785$) であった。また初産の児は全体の 6,637 (38.2%) であった。

Table11. Infants' characteristics ($n=14,593$)

	N (%) or Mean \pm SD
Birth weight (g)	3039.9 \pm 413.1
Gestational age (day)	274.2 \pm 10.5
Infant sex	
male	7340 (50.3)
female	7253 (49.7)
Parity	
primipara	5417 (37.1)
multipara	7961 (54.6)
missing	1215 (8.3)
Small for gestational age	
no	13582 (93.1)
yes	1011 (6.9)

Table12. Parental characteristics (n=14,593)

	N (%) or Mean ± SD					N (%) or Mean ± SD			
Maternal characteristics					Paternal characteristics				
Age at entry (years old)					Age at entry (years old)				
<35	11506	(78.8)	<35	9820	(67.3)
≥35	3085	(21.1)	≥35	4638	(31.8)
missing	2	(0.0)	missing	135	(0.9)
Body mass index (kg/m²)					Smoking habit				
<18.5	2471	(16.9)	no	4305	(29.5)
≥18.5	11932	(81.8)	yes	8538	(58.5)
missing	190	(1.3)	missing	12843	(88.0)
Cotinine level in 3rd trimester					Drinking habit				
never (<0.22 ng/ml)	5028	(34.5)	no	3983	(27.3)
passive smoking (0.22-11.49 ng/ml)	5546	(38.0)	yes	10497	(71.9)
active smoking (>11.49 ng/ml)	1821	(12.5)	missing	113	(0.8)
missing	2198	(15.1)	previous medical history				
Drinking habit					no	9610	(65.9)
no	12789	(87.6)	yes	4963	(34.0)
yes	1730	(11.9)	missing	20	(0.1)
missing	74	(0.5)	Socio economic status				
Previous medical history					Maternal education level (years)				
no	8182	(56.1)	≤9	712	(4.9)
yes	6351	(43.5)	≥10	13881	(95.1)
missing	60	(0.4)	Paternal education level (years)				
Regular use of any medicine					≤9	1105	(7.6)
no	12952	(88.8)	≥10	13488	(92.4)
yes	1566	(10.7)	Household Income (million yen)				
missing	75	(0.5)	<3.0	3319	(22.7)
Regular use of any supplement					≥ 3.0	11274	(77.3)
no	9805	(67.2)					
yes	4731	(32.4)					
missing	57	(0.4)					
Using ART									
no	13918	(95.4)					
yes	633	(4.3)					
missing	42	(0.3)					

ART: Assisted Reproductive Technology, SD: Standard deviation

Table13 に両親の特徴と両親の学歴・世帯年収との関係をカイ二乗検定の結果を示す。母親の年齢（35歳未満 vs 35歳以上）、母親の妊娠前 BMI（ <18.5 vs ≥ 18.5 ）、妊娠後期血中コチニン値（非喫煙レベル vs 受動喫煙レベル vs 能動喫煙レベル）、妊娠初期の飲酒習慣（有 vs 無）、妊娠初期のサプリメント摂取習慣（有 vs 無）、生殖補助医療の受診（有 vs 無）、父親の年齢（35歳未満 vs 35歳以上）、妊娠初期の父親の喫煙習慣（有 vs 無）、妊娠初期の父親の飲酒習慣（有 vs 無）で母親の学歴（ ≤ 9 年 vs > 9 年）および父親の学歴（ ≤ 9 年 vs > 9 年）の分布に有意な差が認められた。

Table13. Parental characteristics stratified by parental education level, occupation and household income (n=14,593)

	total		maternal education level		p-value	paternal education level		p-value	household income		p-value
	N (%) or Mean ± SD		≤9 years	>9 years		≤9 years	>9 years		≤3 million yen	>3 million yen	
Maternal characteristics											
Age at entry (years old)											
<35	11506 (78.8)	631 (5.5)	10875 (94.5)	<0.01	963 (8.4)	10543 (91.6)	<0.01	2918 (25.4)	8588 (74.6)	<0.01	
≥35	3085 (21.1)	81 (2.6)	3004 (97.4)		142 (4.6)	2943 (95.4)		401 (13.0)	2684 (87.0)		
Body mass index (kg/m²)											
<18.5	2471 (16.9)	139 (5.6)	2332 (94.4)	0.03	207 (8.4)	2264 (91.6)	0.09	577 (23.4)	1894 (76.6)	<0.01	
≥18.5	11932 (81.8)	550 (4.6)	11382 (95.4)		881 (7.4)	11051 (92.6)		2683 (22.5)	9249 (77.5)		
Cotinine level in 3rd trimester											
never (<0.22 ng/ml)	5028 (34.5)	91 (1.8)	4937 (98.2)	<0.01	137 (2.7)	4891 (97.3)	<0.01	849 (16.9)	4179 (83.1)	<0.01	
passive smoking (0.22-11.49 ng/ml)	5546 (38.0)	239 (4.3)	5307 (95.7)		442 (8.0)	5104 (92.0)		1418 (25.6)	4128 (74.4)		
Active smoking (>11.49 ng/ml)	1821 (12.5)	264 (14.5)	1557 (85.5)		351 (19.3)	1470 (80.7)		574 (31.5)	1247 (68.5)		
Drinking at 1st trimester											
no	12789 (87.6)	564 (4.4)	12225 (95.6)	<0.01	915 (7.2)	11874 (92.8)	<0.01	2937 (23.0)	9852 (77.0)	0.04	
yes	1730 (11.9)	140 (8.1)	1590 (91.9)		185 (10.7)	1545 (89.3)		359 (20.8)	1371 (79.2)		
Previous medical history											
no	8182 (56.1)	416 (5.1)	7766 (94.9)	0.19	639 (7.8)	7543 (92.2)	0.27	1965 (24.0)	6217 (76.0)	<0.01	
yes	6351 (43.5)	293 (4.6)	6058 (95.4)		465 (7.3)	5886 (92.7)		1332 (21.0)	5019 (79.0)		
Regular use of any medicine											
no	12952 (88.8)	630 (4.9)	12322 (95.1)	0.84	981 (7.6)	11971 (92.4)	0.83	2974 (23.0)	9978 (77.0)	0.01	
yes	1566 (10.7)	78 (5.0)	1488 (95.0)		121 (7.7)	1445 (92.3)		317 (20.2)	1249 (79.8)		

Table13. (Continue)

	total		maternal education level		p-value	paternal education level		p-value	household income		
	N (%) or Mean ± SD		≤9 years	>9 years		≤9 years	>9 years		≤3 million yen	>3 million yen	p-value
Regular use of any supplement											
no	9805 (67.2)	545 (5.6)	9260 (94.4)	<0.01	880 (9.0)	8925 (91.0)	<0.01	2419 (24.7)	7386 (75.3)	<0.01	
yes	4731 (32.4)	164 (3.5)	4567 (96.5)		223 (4.7)	4508 (95.3)		878 (18.6)	3853 (81.4)		
Using ART											
no	13918 (95.4)	693 (5.0)	13225 (95.0)	<0.01	1085 (7.8)	12833 (92.2)	<0.01	3247 (23.3)	10671 (76.7)	<0.01	
yes	633 (4.3)	14 (2.2)	619 (97.8)		17 (2.7)	616 (97.3)		63 (10.0)	570 (90.0)		
Paternal characteristics											
Age at entry (years old)											
<35	9820 (67.3)	505 (5.1)	9315 (94.9)	<0.01	798 (8.1)	9022 (91.9)	<0.01	2661 (27.1)	7159 (72.9)	<0.01	
≥35	4638 (31.8)	185 (4.0)	4453 (96.0)		288 (6.2)	4350 (93.8)		615 (13.3)	4023 (86.7)		
Active smoking at 1st trimester											
no	4305 (29.5)	104 (2.4)	4201 (97.6)	<0.01	87 (2.0)	4218 (98.0)	<0.01	795 (18.5)	3510 (81.5)	<0.01	
yes	8538 (58.5)	532 (6.2)	8006 (93.8)		928 (10.9)	7610 (89.1)		2203 (25.8)	6335 (74.2)		
Drinking habit											
no	3983 (27.3)	230 (5.8)	3753 (94.2)	<0.01	323 (8.1)	3660 (91.9)	0.13	1100 (27.6)	2883 (72.4)	<0.01	
yes	10497 (71.9)	474 (4.5)	10023 (95.5)		773 (7.4)	9724 (92.6)		2186 (20.8)	8311 (79.2)		
previous medical history											
no	9610 (65.9)	497 (5.2)	9113 (94.8)	0.02	759 (7.9)	8851 (92.1)	0.04	2228 (23.2)	7382 (76.8)	0.07	
yes	4963 (34.0)	214 (4.3)	4749 (95.7)		346 (7.0)	4617 (93.0)		1085 (21.9)	3878 (78.1)		

ART: Assisted Reproductive Technology,

Table13 には一般化線形モデルで求めた両親の特徴による SGA の RR に示した。SGA の RR は BMI が <18.5 (<18.5 vs ≥ 18.5)、妊娠後期血中コチニン値が能動喫煙レベル (非喫煙レベル vs 能動喫煙レベル)、妊娠初期の飲酒習慣 (有 vs 無)、妊娠初期の常用薬摂取習慣 (有 vs 無)、妊娠初期のサプリメント摂取習慣 (有 vs 無) で有意に高くなった。

Table 13. Relative risks of small for gestational age for parental factors (n=14,593)

	SGA		Crude			
	N	%	RRs	95%CI		p-value
	1011	6.9				
Maternal characteristics						
Age at entry (years old)						
<35	796	6.9		reference		
≥35	215	7.0	1.01	0.87	1.16	0.92
Body mass index (kg/m²)						
<18.5	269	10.9	1.79	1.57	2.05	<0.01
≥18.5	724	6.1		reference		
Cotinine level in 3rd trimester						
never (<0.22 ng/ml)	297	5.9		reference		
passive smoking (0.22-11.49 ng/ml)	358	6.5	1.09	0.94	1.27	0.24
active smoking(>11.49 ng/ml)	184	10.1	1.71	1.43	2.04	<0.01
Drinking at 1st trimester						
no	832	6.5		reference		
yes	170	9.8	1.51	1.29	1.77	<0.01
Previous medical history						
no	567	6.9		reference		
yes	440	6.9	1.00	0.89	1.13	1.00
Regular use of any medicine						
no	873	6.7		reference		
yes	132	8.4	1.25	1.05	1.49	0.02
Regular use of any supplement						
no	653	6.7		reference		
yes	354	7.5	1.12	0.99	1.27	0.07
Using ART						
no	966	6.9		reference		
yes	44	7.0	1.00	0.75	1.34	0.99
Paternal characteristics						
Age at entry (years old)						
<35	681	6.9		reference		
≥35	322	6.9	1.00	0.88	1.14	0.99
Active smoking at 1st trimester						
no	288	6.7		reference		
yes	615	7.2	1.08	0.94	1.23	0.28
Drinking habit						
never	288	7.2		reference		
current drinker	713	6.8	0.94	0.82	1.07	0.36
previous medical history						
no	661	6.9		reference		
yes	349	7.0	1.02	0.90	1.16	0.73

ART: assisted reproductive technology, Adjusted by maternal education level

Table 14.に示した、SGAと有意な関連のあった ($p < 0.10$)、両親の特徴から、母親の妊娠前 BMI (≥ 18.5 to < 18.5)、妊娠後期血中コチニン値 (never to passive, passive to active)、妊娠初期の飲酒習慣 (no to yes)、妊娠初期のサプリメント摂取習慣 (no to yes)、妊娠初期の常用薬摂取習慣 (no to yes) を含めた、独立した媒介要因の共分散構造分析の結果を Figure 7 に示す。社会経済的背景は非観測変数とし、両親の教育歴および世帯年収から規定したが、両親の教育歴が > 9 years から ≤ 9 years になること、および世帯年収が ≥ 3 million yen から < 3 million となる向きで、推定したため、社会経済的背景が低くなる場合の影響として結果を解釈する。独立した媒介要因の共分散構造分析の結果、母親の妊娠前 BMI (≥ 18.5 to < 18.5)、妊娠後期血中コチニン値 (非喫煙レベル vs 受動喫煙レベル vs 能動喫煙レベル)、妊娠初期の飲酒習慣 (no to yes)、妊娠初期のサプリメント摂取習慣 (no to yes) は媒介要因になっていることが分かった。直接 SGA に与える影響が大きな要因は、標準化 β で 0.068 の母親の妊娠前 BMI (≥ 18.5 to < 18.5) であった。間接的に SGA に与える影響が大きいのは、母親の妊娠後期コチニン値 (never to passive, passive to active) であり、標準化 β を積算した間接効果は 0.0173 であった。これは 2 番目に大きい、母親の妊娠前 BMI 0.0061 のおよそ 3 倍であった。Figure 7.に示したモデルの適合度指標はそれぞれ以下の通りであった。一般に予測値と実測値のカイ二乗値は $p > 0.05$ であること、GFI、AGFI、CFI は 0.90 以上で 1 に近いほど、RMSEA は値が小さいほど、モデルがよく適合していることを示す。本解析の結果、カイ二乗値 = 271.178 (< 0.01)、GFI = 0.998、AGFI = 0.995、CFI = 0.941、RMSEA = 0.021 であり、カイ二乗検定値以外は適合範囲内であった。

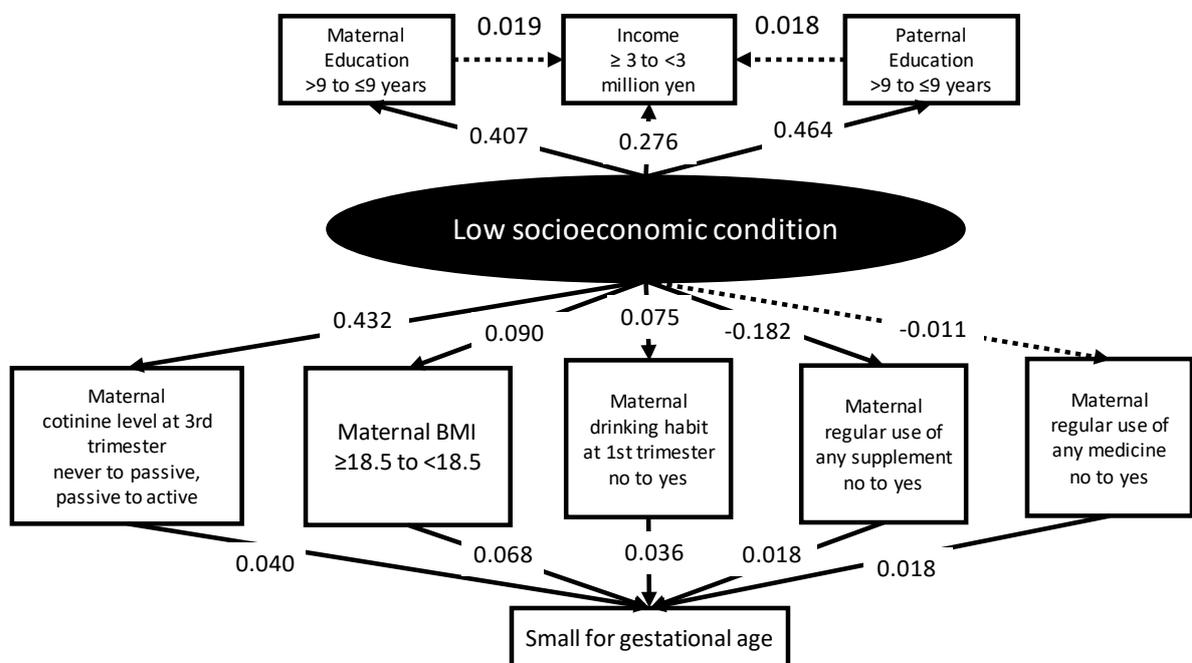


Figure 7. Relationships between paternal social economic status and SGA in independent model (n=12,131)

矢印上に表されている数値は標準化係数である。実線の矢印が $p < 0.05$ 、破線の矢印は $p \geq 0.05$ の線を表している。

Table 15. Indirect effect of parental characteristics between socioeconomic condition and small for gestational age (n =12,131)

mediatorial maternal characteristics (M)	causal of effect	indirect effect	SEC→ M	M→SGA
Body mass index (kg/m ²)	≥18.5 to <18.5	0.0061	0.090	0.068
Cotinine level in 3rd trimester	never to passive, passive to active	0.0173	0.432	0.040
Drinking at 1st trimester	no to yes	0.0027	0.075	0.036
Regular use of any medicine	no to yes	-0.0033	-0.182	0.018
Regular use of any supplement	no to yes	-0.0002	-0.011	0.018

Figure 7.の図表に、媒介要因間の関係を追加し、解析した結果を Figure8 に示す。媒介要因間の矢印は、第 1 章の DAG モデルを参考に、妊娠中のコチニン値（never to passive, passive to active）から母親の妊娠前 BMI（≥18.5 to <18.5）へ、妊娠初期の飲酒習慣（no to yes）から母親の妊娠前 BMI（≥18.5 to <18.5）の 3 つの関連を追加した。

その結果、社会経済的背景の低下から母親の妊娠前 BMI（≥18.5 to <18.5）への矢印は有意な関係が認められなかった。しかし、社会経済的背景の低下が妊娠中のコチニン値（never to passive, passive to active）を増加し、妊娠中のコチニン値（never to passive, passive to active）を増加が母親の BMI（≥18.5 to <18.5）を減少させ、母親の BMI（≥18.5 to <18.5）を減少が SGA を有意に増加させるという経路は残った。Figure 8.のモデルにおける適合度指標はそれぞれ、カイ二乗値 = 110.211（<0.01）、GFI=0.998、AGFI=0.995、CFI=0.960、RMSEA=0.021 であり、カイ二乗検定値以外は適合範囲内であった。

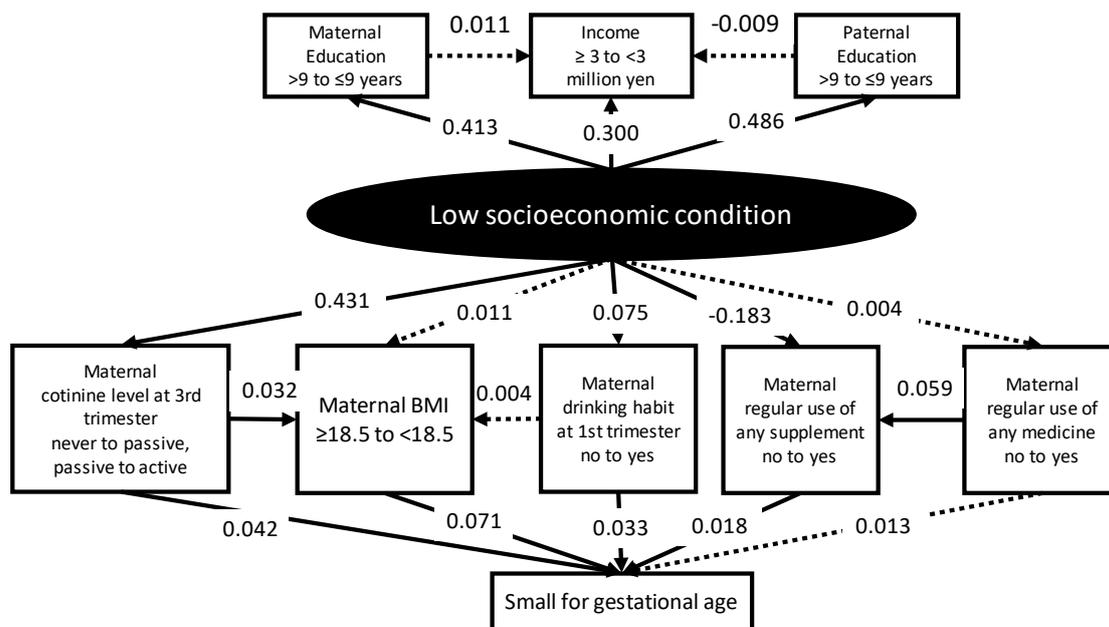


Figure 8. Relationships between paternal social economic status and SGA (n=12,131)

矢印上に表されている数値は標準化係数である。実線の矢印が $p < 0.05$ 、破線の矢印は $p \geq 0.05$ の線を表している。

第 1 章と同様に、多重代入法で欠測値を補った場合の結果を Table16~19 および Figure9~10 に示した。両親の特徴の分布を示した Table10 および Table11 は Table15 および Table16 と比較可能であった。

Table16 に両親の特徴と両親の学歴・職業の有無・世帯年収との関係をカイ二乗検定の結果を示す。母親の年齢（35 歳未満 vs 35 歳以上）、母親の妊娠前 BMI（ <18.5 vs ≥ 18.5 ）、妊娠後期中コチニン値（非喫煙レベル vs 受動喫煙レベル vs 能動喫煙レベル）、妊娠初期の飲酒習慣（有 vs 無）、妊娠初期のサプリメント摂取習慣（有 vs 無）、生殖補助医療の受診（有 vs 無）、父親の年齢（35 歳未満 vs 35 歳以上）、妊娠初期の父親の喫煙習慣（有 vs 無）、妊娠初期の父親の飲酒習慣（有 vs 無）で母親の学歴（ ≤ 9 年 vs > 9 年）および父親の学歴（ ≤ 9 年 vs > 9 年）の分布に有意な差が認められた。

Table 16. parental characteristics of participants including missing values
(n=14,593)

	N (%) or Mean ± SD		N (%) or Mean ± SD
Maternal characteristics		Paternal characteristics	
Age at entry (years old)		Age at entry (years old)	
<35	11508 (78.9)	<35	9929 (68.0)
≥35	3085 (21.1)	≥35	4664 (32.0)
Body mass index (kg/m ²)		Smoking habit	
<18.5	12084 (82.8)	no	5120 (35.1)
≥18.5	2509 (17.2)	yes	9473 (64.9)
Cotinine level in 3rd trimester		Drinking habit	
never (<0.22 ng/ml)	5957 (40.8)	no	4001 (27.4)
passive smoking (0.22-11.49 ng/ml)	6559 (44.9)	yes	10592 (72.6)
active smoking (>11.49 ng/ml)	2077 (14.2)	previous medical history	
Drinking habit		no	9624 (65.9)
no	12861 (88.1)	yes	4969 (34.1)
yes	1732 (11.9)	Socio economic status	
Previous medical history		Maternal education level (years)	
no	8320 (57.0)	≤9	712 (4.9)
yes	6390 (43.8)	≥10	13881 (95.1)
Regular use of any medicine		Paternal education level (years)	
no	13026 (89.3)	≤9	1105 (7.6)
yes	1567 (10.7)	≥10	13488 (92.4)
Regular use of any supplement		Household Income (million yen)	
no	9852 (67.5)	<3.0	3319 (22.7)
yes	4741 (32.5)	≥ 3.0	11274 (77.3)
Using ART			
no	13960 (95.7)		
yes	633 (4.3)		

ART: Assisted Reproductive Technology, SD: Standard deviation

Table 17. Parental characteristics stratified by parental education level, occupation and household income (n=14,593)

	total N (%) or Mean ± SD	paternal education level		P- value	maternal education level		P- value	household income		P- value
		≤9 years	>9 years		≤9 years	>9 years		≤3 million yen	>3 million yen	
Maternal characteristics										
Age at entry (years old)										
<35	11508 (66.1)	631 (5.5)	10877 (94.5)	<0.01	963 (8.4)	10545 (91.6)	<0.01	2918 (25.4)	8590 (74.6)	<0.01
≥35	3085 (17.7)	81 (2.6)	3004 (97.4)		142 (4.6)	2943 (95.4)		401 (13.0)	2684 (87.0)	
Body mass index (kg/m²)										
<18.5	2509 (69.4)	148 (6.0)	2361 (94.1)	0.01	210 (8.5)	2299 (93.0)	0.10	590 (23.5)	1919 (76.5)	0.31
≥18.5	12084 (14.4)	564 (4.7)	11520 (95.3)		895 (7.5)	11189 (93.8)		2729 (22.6)	9355 (77.4)	
Cotinine level in 3rd trimester										
Never (<0.22 ng/ml)	5957 (34.2)	119 (2.4)	5838 (98.0)	<0.01	161 (3.2)	5796 (115.3)	<0.01	980 (16.5)	4977 (83.5)	<0.01
Passive smoking (0.22-11.49 ng/ml)	6559 (37.7)	303 (5.5)	6256 (95.4)		567 (10.2)	5992 (108.0)		1715 (26.1)	4844 (73.9)	
Active smoking (>11.49 ng/ml)	2077 (11.9)	290 (15.9)	1787 (86.0)		377 (20.7)	1700 (93.4)		624 (30.0)	1453 (70.0)	
Drinking at 1st trimester										
no	12861 (73.9)	570 (4.5)	12291 (95.6)	<0.01	920 (7.2)	11941 (93.4)	<0.01	2960 (23.0)	9901 (77.0)	0.03
yes	1732 (9.9)	142 (8.2)	1590 (91.8)		185 (10.7)	1547 (89.4)		359 (20.7)	1373 (79.3)	
Previous medical history										
no	8320 (47.8)	416 (5.1)	7904 (95.0)	0.22	639 (7.8)	7681 (93.9)	0.26	1975 (23.7)	6345 (76.3)	<0.01
yes	6390 (36.7)	296 (4.7)	6094 (95.4)		466 (7.3)	5924 (93.3)		1344 (21.0)	5046 (79.0)	

Table 17. (Continue)

	total N (%) or Mean ± SD	paternal education level		p- value	maternal education level		p- value	household income		p- value
		≤9 years	>9 years		≤9 years	>9 years		≤3 million yen	>3 million yen	
Regular use of any medicine										
no	13026 (74.8)	633 (4.9)	12393 (95.1)	0.75	983 (7.6)	12043 (93.0)	0.74	3001 (23.0)	10025 (77.0)	0.01
yes	1567 (9.0)	79 (5.0)	1488 (95.0)		122 (7.8)	1445 (92.3)		318 (20.3)	1249 (79.7)	
Regular use of any supplement										
no	9852 (56.6)	548 (5.6)	9304 (94.4)	<0.01	882 (9.0)	8970 (91.5)	<0.01	2440 (24.8)	7412 (75.2)	<0.01
yes	4741 (27.2)	164 (3.5)	4577 (96.5)		223 (4.7)	4518 (95.5)		879 (18.5)	3862 (81.5)	
Using ART										
no	13960 (80.2)	698 (5.0)	13262 (95.0)	<0.01	1088 (7.8)	12872 (92.5)	<0.01	3256 (23.3)	10704 (76.7)	<0.01
yes	633 (3.6)	14 (2.2)	619 (97.8)		17 (2.7)	616 (97.3)		63 (10.0)	570 (90.0)	
Paternal characteristics										
Age at entry (years old)										
<35	9929 (57.0)	526 (5.4)	9403 (94.7)	<0.01	814 (8.3)	9115 (92.8)	<0.01	2700 (27.2)	7229 (72.8)	<0.01
≥35	4664 (26.8)	186 (4.0)	4478 (96.0)		291 (6.3)	4373 (94.3)		619 (13.3)	4045 (86.7)	
Active smoking at 1st trimester										
no	5120 (29.4)	113 (2.6)	5007 (97.8)	<0.01	92 (2.1)	5028 (116.8)	<0.01	918 (17.9)	4202 (82.1)	<0.01
yes	9473 (54.4)	599 (7.0)	8874 (93.7)		1013 (11.9)	8460 (99.1)		2401 (25.3)	7072 (74.7)	
Drinking habit										
no	4001 (23.0)	230 (5.8)	3771 (94.3)	<0.01	323 (8.1)	3678 (92.3)	0.13	1107 (27.7)	2894 (72.3)	<0.01
yes	10592 (60.8)	482 (4.6)	10110 (95.4)		782 (7.4)	9810 (93.5)		2212 (20.9)	8380 (79.1)	
previous medical history										
no	9624 (55.3)	498 (5.2)	9126 (94.8)	0.02	759 (7.9)	8865 (92.2)	0.04	2232 (23.2)	7392 (76.8)	0.07
yes	4969 (28.5)	214 (4.3)	4755 (95.7)		346 (7.0)	4623 (93.1)		1087 (21.9)	3882 (78.1)	

ART: Assisted Reproductive Technology,

Table18. Relative risks of small for gestational age for parental factors (n=14,593)

	SGA		RRs	Crude		
	N	%		95%CI	p-value	
	1011	6.9				
Maternal characteristics						
Age at entry (years old)						
<35	796	6.8		reference		
≥35	215	6.7	1.01	0.87	1.17	0.92
Body mass index (kg/m²)						
<18.5	276	10.9	1.81	1.59	2.06	<0.01
≥18.5	735	5.9		reference		
Cotinine level in 3rd trimester						
never (<0.22 ng/ml)	360	5.9		reference		
passive smoking (0.22-11.49 ng/ml)	433	6.5	1.09	0.95	1.25	0.20
active smoking (>11.49 ng/ml)	218	10.2	1.74	1.48	2.04	<0.01
Drinking at 1st trimester						
no	841	6.4		reference		
yes	170	9.6	1.50	1.28	1.76	<0.01
Previous medical history						
no	568	6.8		reference		
yes	443	6.7	1.00	0.89	1.13	0.98
Regular use of any medicine						
no	879	6.6		reference		
yes	132	8.4	1.25	1.05	1.49	0.02
Regular use of any supplement						
no	656	6.5		reference		
yes	355	7.4	1.12	0.99	1.27	0.07
Using ART						
no	967	6.6		reference		
yes	44	12.0	1.00	0.75	1.34	0.98
Paternal characteristics						
Age at entry (years old)						
<35	688	6.9		reference		
≥35	323	6.9	1.00	0.88	1.14	0.99
Active smoking at 1st trimester						
no	331	6.5		reference		
yes	680	7.2	1.11	0.98	1.26	0.10
Drinking habit						
never	289	7.2		reference		
current drinker	722	6.8	0.94	0.83	1.08	0.39
previous medical history						
no	662	6.9		reference		
yes	349	7.0	1.02	0.90	1.16	0.74

ART: assisted reproductive technology, Adjusted by maternal education level

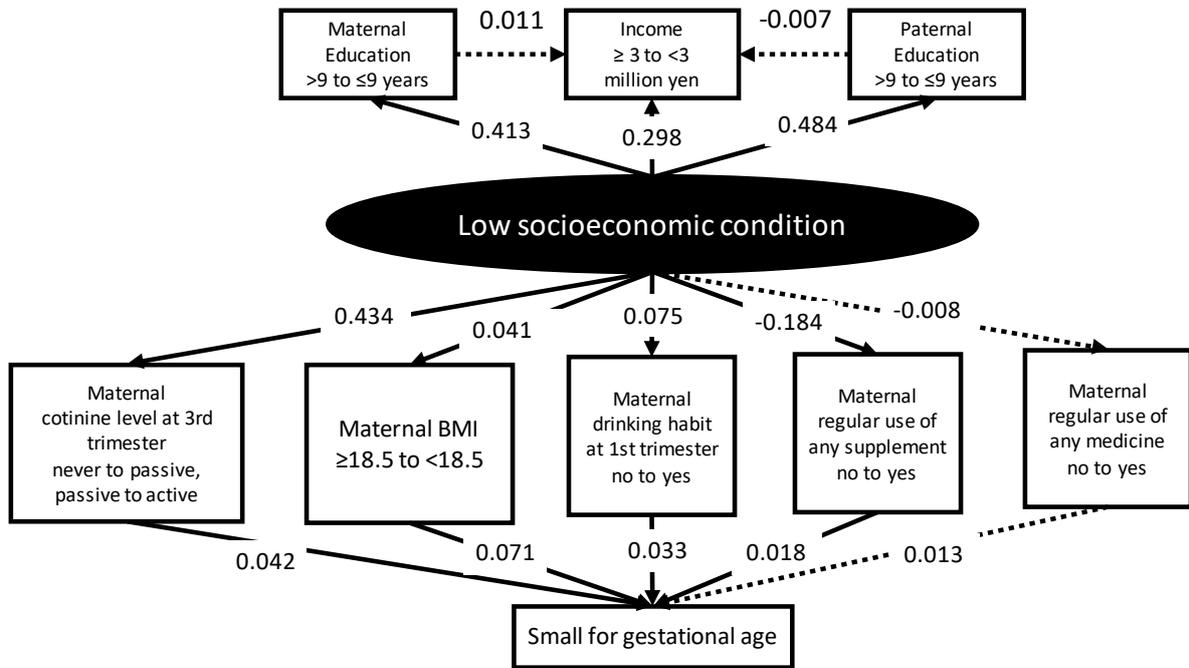


Figure 9. Relationships between paternal social economic status and SGA in independent model with imputation data (n=14593)

矢印上に表されている数値は標準化係数である。実線の矢印が $p < 0.05$ 、破線の矢印は $p \geq 0.05$ の線を表している。

Table 19. Indirect effect of parental characteristics between socioeconomic condition and small for gestational age (n = 14,593)

mediatorial maternal characteristics (M)	causal of effect	indirect effect	SEC→M	M→SGA
Body mass index (kg/m ²)	≥18.5 to <18.5	0.0029	0.041	0.071
Cotinine level in 3rd trimester	never to passive, passive to active	0.0182	0.434	0.042
Drinking at 1st trimester	no to yes	0.0025	0.075	0.033
Regular use of any medicine	no to yes	-0.0033	-0.184	0.018
Regular use of any supplement	no to yes	-0.0001	-0.008	0.013

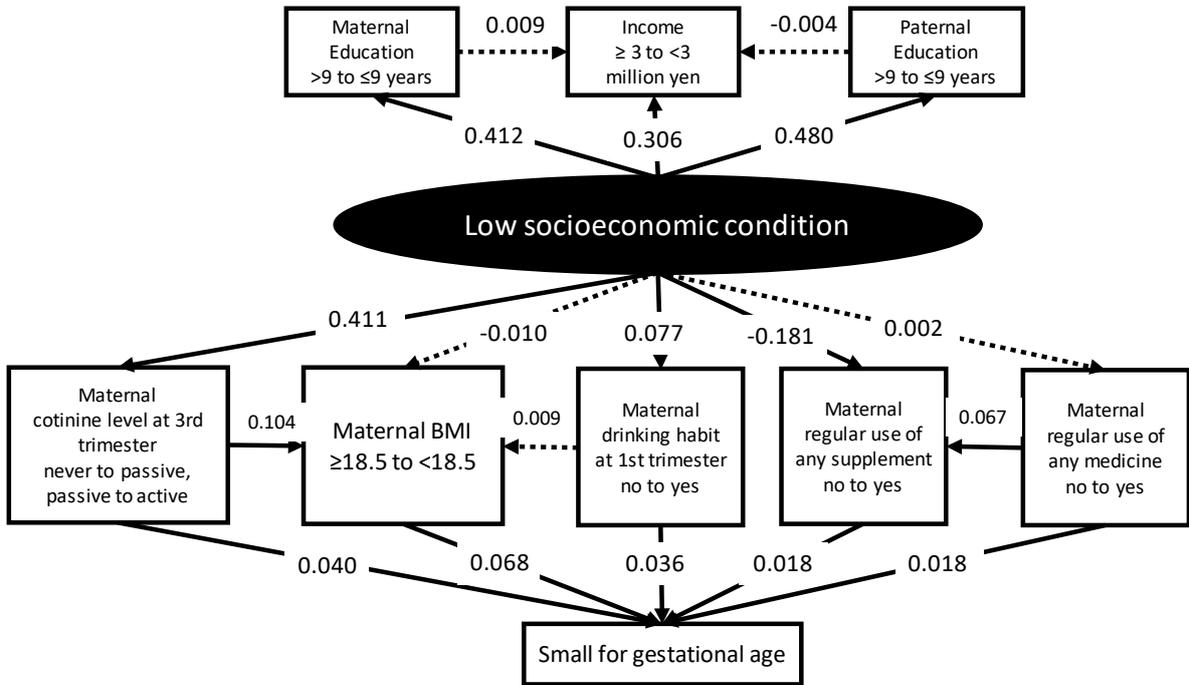


Figure 10. Relationships between paternal social economic status and SGA with imputation data (n=14593)

矢印上に表されている数値は標準化係数である。実線の矢印が $p < 0.05$ 、破線の矢印は $p \geq 0.05$ の線を表している。

2-4. 考察

第 1 章と同様に平均在胎週数および出生体重は、日本の最近の人口動態統計の結果と比較可能な値であった(Michikawa et al., 2015; Hanaoka et al., 2017; 公益財団法人母子衛生研究会, 2016)。社会経済的背景が SGA に与える影響を媒介する両親の特徴を明らかにすることを目的とした本研究では、社会経済的背景は非観測変数とし、両親の教育歴および世帯年収から規定したが、両親の教育歴が > 9 years から ≤ 9 years になること、および世帯年収が ≥ 3 million yen から < 3 million となる向きで、推定したため、社会経済的背景が低くなる意味合いで、結果を解釈する。直接 SGA に与える影響が大きな要因は、標準化βで 0.068 の母親の妊娠前 BMI (≥18.5 to <18.5) であった。直接 SGA に与える影響が大きな要因は、母親の妊娠前 BMI であった。間接的に SGA に与える影響が大きいのは、母親の妊娠後期コチニン値 (never to passive, passive to active) であり、標準化βを積算した間接効果は 0.0173 であった。これは 2 番目に大きい、母親の妊娠前 BMI 0.0061 のおよそ 3 倍であった。

Maternal BMI が <18.5kg/m² であることは term-SGA のリスクを上げることについては、すでに第 1 章で述べた通りである。共分散構造分析において、①媒介要因間の関係が独立であると仮定した場合には、社会経済的背景から媒介要因、また媒介要因から SGA への影響の両方で有意な関係が認められた。また、母親の妊娠前 BMI が <18.5kg/m² であることは term-SGA のリスクを有意に上昇させた (RR = 1.79; 95% CI, 1.57–2.05) (Table 3)。さらに、母親の最終学歴が中学校卒業の場合は 5.6%、父親の最終学歴が中学校卒業の場合は 8.4%、世帯年収が 300 万円未満の群で BMI が <18.5kg/m² の妊婦が 23.4% と有意に割合が高かった。このことから、BMI が <18.5kg/m² であることを通して社会経済的背景が SGA に与える影響を媒介していると考えられる。Van Den Berg らによる研究はアウトカムが生後 1 年間の子どもの成長であり、本研究の SGA とはアウトカムが異なるが、母親の教育歴との関連を媒介する要因が妊娠中の母親の喫煙、および妊娠時の母親の BMI となっている点は一致しており、同じ関連を見ることができた (Van Den Berg et al., 2013)

一方、②媒介要因間の関係を想定した分析では、社会経済状況から BMI には有意な関係が認められなかった。しかし、社会経済状況の低下が妊娠中のコチニン値 (never to passive, passive to active) を増加し、妊娠中のコチニン値 (never to passive, passive to active) の増加が母親の BMI (≥18.5 to <18.5) を減少させ、母親の BMI (≥18.5 to <18.5) を減少が SGA を有意に増加させるという経路は残った。母親の妊娠後期コチニン値は社会経済状況が SGA に与える影響の媒介要因となっており、社会経済状況の間接効果が SGA に与える影響が大きかった。第 1 章で母親の自記式質問紙から得た、妊娠初期喫煙状況のデータを使用していたが、term-SGA とは有意な関連は認められなかった。本研究では妊娠後期に採血した母体血から測ったコチニン値を使用し、SGA との有意な関係が認められた。先行研究では、妊娠中の妊婦の喫煙が胎児の在胎週数および出生体重を減少させる可能性が指摘されており、本研究結果と一致した (Diana Rodriguez-Thompson, 2017)。

サプリメント摂取は、間接効果で社会経済状況の影響が SGA を減らすという結果だった。社会経済状況が不利な人では、サプリメントを摂取しておらず、SGA のリスクが高まることを予想していた。しかし実際には、サプリメントを摂取している人の方が、SGA になるリスクが高かった。第 1 章のサプリメントを摂取している母親の特徴として、35 歳以上、既往歴がある、生殖補助医療を受けた割合が高かった。サプリメントは、SGA のリスクが高い人が摂取している可能性が高いため、予想とは逆向きの関連が得られたと考えられる。

本研究の強みは、第 1 章と同様に、前向き出生コホート研究のデザインになっている点と Loss to follow up が 5.9% と低い点である。一般に、前向き出生コホート研究では、妊娠から出産までの脱落率を 10% 未満に抑えることを目標としている。本研究では、産科加医療機関に未回収分の調査票データにつ

いて問い合わせを行った。また、カルテ情報の再確認を里帰り出産や緊急搬送等の理由で、出産時に別の参加医療機関へ転院した妊婦の情報についても収集した。そのため、脱落によるバイアスの影響を小さくすることができていると考えられる。

本研究の限界点は以下の3点である。まず、本研究では、解析対象者の選択で、社会経済的況を予測するために用いた、両親の教育歴と世帯年収のデータに欠損があったものを除いた。第1章では、世帯年収のデータには、17.9%の欠損があったことを報告している(Tamura et al., 2018)。両親の教育歴と世帯年収の情報は郵送法で実施した、妊娠初期調査票にて集められた。自記式質問票のため、欠損があった情報は、参加者のケアレスミスによる記入漏れ、または、プライバシーに関わる情報について参加者が意図的に回答を避けた可能性が考えられる。欠損がランダムに起こっていればアウトカムに影響を及ぼす両親の特徴の割合は変化しないが、もしも、両親の教育歴と世帯年収の状況が低い人が意図的に情報を欠損させていた場合には系統誤差が生じる(Streiner et al., 2016; Hulley et al., 2014)。解析対象集団が、母集団から社会経済要因の弱い人が除かれた、偏ったサンプリングとなり、社会経済要因がSGAに与える影響を過小評価している可能性がある。この点を考慮して、結果を解釈することが必要である。

次に、モデルの適合度についてである。モデル適合度指標には、カイ二乗値、GFI、AGFI、CFI およびRMSEAにて評価した(Amorim et al., 2010)。このうち、カイ二乗値は適合範囲外であった。カイ二乗値が低いことは、モデルの説明力と関連している。社会経済的背景がSGAを決定する割合が低いことによって、適合範囲外になったと考えられる。また、本研究では共分散構造分析を実施するにあたって、サンプルサイズが多かったことも影響していると考えられる(Wolf et al., 2013)。しかし、共分散構造分析における、モデルの適合度は複数の指標から総合的に評価することが求められており(小塩, 2011)、カイ二乗値以外の指標の適合度には問題がなかったため、結果への影響は少ないと考える。

最後に、本研究では収集されなかった要因が、交絡要因となっている可能性がある。今回の検討で、両親の特徴は質問票で集められる情報に限定されていた。そのため、早産、VLBW および term-SGA に影響を与える両親の要因を検定する際に、観察されなかった要因による影響を排除できず結果の調整が足りていないことが考えられ、これは今後の検討課題である。

結論

日本における在胎週数および出生体重のリスク要因としての、母親および父親の特徴を明らかにすることを目的とした本研究では、第1章で、在胎週数および出生体重の低下の指標として早産、very low birth weight (VLBW) および正常産 SGA (term-SGA) に及ぼす両親の特徴を評価した。つづいて第2章で、第1章で両親の学歴とSGAとの関係が見られたことから、社会経済がSGAに影響を媒介している両親の特徴について、その構造と大きさを検討した。

その結果、第1章では、母親および父親の出産時年齢が35歳以上であることと妊娠のために生殖補助医療を受けることは早産およびVLBWのリスクを高したが、term-SGAについては妊娠初期の飲酒習慣があることはリスクを高くし、母親および父親の最終学歴が大学卒業以上であることはリスクを低くした。また、母親の妊娠前のBMIが $<18.5 \text{ kg/m}^2$ であることは、早産とterm-SGAの両方のリスクを高めた。加えて、交互作用が認められた妊娠前BMIと母親の最終学歴が早産のRRに及ぼす影響を層別分析した結果、母親の最終学歴が中学校卒業の群で、低BMI ($<18.5 \text{ kg/m}^2$) のリスクが高くなることが明らかになった。

第2章では、社会経済的背景は非観測変数とし、両親の教育歴および世帯年収から規定したが、独立した媒介要因の共分散構造分析の結果、母親の妊娠前BMI (<18.5 vs ≥ 18.5)、妊娠後期中コチン値 (非喫煙レベル vs 受動喫煙レベル vs 能動喫煙レベル)、妊娠初期の飲酒習慣 (有 vs 無)、妊娠初期のサプリメント摂取習慣 (有 vs 無) は媒介要因になっていることが分かった。直接SGAに与える影響が大きな要因は、標準化 β で0.068の母親の妊娠前BMI (≥ 18.5 to <18.5) であった。直接SGAに与える影響が大きな要因は、母親の妊娠前BMIであった。間接的にSGAに与える影響が大きいのは、母親の妊娠後期中コチン値 (never to passive, passive to active) であり、標準化 β を積算した間接効果は0.0173であった。これは2番目に大きい、母親の妊娠前BMI 0.0061のおよそ3倍であった。

本研究は前向き出生コホート研究として実施した。妊娠中の思い出しバイアス等の影響が少ない研究デザインになっている点で優れている。続いて2点目に、参加者は37か所の一般のクリニックや大学病院も含む産科医療機関に於いてリクルートされている。医療機関は全道に位置し道内の40%を占める(Kishi et al., 2017)。本研究結果は北海道全体の情報を反映できており、本研究の結果は一般化できると考えられる。また、本研究では出生時までのLoss-to follow upが5.9%で、脱落によるバイアスの影響は小さいといえる。妊娠時に緊急搬送等が必要になった妊婦の情報が抜けると、発生した早産、VLBW およびterm-SGAが対象から観察できなくなる。3つ目に、多変量解析において、DAGモデルを採用した。DAGモデルにより本研究で想定した早産、VLBW およびterm-SGAと両親の特徴との関係を示すことができた。そして、交絡要因の調整をより正確に、また調整要因が多くなることで起こる多重共線性および衝突因子の影響を減らした解析を行うことができています。

本研究では、日本における在胎週数および出生体重の抑制のリスク要因として、妊娠合併症以外の母親および父親の特徴が異なることが、明らかになった。早産およびVLBWでは、母親および父親の出産時年齢が35歳以上であることと、今回妊娠のために生殖補助医療を受けたことがリスクを上げた。また、term-SGAについてはむしろ妊娠初期の飲酒習慣があることはリスクが高くなったが、一方で、母親および父親の最終学歴が大学卒業以上であることはリスクを低くした。母親の妊娠前のBMIが $<18.5 \text{ kg/m}^2$ であることは早産とterm-SGAの両方のリスクを高くすることが明らかになった。この低BMI ($<18.5 \text{ kg/m}^2$) がリスクを上げる傾向は、これは日本独特の特徴であった。第2章では、社会経済的背景が悪化することによるSGAへの影響は、母親の妊娠前BMIが低下、妊娠後期の受動喫煙、能動喫煙、妊娠初期の飲酒習慣を増加させることを媒介要因としていることが明らかになった。これらの研究から得られた結果から、両親の特徴に合わせて早産・VLBW・term-SGAを予防する必要性が示された。また、早産とterm-SGAの予防の

ためにも、妊娠前および妊娠中に低 BMI ($<18.5 \text{ kg/m}^2$) であることは、出産に悪影響を及ぼすという知見を広めることが必要だと考えられる。また、社会経済要因が不利であることによって SGA となるリスクは、妊婦の能動・受動喫煙を減らすこと、適正範囲の BMI であることで予防できる可能性が示された。

謝辞

本研究を進めるにあたり、多くの方にご協力を頂きました。ここに、心より感謝の意を表します。

「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ(The Hokkaido Study on Environment and Children's Health: Malformation, Development and Allergy)」に参加されているお母さんとお父さん、お子さん達に感謝を申し上げます。北海道スタディを遂行するにあたってご協力いただきました、全ての病医院の医師・職員の方々に感謝します。協力機関は、以下の通りです。札幌東豊病院、青葉産婦人科クリニック、秋山記念病院、旭川医科大学附属病院、旭川赤十字病院、岩見沢こども・産婦人科クリニック、遠軽厚生病院、えんどう桔梗マタニティクリニック、王子総合病院、帯広協会病院、帯広厚生病院、北見赤十字病院、北見レディースクリニック、勤医協札幌病院、釧路赤十字病院、釧路労災病院、慶愛病院、幌南病院、公立芽室病院、五輪橋産科婦人科小児科病院、札幌医科大学附属病院、札幌厚生病院、札幌徳州会病院、市立札幌病院、市立土別総合病院、市立函館病院、市立稚内病院、白石産科婦人科病院、新日鐵室蘭総合病院、手稲溪仁会病院、天使病院、道立紋別病院、中標津町立病院、中村病院、名寄市立総合病院、日鋼記念病院、函館五稜郭病院、函館中央病院、はしもとクリニック、朋佑会札幌産科婦人科、北海道大学病院（敬称略）。

本研究を遂行するにあたり、多大なるご指導・ご助言を頂きました。主指導教員として、いつも温かく、丁寧な指導をしてくださった北海道大学大学院保健科学院 准教授 荒木敦子先生にお礼申し上げます。学士・修士課程から続けてご指導をくださった副指導教員の北海道大学大学院保健科学院 教授 小笠原克彦先生にお礼を申し上げます。本論文を審査にあたり、適切なアドバイスをしていただいた主査の北海道大学大学院保健科学研究所教授 齋藤健先生、副査の北海道大学大学院保健科学研究所教授 佐川正先生に深くお礼申しあげます。

本研究を遂行するため多くのご指導を頂きました、北海道大学環境健康科学研究教育センター特別招聘教授 岸玲子先生、特任准教授 宮下ちひろ先生、特任講師 伊藤佐智子先生、湊屋街子先生、小林澄貴先生、アイツバマイゆふ先生、特任助教 三浦りゅう先生、北海道大学環境健康科学研究教育センターの研究員・スタッフの皆様にご感謝申し上げます。「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」の大規模コーホート出産時データを用いた研究をともに進めていただき、ご指導を賜りました、北海道大学環境健康科学研究教育センター招聘教員 花岡知之先生、北海道科学大学保健医療学部講師 伊藤久美子先生に感謝申し上げます。

研究を進めるにあたってのご指導をいただき、共に学び、切磋琢磨しあう仲間として、北海道大学大学院保健科学院社会医療情報研究室（小笠原研究室）関係者の皆様にご大変お世話になりました。群馬県立県民健康科学大学診療放射線学研究所講師 寺下貴美先生、香川大学医学部附属病院臨床研究支援センター准教授 西本直樹先生、北海道科学大学保健医療学部講師 谷川原綾子先生、旭川医科大学病院経営企画部講師 谷祐児先生、日本医療大学保健医療学部講師 藤原健祐先生、北海道大学大学院保健科学研究所特任助教 鈴木哲平先生、石川智基先生、助教 山品博子先生、大学院生・学部生をはじめ関係者の皆様にお礼を申し上げます。

最後に、どんな時にも私を支え、あたたかく励ましてくれた家族・友人に心よりの感謝をここに記します。

引用文献

- Amorim LD, Fiaccone RL, Santos CA, et al. (2010) Structural equation modeling in epidemiology. *Cad Saude Publica* 26: 2251-2262.
- Bao W, Michels KB, Tobias DK, et al. (2016) Parental smoking during pregnancy and the risk of gestational diabetes in the daughter. *Int J Epidemiol* 45: 160-169.
- Barker DJ. (1998) In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 95: 115-128.
- Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, et al. (2002) Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 31: 1235-1239.
- Barker DJP and Osmond C. (1986) Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *THE LANCET* 327: 1077-1081.
- Bertozzi S, Londero AP, Salvador S, et al. (2011) Influence of the couple on hypertensive disorders during pregnancy: A retrospective cohort study. *Pregnancy Hypertens* 1: 156-163.
- de Onis M. (2013) Update on the implementation of the WHO child growth standards. *World Rev Nutr Diet* 106: 75-82.
- de Onis M. (2015) 4.1 The WHO Child Growth Standards. *World Rev Nutr Diet* 113: 278-294.
- Diana Rodriguez-Thompson M, MPH. (2017) *Cigarette smoking: Impact on pregnancy and the neonate*. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/cigarette-smoking-impact-on-pregnancy-and-the-neonate>.
- Erika Ota TG, Naho Morisaki, Joshua P. Vogel, Cynthia Pileggi, Eduardo Ortiz-Panozo, Joao P. Souza, Rintaro Mori, on behalf of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. (2014) Risk Factors and Adverse Perinatal Outcomes among Term and Preterm Infants Born Small-for-Gestational-Age: Secondary Analyses of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health. *PLOS ONE* 9: 10.
- Fujiwara T, Ito J and Kawachi I. (2013) Income inequality, parental socioeconomic status, and birth outcomes in Japan. *Am J Epidemiol* 177: 1042-1052.
- Galobardes B, Lynch J and Smith GD. (2007) Measuring socioeconomic position in health research. *Br Med Bull* 81-82: 21-37.
- Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, et al. (2006a) Indicators of socioeconomic position (part 1). *J Epidemiol Community Health* 60: 7-12.
- Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, et al. (2006b) Indicators of socioeconomic position (part 2). *J Epidemiol Community Health* 60: 95-101.
- Gluckman PD and Hanson MA. (2004a) Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *PEDIATRIC RESEARCH* 56: 311-317.
- Gluckman PD and Hanson MA. (2004b) The developmental origins of the metabolic syndrome. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism* 15: 183-187.
- Gluckman PD and Hanson MA. (2004c) Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *SCIENCE* 305: 1733-1736.
- Gluckman PD, Hanson Ma Fau - Pinal C and Pinal C. (2005) The developmental origins of adult disease. *Maternal and Child Nutrition* 1: 130-141.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. (2008) Epidemiology and causes of preterm birth.

Lancet 371: 75-84.

- Greenland S, Robins JM and Pearl J. (1999) Confounding and Collapsibility in Causal Inference. *Statistical Science* 14: 29-46.
- Han Z, Mulla S, Beyene J, et al. (2011) Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol* 40: 65-101.
- Hanaoka T, Tamura N, Ito K, et al. (2017) Prevalence and Risk of Birth Defects Observed in a Prospective Cohort Study: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Journal of Epidemiology* advpub.
- Hayes AF. (2013) *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach*: Guilford Publications.
- Hidemi Takimoto M, Nobuo Yoshiike, MD, Fumi Kaneda, MS, RD, and Katsushi Yoshita, RD, PhD. (2004) Thinness Among Young Japanese Women. *Am J Public Health* 94: 1592-1595.
- Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, et al. (2014) 医学的研究のデザイン : 研究の質を高める疫学的アプローチ, 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル.
- Huxley RR, Shiell Aw Fau - Law CM and Law CM. (2000) The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *Journal of Hypertension* 187: 815-831.
- Itabashi K FM, Kusuda S, Tamura M, Hayashi T, Takahashi T, et al. (2010) The introduction of new standard values of birth weight according to gestational age (in Japanese). *The Journal of the Japan Pediatric Society* 114: 1271-1293.
- Itabashi K, Miura F, Uehara R, et al. (2014) New Japanese neonatal anthropometric charts for gestational age at birth. *Pediatr Int* 56: 702-708.
- Jaddoe VW, Troe EJ, Hofman A, et al. (2008) Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risks of low birthweight and preterm birth: the Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 22: 162-171.
- Jason Gardosi AF. (2000) Early pregnancy predictors of preterm birth: the role of a prolonged menstruation-conception interval. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 107: 228-237.
- Katz MH, 木原 雅 and 木原 正. (2008) 医学的研究のための多変量解析 : 一般回帰モデルからマルチレベル解析まで, 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル.
- Kishi R, Araki A, Minatoya M, et al. (2017) The Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: cohort profile—updated 2017. *Environmental Health and Preventive Medicine* 22.
- Kishi R, Kobayashi S, Ikeno T, et al. (2013) Ten years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile—updated 2013. *Environmental Health and Preventive Medicine* 18: 429-450.
- Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, et al. (2011) Cohort profile: the Hokkaido study on environment and children's health in Japan. *Int J Epidemiol* 40: 611-618.
- Kobayashi S, Sata F, Sasaki S, et al. (2017) Modification of adverse health effects of maternal active and passive smoking by genetic susceptibility: dose-dependent association of plasma cotinine with infant birth size among Japanese women—The Hokkaido Study. *Reproductive Toxicology* in printing.
- Kozuki N, Lee ACC, Silveira MF, et al. (2013) The associations of parity and maternal age

- with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health* 13: S2.
- Kramer MS. (2003) The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr* 133: 1592s-1596s.
- Kramer MS. (2013) Born too small or too soon. *The Lancet Global Health* 1: e7-e8.
- Kramer MS, Zhang X and Platt RW. (2014) Analyzing risks of adverse pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 179: 361-367.
- Leung JY, Leung GM and Schooling CM. (2016) Socioeconomic disparities in preterm birth and birth weight in a non-Western developed setting: evidence from Hong Kong's 'Children of 1997' birth cohort. *J Epidemiol Community Health*.
- Lutsiv O, Mah J, Beyene J, et al. (2015) The effects of morbid obesity on maternal and neonatal health outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Obes Rev* 16: 531-546.
- Manuela Pfinder AEK, Reinhold Feldmann, Manon van Eijsden and Tanja G M Vrijkotte. (2013) Preterm birth and small for gestational age in relation to alcohol consumption during pregnancy: stronger associations among vulnerable women? results from two large Western-European studies. *BMC Pregnancy and Childbirth* 13: 10.
- Marchi J, Berg M, Dencker A, et al. (2015) Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev* 16: 621-638.
- McCormick MC. (1985) The Contribution of Low Birth Weight to Infant Mortality and Childhood Morbidity. *New England Journal of Medicine* 312: 82-90.
- McCowan L and Horgan RP. (2009) Risk factors for small for gestational age infants. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 23: 779-793.
- Metcalfe A, Lail P, Ghali WA, et al. (2011) The association between neighbourhoods and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of multi-level studies. *Paediatr Perinat Epidemiol* 25: 236-245.
- Michikawa T, Nitta H, Nakayama SF, et al. (2015) The Japan Environment and Children's Study (JECS): A Preliminary Report on Selected Characteristics of Approximately 10 000 Pregnant Women Recruited During the First Year of the Study. *J Epidemiol* 25: 452-458.
- Ministry of Health LaW. (2011) The result of National Health and Nutrition Survey 2007-2011 Ministry of Health, Labour and Welfare.
- Miyake Y, Tanaka K and Arakawa M. (2013) Active and passive maternal smoking during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa maternal and child health study. *BMC Pregnancy Childbirth* 13: 1471-2393.
- Mortensen LH. (2013) Socioeconomic inequality in birth weight and gestational age in Denmark 1996-2007: using a family-based approach to explore alternative explanations. *Soc Sci Med* 76: 1-7.
- Murakami M, Ohmichi M, Takahashi T, et al. (2005) Prepregnancy body mass index as an important predictor of perinatal outcomes in Japanese. *Arch Gynecol Obstet* 271: 311-315.
- OECD. (2013) *OECD Factbook 2013: Economic, Environmental and Social Statistics*, Paris: OECD.
- OECD. (2016) OECD Family Database. In: Division SP (ed) August 29, 2016 ed.: Directorate of Employment, Labour and Social Affairs, 1-2.

- Ohmi H, Hirooka K, Hata A, et al. (2001) Recent trend of increase in proportion of low birthweight infants in Japan. *Int J Epidemiol* 30: 1269-1271.
- Ohmi H, Hirooka K and Mochizuki Y. (2002) Fetal growth and the timing of exposure to maternal smoking. *Pediatr Int* 44: 55-59.
- Oldereid NB, Wennerholm UB, Pinborg A, et al. (2018) The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*.
- Parker JD and Schoendorf KC. (1992) Influence of paternal characteristics on the risk of low birth weight. *Am J Epidemiol* 136: 399-407.
- PEARL J. (1995) Causal diagrams for empirical research. *Biometrika* 82: 669-710.
- Pearl J. (2016) *Causal inference in statistics : a primer*: John Wiley & Sons.
- Poulsen G, Strandberg-Larsen K, Mortensen L, et al. (2015) Exploring educational disparities in risk of preterm delivery: a comparative study of 12 European birth cohorts. *Paediatr Perinat Epidemiol* 29: 172-183.
- Rego AS, Alves MT, Batista RF, et al. (2016) Physical activity in pregnancy and adverse birth outcomes. *Cad Saude Publica* 32: e00086915.
- Reichman NE and Teitler JO. (2006) Paternal age as a risk factor for low birthweight. *Am J Public Health* 96: 862-866.
- Rothman KJ, Greenland S and Lash TL. (2008) *Modern epidemiology*, Philadelphia: Wolters Kluwer Health : Lippincott Williams & Wilkins.
- Sasaki S, Braimoh TS, Yila TA, et al. (2011) Self-reported tobacco smoke exposure and plasma cotinine levels during pregnancy--a validation study in Northern Japan. *Sci Total Environ* 412-413: 114-118.
- Schisterman EF, Whitcomb BW, Mumford SL, et al. (2009) Z-scores and the birthweight paradox. *Paediatr Perinat Epidemiol* 23: 403-413.
- Shinya TAIRAKU, Mineo YAMASAKI, Natsuko MAKIHARA, et al. (2012) A study of maternal progress during pregnancy complicated by chronic hypertension resulting in poor perinatal outcome. *ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY* 64: 17-22.
- Strauss RS. (2000) Adult Functional Outcome of Those Born Small for Gestational Age: Twenty-six-Year Follow-up of the 1970 British Birth Cohort. *Jama* 283: 8.
- Streiner DL, Norman GR, Cairney J, et al. (2016) 医学的測定尺度の理論と応用 : 妥当性、信頼性から G 理論、項目反応理論まで, 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル.
- Takimoto H, Yokoyama T, Yoshiike N, et al. (2005) Increase in low-birth-weight infants in Japan and associated risk factors, 1980-2000. *J Obstet Gynaecol Res* 31: 314-322.
- Tamura N, Hanaoka T, Ito K, et al. (2018) Different Risk Factors for Very Low Birth Weight, Term-Small-for-Gestational-Age, or Preterm Birth in Japan. *Int J Environ Res Public Health* 15.
- Teramoto S, Soeda A, Hayashi Y, et al. (2006) Physical and socioeconomic predictors of birthweight in Japan. *Pediatr Int* 48: 274-277.
- The Ministry of Health L, and Welfare. (2014) Comprehensive Survey of Living Conditions in 2013. In: The Ministry of Health L, and Welfare (ed). Tokyo, Japan: the Ministry of Health, Labor, and Welfare.
- Van Den Berg G, Van Eijsden M, Galindo-Garre F, et al. (2013) Low maternal education is associated with increased growth velocity in the first year of life and in early childhood: the ABCD study. *Eur J Pediatr* 172: 1451-1457.

- Verropoulou G and Tsimbos C. (2013) Modelling the effects of maternal socio-demographic characteristics on the preterm and term birth weight distributions in Greece using quantile regression. *J Biosoc Sci* 45: 375-390.
- WHO Ua, Tessa Wardlaw, Ann Blanc, et al. (2004) Low Birthweight: Country, regional and global estimates. In: WHO Ua (ed). New York: United Nations Children's Fund and World Health Organization.
- Wilcox AJ. (2001) On the importance—and the unimportance— of birthweight. *International Epidemiological Association* 30: 1233-1241.
- Wilcox AJ. (2006) Invited Commentary: The Perils of Birth Weight—A Lesson from Directed Acyclic Graphs. *Am J Epidemiol* 164: 1121-1123.
- Wilcox AJ, Weinberg CR and Basso O. (2011) On the pitfalls of adjusting for gestational age at birth. *Am J Epidemiol* 174: 1062-1068.
- Wolf EJ, Harrington KM, Clark SL, et al. (2013) Sample Size Requirements for Structural Equation Models: An Evaluation of Power, Bias, and Solution Propriety. *Educational and psychological measurement* 76: 913-934.
- YOSHIDA H, KATO N and YOKOYAMA T. (2014) Current trends in low birth weight infants in Japan. *National Institute of Public Health* 63: 2-16.
- Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, et al. (2005) Paternal age and preterm birth. *Epidemiology* 16: 259-262.
- 医療情報科学研究所. (2007) 産科, 東京: Medic Media.
- 岸 玲 and 佐々木 成. (2010) 出生コホート研究の現状と今後の課題-日本で前向き研究を実施してきた経験から. *保健医療科学* 59: 366-371.
- 公益財団法人母子衛生研究会. (2016) 母子保健の主なる統計, 東京: 神谷克也.
- 小塩 真. (2011) *SPSS と Amos による心理・調査データ解析 : 因子分析・共分散構造分析まで*, 東京: 東京図書.
- 小松 裕, 鈴木 越 and 土居 弘. (2009) 第3回 研究仮説の立て方と Directed Acyclic Graph (疫学各論 2) . *日本救急医学会雑誌* 20: 397-403.
- 豊田 秀. (1998) *共分散構造分析 : 構造方程式モデリング*, 東京: 朝倉書店.
- 豊田 秀. (2007) *共分散構造分析 : 構造方程式モデリング*, 東京: 東京図書.
- 鈴木 越, 小松 裕, 頼藤 貴, et al. (2009) 医学における因果推論 第二部
—交絡要因の選択とバイアスの整理および仮説の具体化に役立つ Directed Acyclic Graph—. *日本衛生学雑誌* 64: 796-805.

業績リスト

1. 著書

なし

2. 学会誌または学術雑誌への論文掲載

I. 論文発表

投稿論文（英文）

- Naomi Tamura, Tomoyuki Hanaoka, Kumiko Ito, Seiko Sasaki, Hisanori Minakami, Kazutoshi Cho, Toshiaki Endo, Kazuo Sengoku, Sachiko Ito, Chihiro Miyashita, Tamiko Ikeno, Atsuko Araki, Katsuhiko Ogasawara, Reiko Kishi. Parental risk factors for infants being preterm, very low birth weight, or term-small for gestational age in Japan. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018, 15(2), 369.
- Kumiko Ito, Tomoyuki Hanaoka, Naomi Tamura, Seiko Sasaki, Chihiro Miyashita, Atsuko Araki, Sachiko Ito, Hisanori Minakami, Kazutoshi Cho, Toshiaki Endo, Tsuyoshi Baba, Toshinobu Miyamoto, Kazuo Sengoku, Akiko Tamakoshi, and Reiko Kishi. Association between maternal serum folate concentrations in the first trimester and the risk of birth defects: the Hokkaido Study of Environment and Children's Health. *Journal of Epidemiology*. (In press.)
- Machiko Minatoya, Sachiko Itoh, Atsuko Araki, Naomi Tamura, Keiko Yamazaki, Chihiro Miyashita and Reiko Kishi. Association between Fetal Adipokines and Child Behavioral Problems at Preschool Age: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018, 15(1), 120.
- Tomoyuki Hanaoka, Naomi Tamura, Kumiko Ito, Seiko Sasaki, Atsuko Araki, Tamiko Ikeno, Chihiro Miyashita, Sachiko Ito, Hisanori Minakami, Kazutoshi Cho, Toshiaki Endo, Tsuyoshi Baba, Toshinobu Miyamoto, Kazuo Sengoku, Reiko Kishi. Prevalence and the Risk of Birth Defects according to Selected Maternal Factors; the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Journal of Epidemiology*. 2018.
- Reiko Kishi, Atsuko Araki, Machiko Minatoya, Tomoyuki Hanaoka, Chihiro Miyashita, Sachiko Itoh, Sumitaka Kobayashi, Yu Ait Bamai, Keiko Yamazaki, Ryu Miura, Naomi Tamura.; Kumiko Ito.; Houman Goudarzi and the members of The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. The Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: Cohort profile—updated 2017. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2017, 22(1), 46.
- Machiko Minatoya, Sachiko Itoh, Atsuko Araki, Naomi Tamura, Keiko Yamazaki, Shinkichi Nishihara, Chihiro Miyashita, Reiko Kishi. Associated factors of behavioral problems in children at preschool age: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Child: Care, Health & Development*. 2017, 43(3), 385–392.

- Takayoshi Terashita, Naomi Tamura, Kengo Kisa, Hidenobu Kawabata and Katsuhiko Ogasawara. Problem-based learning for radiological technologists: a comparison of student attitudes toward plain radiography. BMC Medical Education. 2016.16:236.

投稿論文 (和文)

- 花岡知之, 田村菜穂美, 岸玲子. 連載 : 子どもを取り巻く環境と健康, 第22回社会経済要因の影響 (1) 死産, 早産, 出生体重. 公衆衛生. (2016) 80 (12): 943-948.
- 田村菜穂美, 寺下貴美, 小笠原克彦. Semantic Differential 法による態度測定指標の開発 : 診療放射線技術学科学生のもつ X 線撮影の概念の特定. 日本放射線技術学会雑誌. 2014. 70(3); 206-212.
- 荒木敦子, 西條泰明, 伊藤善也, 池野多美子, 宮下ちひろ, 伊藤佐智子, 土川陽子, 田村菜穂美, 吉岡英治, 川西康之, 村林宏, 岸玲子, エコチル調査北海道ユニットセンター事務局. 北海道 3 地区における妊婦の喫煙の実態について : 環境省「子どもの環境と健康に関する全国調査 (エコチル調査)」北海道ユニットセンター登録者のデータから. 北海道公衆衛生学雑誌. 2014. 27(2):105-113.

II. 口頭発表

国際学会

- Machiko Minatoya, Sachiko Itoh, Chihiro Miyashita, Atsuko Araki, Naomi Tamura, Jun Yamamoto, Yu Onoda, Toru Matsumura, Reiko Kishi. Exposure to bisphenol A and phthalates during pregnancy and child neurobehavioral development at preschool age: The Hokkaido Study. The 29th Annual Scientific Conference of the International Society of Environmental Epidemiology (ISEE) 2017. The University of Sydney, Sydney, Australia. September 2017.
- Naoki Nishimoto, Naomi Tamura, Jun Kunikata, Sumiko Akahori, Tomoaki Sogo, Yuma Tani, Hideto Yokoi. Estimating sample size for a feasibility study of computer-assisted input support to EDC. Medinfo 2017. Hangzhou International Expo Center. Hangzhou, China. August 2017.
- Naomi Tamura, Tomoyuki Hanaoka, Kumiko Ito, Sachiko Ito, Chihiro Miyashita, Atsuko Araki, Katsuhiko Ogasawara, Reiko Kishi. Mediator Factors between parental education and infants' small for gestational age: Hokkaido study on Environment and Children's Health. The 3rd FHS International Conference, Sapporo. July 2017.
- Machiko Minatoya, Naomi Tamura, Sachiko Itoh, Satoshi Suyama, Chihiro Miyashita, Atsuko Araki, Takeshi Saito, Akira Nakai, Reiko Kishi, Prenatal environment and child behavioral and coordination development at preschool age in the Hokkaido Study, ISEE-ISES AC2016, Sapporo, Hokkaido, Japan, June 2016.
- Machiko Minatoya, Naomi Tamura, Sachiko Ito, Chihiro Miyashita, Atsuko Araki, Reiko Kishi, Associated prenatal factors of behavioral and emotional problems in 5 year-old children: The Hokkaido Study, ISEE2016: 28th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology, Roma, Italy, September 2016.

- ・ Naomi Tamura, Tomoyuki Hanaoka, Kumiko Ito, Seiko Sasaki, Hisanori Minakami, Kazutoshi Cho, Toshiaki Endo, Kazuo Sengoku, Sachiko Ito, Chihiro Miyashita, Tamiko Ikeno, Atsuko Araki, Katsuhiko Ogasawara, Reiko Kishi. Association of Infant's preterm birth, small for gestational age at full-term birth with Mother's Socioeconomic States in Hokkaido, Japan. The 2nd FHS International Conference, Sapporo. July 2015.
- ・ Naomi Tamura, Takayoshi Terashita, Katsuhiko Ogasawara. A Pilot Study Measuring Change in Student Impression before and after Clinical Training Using a Questionnaire Based on the Semantic Differential Technique. Medinfo 2013. Copenhagen, Denmark. August 2013.

国内学会

- ・ 田村菜穂美, 伊藤久美子, 花岡知之, 喜多歳子, 西原進吉, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 小笠原克彦, 岸玲子. 児の出生体重と母親の社会経済要因との関連についての疫学研究—北海道スタディ. 第 88 回日本衛生学会学術総会. 東京. 2018.
- ・ 田村菜穂美, 鈴木哲平, 石川智基, 辻真太郎, 榎本尚司, 永井亘, 小笠原克彦. レセプト情報を活用した糖尿病患者の生活因子に影響する要因の可視化—ベイジアンネットワークモデルによる分析—. 第 37 回日本医療情報学連合大会. 大阪. 2017.
- ・ 西本尚樹, 田村菜穂美, 國方淳, 谷川原綾子, 赤堀澄子, 十河智昭, 谷佑馬, 横井英人. 正規化処理を利用した臨床検査値単位と CDISC SDTM のマッピング. 第 37 回日本医療情報学連合大会. 大阪. 2017.
- ・ 西本尚樹, 田村菜穂美, 谷川原綾子, 横井英人. 電子カルテデータにおいて発現が観察されない有害事象割合の推定. 第 38 回中国四国医療情報学研究会. 2017.
- ・ 寺下貴美, 田村菜穂美, 浜田宏道, 小笠原克彦. 多変量解析における遺伝的アルゴリズムを利用した変数選択法：社会人口統計から健康寿命に関連する因子発見の試み. 第 36 回日本医療情報学連合大会. 横浜. 2016.
- ・ 田村菜穂美, 寺下貴美, 下田智子, 吉田祐子, 良村貞子, 小笠原克彦. 北海道農村部に住む高齢者への支援方法に関する健康影響評価. 第 22 回 日本未病システム学会学術総会. 札幌. 2015 年 10 月.
- ・ 田村菜穂美, 伊藤久美子, 花岡知之, 喜多歳子, 西原進吉, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 小笠原克彦, 岸玲子. 児の出生体重と母親の社会経済要因との関連についての疫学研究—北海道スタディ. 第 85 回日本衛生学会学術総会. 和歌山. 2015.
- ・ 田村菜穂美, 伊藤久美子, 小林澄貴, 岡田恵美子, 喜多歳子, Houman Goudarzi, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 池野多美子, 岸玲子. 児の出生体重と母親の社会経済要因との関連についての疫学研究. 第 84 回日本衛生学会学術総会. 岡山. 日本衛生学会若手優秀演題賞受賞. 2014.
- ・ 田村菜穂美, 下田智子, 吉田祐子, 良村貞子, 小笠原克彦. 北海道農村部における活動量の冬期夏期間変動が高齢者の死亡に与える影響. 第 33 回医療情報学連合大会. 神戸. 2013
- ・ 寺下 貴美, 田村 菜穂美, 小笠原 克彦. 問題解決型学習を導入した実習の前後における学生 の概念の変化： Semantic Differential 法. 第 33 回医療情報学連合大会. 神戸. 2013

- ・ 寺下貴美, 田村菜穂美, 小笠原克彦. 撮影技術学実習における問題解決型学習実践の試み. 第 41 回日本放射線技術学会秋季学術大会. 福岡. 2013
- ・ 田村菜穂美, 寺下貴美, 小笠原克彦. Semantic Differential 法による学生の X 線撮影に対する印象を測定する指標開発の試み. 日本放射線技術学会第 69 回総会学術大会. 横浜. 2013.
- ・ 田村菜穂美, 寺下貴美, 小笠原克彦. Semantic Differential 法による学生の X 線撮影に対する印象の抽出への試み. 第 32 回 医療情報学連合大会. 新潟. 2012.
- ・ 寺下貴美, 田村菜穂美, 木佐健悟, 大島寿美子, 川畑秀伸, 小笠原克彦. マーケットバスケット分析を用いた X 線撮影に関する疑問点における自由記述文書からのパターン抽出: 質的分析とテキストマイニングの比較. 第 32 回医療情報学連合大会. 新潟. 2012.

3. 総説・解説

- ・ 岸玲子, 荒木敦子, 宮下ちひろ, 伊藤佐智子, 湊屋街子, 小林澄貴, 山崎圭子, アイツマイゆふ, 三浦りゅう, 田村菜穂美. 2 万人規模の出生コーホートと, 500 人規模の小コーホートからなる北海道スタディが目指してきたもの: 環境と子どもの健康—先天異常・発達・アレルギーの 15 年におよぶ経験と成果. 日本衛生学雑誌. (in printing)
- ・ 花岡知之, 田村菜穂美, 岸玲子. 連載: 子どもを取り巻く環境と健康, 第 22 回社会経済要因の影響 (1) 死産, 早産, 出生体重. 公衆衛生. (2016) 80 (12): 943-948.

4. 学会賞・学術賞の受賞

平成 26 年 5 月 26 日

第 84 回日本衛生学会学術総会において、口述演題「児の出生体重と母親の社会経済要因との関連についての疫学研究」により、日本衛生学会若手優秀演題賞を受賞

5. その他

なし

環境と子供の健康に関する モニタリング調査



調査票

- ① この質問紙票は6ページからなります。
- ② 回答は、当てはまる内容の先頭にある口にV印をつけてください。書きこみ式の回答は下線の上にご記入ください。
- ③ 記入が終わりましたら、封筒に入れ、封をして、医師、もしくは看護師にお渡しください。

※データの収集・解析は下記の担当者が責任を持って行います。個人的な情報が外部へ漏れることは絶対にありません。

北海道産科婦人科学会
北海道産婦人科医会
北海道大学生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野
北海道大学生殖・発達医学講座婦人科学分野
札幌医科大学産婦人科学講座
旭川医科大学産婦人科学講座
北海道大学予防医学講座公衆衛生学分野

＜問い合わせ先＞

北海道大学大学院医学研究科 予防医学講座公衆衛生学分野

担当 佐田、坂、岸

事務 小池、日光

電話(直通) 011-706-5068

FAX 011-706-7805

●この調査票に記入した日 平成 年 月 日

【あなたのことについて、教えてください。】

ふりがな.....

1. 氏名 _____

2. あなたの生年月日 19 年 月 日

3. 現在、妊娠何週ですか？ 妊娠 週 (妊娠 ヶ月)

4. 現住所を教えてください。

〒 _____

5. 里帰り分娩をする予定ですか。

里帰り分娩をしない

里帰り分娩をする予定 → 里帰りする住所を教えてください。

〒 _____

未定

6. あなたの最終学歴をおしえてください。

中学卒 高校卒 短大・専門学校卒 大学卒 その他 (具体的に_____)

7. 差し支えなければ、現在の世帯の年収を教えてください (税込み)

300万円未満

300~499万円

500~799万円

800万円以上

8. このお子さんを妊娠する直前の、あなたの身長と体重を教えてください。

身長 _____ cm

体重 _____ kg

9. あなたの初潮年齢は何歳でしたか？

_____ 歳

10. 今回の妊娠中に点滴を受けましたか？

いいえ

はい → 妊娠 _____ 週のと き _____ 回

なんのために _____

11. 現在の妊娠のために、生殖補助医療を受けましたか？

受けていない

受けた → 人工授精

体外受精

排卵誘発剤

19. あなたは、栄養補助剤（サプリメント）を飲んでいますか？
 （病院からの処方、個人での購入のどちらも含まれます。）

- いいえ
 はい → 次の表にお答えください。

種類は？	いつから？	何回？
1. 葉酸	<input type="checkbox"/> 妊娠する前から（__ヶ月前） <input type="checkbox"/> 妊娠が分かってから（妊娠__ヶ月時）	<input type="checkbox"/> 月に__回 <input type="checkbox"/> 週に__回
2. 鉄剤	<input type="checkbox"/> 妊娠する前から（__ヶ月前） <input type="checkbox"/> 妊娠が分かってから（妊娠__ヶ月時）	<input type="checkbox"/> 月に__回 <input type="checkbox"/> 週に__回
3. 総合ビタミン剤	<input type="checkbox"/> 妊娠する前から（__ヶ月前） <input type="checkbox"/> 妊娠が分かってから（妊娠__ヶ月時）	<input type="checkbox"/> 月に__回 <input type="checkbox"/> 週に__回
4. ビタミン剤 （具体的に__）	<input type="checkbox"/> 妊娠する前から（__ヶ月前） <input type="checkbox"/> 妊娠が分かってから（妊娠__ヶ月時）	<input type="checkbox"/> 月に__回 <input type="checkbox"/> 週に__回
5. その他 （具体的に__）	<input type="checkbox"/> 妊娠する前から（__ヶ月前） <input type="checkbox"/> 妊娠が分かってから（妊娠__ヶ月時）	<input type="checkbox"/> 月に__回 <input type="checkbox"/> 週に__回

20. あなたの飲酒習慣についてお聞きします。

- 飲酒をしない
 飲酒をする

妊娠前 →

・妊娠前に、飲酒していましたか。
 飲まなかった 毎日飲んだ
 週__回飲んだ 月__回飲んだ

・1回の平均の飲酒量と種類はどれくらいですか。（複数回答）

1. ビール () ml
2. 日本酒 () 合（1合は180mlです）
3. 焼酎 () 合（1合は180mlです）
4. ウイスキー・ブランデーをダブル（原液で約60ml）にして () 杯
5. ワインをグラスに () 杯（グラス1杯は約160mlです）
6. その他（具体的に__） () ml

妊娠初期 →

・妊娠初期（妊娠12週まで）に、飲酒をしていましたか。
 飲んでいない 毎日飲んでいる
 週__回飲んでいる 月__回飲んでいる

・1回の平均の飲酒量と種類はどれくらいですか。（複数回答）

1. ビール () ml
2. 日本酒 () 合（1合は180mlです）
3. 焼酎 () 合（1合は180mlです）
4. ウイスキー・ブランデーをダブル（原液で約60ml）にして () 杯
5. ワインをグラスに () 杯（グラス1杯は約160mlです）
6. その他（具体的に__） () ml

2 1. あなたの喫煙習慣についてお聞きします。喫煙しています（した）か。

今まで喫煙をしたことがない

喫煙している・したことがある

妊娠前の喫煙 吸わなかった
 1日 _____ 本 吸った
 妊娠中の喫煙 止めた（妊娠 _____ 週に止めた）
 1日 _____ 本 吸っている。

2 2. あなたの同居人で、あなたを除いて、たばこを吸う人は、何人いますか？

同居している人で、たばこを吸う人は、_____ 人いる

2 3. 職場でのたばこについてお聞きします。あなたは、職場で、同僚や客のたばこの煙を吸うことがありましたか？

<妊娠前>

いつも吸った

週1-2回吸った

週3-4回吸った

吸わなかった

勤めていなかった

<妊娠初期（妊娠12週まで）>

いつも吸った

週1-2回吸った

週3-4回吸った

吸わなかった

勤めていなかった

2 4. あなたの、妊娠初期（妊娠12週まで）の職業は、次のうちどれですか？

無職（専業主婦）

事務・サービス・営業・販売

専門・技術的職業（具体的に _____ ）

管理的職業（具体的に _____ ）

農業

林業

漁業

運輸

通信

保安

一般労務作業（採掘・製造・建設）

その他 _____

2 5. 過去1年間の仕事で、下に書かれているような物質を用いて、仕事をしていたことがありますか。以前と、現在のそれぞれにお答えください

	以 前		現 在（妊娠初期）	
	あり	なし	あり	なし
1. 有機溶剤 （イタノール、トルエン、キシレンなど）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 医薬品の取り扱い （麻酔薬・抗がん剤など）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 石油製品 （石油・ディーゼル燃料・ガソリン・アルコールなど）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 除草剤・殺虫剤噴霧 （商品名がわかれば書いてください： _____）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 放射線曝露 （エックス線・ラジオアイソトープなど：具体的に _____）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ごみ焼却炉・焼却灰	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. その他の化学物質 （具体的に _____）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

【あなたのパートナーについてお聞きます】

1. 記入者はどなたですか？○をつけてください。妊婦さん / パートナー

2. パートナーの生年月日 19 年 月 日

3. パートナーの最終学歴をおしえてください。

中学卒 高校卒 短大・専門学校卒 大学卒 その他（具体的に_____）

4. パートナーが 今までに医師の診断を受けたことがある病気について教えてください。

なし 糖尿病 高血圧 先天性心疾患

アレルギー性疾患（ 鼻炎 アトピー性皮膚炎 その他_____）

尿道下裂 停留精巣 その他（具体的に_____）

5. 妊娠初期（妊娠12週まで）におけるパートナーの職業は、次のうちどれですか？

無職 事務・サービス・営業・販売

専門・技術的職業（具体的に_____）

管理的職業（具体的に_____）

農業 林業 漁業 運輸 通信 保安

一般労務作業（採掘・製造・建設） その他_____

6. 過去1年間の仕事で、下に書かれているような物質を用いて、仕事をしていたことがありますか。以前と、現在のそれぞれにお答えください

	以 前		現 在	
	あり	なし	あり	なし
1. 有機溶剤 (エタノール、トルエン、キシレンなど)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 医薬品の取り扱い (麻酔薬・抗がん剤など)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 石油製品 (石油・ディーゼル燃料・ガソリン・コaltarなど)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 除草剤・殺虫剤噴霧 (商品名がわかれば書いてください：_____)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 放射線曝露 (X線・ラジオアイソトープなど：具体的に_____)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ごみ焼却炉・焼却灰	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. その他の化学物質 (具体的に_____)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. パートナーの飲酒習慣についてお聞きます。

飲酒をしない

飲酒をする

8. パートナーの喫煙習慣についてお聞きします。

今まで喫煙したことがない

喫煙している・したことがある

┌ ├───▶	妊娠前の喫煙	<input type="checkbox"/> 吸わなかった
		<input type="checkbox"/> 1日 _____ 本 吸った
└───▶	妊娠中の喫煙	<input type="checkbox"/> 止めた (妊娠 _____ 週に止めた)
		<input type="checkbox"/> 1日 _____ 本 吸っている。

※お答えについて、分からないことなど、問い合わせをさせていただくことがあるかもしれません。さしつかえなければ、電話番号をご記入ください

電話番号 _____ - _____ - _____

御協力ありがとうございました。

新生児個票

お母さんの名前 _____ ID _____

お母さんの生年月日 _____

対象児

出産・流産日

____年 ____月 ____日

分娩・流産週日

妊娠 ____週 ____日

出産体重

_____ g

性

男 判定不能
 女

単・多胎

単胎
 双胎
 3胎以上

生・死・流産

生産 形態異常なし
 形態異常あり

死産 形態異常なし
 形態異常あり
 形態異常不明

自然流産 形態異常なし
 形態異常あり
 形態異常不明

人工流産 形態異常なし
 形態異常あり
 形態異常不明

妊娠中の疾患

— あてはまるものを全部チェックして下さい —

妊娠中毒症 (h H, p P, 加重型) 子癇
 妊娠糖尿病 糖尿病合併妊娠
 IUGR (10%タイル未満) SGA (-1.5SD未満) 羊水: 過多 過少
 切迫早産で入院 切迫流産で入院 膈からの出血 (妊娠 ____週)
 甲状腺機能: 亢進 低下
 スクリーニング値: TSH _____ FT4 _____ AMC _____ ATG _____

異常の有無

1 異常がある 2 異常がない → **おわり**

3 診断時期 出生前 出産後

異常の区分

ひとつをチェックして下さい

1 マーカー異常だけがある
 2 マーカー異常とその他の異常の両方がある
 3 その他の異常だけがある

その他の奇形

具体的に書いて下さい。

マーカー異常は次へ

他院への紹介

マーカ一奇形（異常）

- 頭部
- A-1 無脳症
 - A-2 脳瘤
 - A-3 小頭症
 - A-4 水頭症
 - A-5 全前脳胞症

- 眼部
- B-1 眼瞼欠損
 - B-2 小眼球症（無眼球症を含む）
 - B-3 白内障

- 耳部
- C-1 小耳症
 - C-2 外耳道閉鎖
 - C-3 埋没耳
 - C-4 耳介低位

- 口・顔部
- D-1 口唇裂
 - D-2 口蓋裂
 - D-3 口唇口蓋裂
 - D-4 顔面裂
 - D-5 先天性齒

- 上肢
- E-1 多指症
 - E-2 合指症
 - E-3 裂手症
 - E-4 上肢の減数異常
 - E-5 上肢先天性絞扼輪症候群
 - E-6 橈骨側の異常
 - E-7 尺骨側の異常

- 体幹
- F-1 脊髄髄膜瘤（二分脊椎）
 - F-2 臍帯ヘルニア
 - F-3 腹壁破裂
 - F-4 その他の腹壁異常

- G-1 先天性心疾患 _____

- 消化器
- H-1 食道閉鎖
 - H-2 直腸肛門奇形
 - H-3 小腸閉鎖
 - H-4 十二指腸閉鎖

- 泌尿・生殖器
- I-1 水腎症
 - I-2 異形成腎
 - I-3 尿道下裂
 - I-4 停留精巢・非触知精巢
 - I-5 膀胱外反症・総排泄腔外反症
 - I-6 陰核肥大
 - I-7 性別不分明
 - I-8 膣欠損

- 下肢
- J-1 多趾症
 - J-2 合趾症
 - J-3 裂足症
 - J-4 下肢の減数異常
 - J-5 下肢先天性絞扼輪症候群

- 皮膚
- K-1 6個以上または巨大な色素異常斑（茶・黒・赤）
 - K-2 継続する水疱・小水疱・びらん形成（先天性表皮水疱症、色素失調症）

- 症候群
- L-1 Down症候群（ 純粹型 転座型）
 - L-2 軟骨無形成症
 - L-3 Apert症候群
 - L-4 先天性多発性関節拘縮症
 - L-5 trisomy 18（ 純粹型 転座型）
 - L-6 trisomy 13（ 純粹型 転座型）

- M-1 結合双生児