

特集：たばこ規制枠組み条約に基づいたたばこ対策の推進

<総説>

若い女性，特に妊婦，子育て中の母親の喫煙（受動喫煙）が
健康に及ぼす影響について

鈴木孝太

山梨大学大学院総合研究部医学域社会医学講座

Effects of smoking among young women, including pregnant and
child-rearing women

Kohta SUZUKI

Department of Health Sciences, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi

抄録

近年，胎児期および出生後早期の環境，特に栄養状態がその後の健康状態や疾病に影響するという Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 説が広く知られるようになり，胎児期や小児期の発育・発達が目を集めている．特に，妊婦や子育て中の喫煙は，これらの発育・発達に影響を及ぼすことが示唆されており，国際的にも重要な公衆衛生的問題の一つである．そのため，まず，日本人を対象とした科学的なエビデンスを蓄積していくことが重要である．そのような状況で，わが国における若い女性の喫煙率は，2000年前後をピークに低下に転じており，妊婦や母親の喫煙率についても同様の傾向が示唆されている．一方で，日本における若い女性，特に妊婦や子育て中の母親の喫煙が，母親本人や胎児，また出生児の健康に与える影響についての検討は，出生体重や一部の妊娠合併症，さらに出生児の発育やアレルギー疾患などについて行われているものの，対象となるアウトカムが限られていること，また，研究デザインや対象者，さらには検討を行っている地域にも限界があり，まだまだ十分とは言えない状況である．今後，厚生労働省が実施している21世紀出生児縦断調査や，環境省が実施しているエコチル調査など，全国データによる幅広いアウトカムの検討を進めていくとともに，各地域でも既存のデータを活用し，地域住民に還元できるエビデンスを蓄積していくことが重要であろう．

キーワード：喫煙，若年女性，妊婦，子育て中の母親

Abstract

Because the hypothesis in "Developmental Origins of Health and Disease" suggested that an early life environment, including the status of nutrition during the fetal period and early life, affects their future health status, fetal and childhood growth and development are highlighted in our field of research. The effects of maternal smoking on growth and development are important global public health issues. In Japan, the smoking rate among young women, including pregnant women, has been gradually decreasing since 2000. On the other hand, although some studies have examined the effect of smoking

連絡先：鈴木孝太
〒409-3898 山梨県中央市下河東1110
1110 Shimokato, chuo, Yamanashi, 409-3898, Japan.
Tel: 055-273-9566
E-mail: kohtas@yamanashi.ac.jp
[平成27年 8月31日受理]

on outcomes such as birth weight, pregnancy complications, childhood growth, and some allergic diseases, the research regarding the effects of smoking among pregnant women might not be sufficient because of limitations regarding the outcomes, study design, population, and study area. Further studies, such as “the Longitudinal Survey of Newborns in the 21st Century” and “Japan Environment and Children’s Study,” which analyze the effects of smoking on broader outcomes using nationwide data, are needed, as well regional studies that use existing data to establish regional baseline data and provide feedback to the population.

keywords: smoking, young women, pregnancy, mothers

(accepted for publication, 31th August 2015)

I. はじめに

近年, 胎児期および出生後早期の環境, 特に栄養状態がその後の健康状態や疾病に影響するという Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 説が, 以前より知られている「成人病胎児期発症説 (Fetal programming)」やイギリスのBarker博士による「Barker仮説」などとともによく知られるようになり, 胎児期や小児期の発育・発達が注目を集めている [1]. これらの仮説では, 特に, 胎内での低栄養やそれによる発育不良, さらには出生後早期の急激な発育が成人における心血管系疾患を含む慢性疾患に関連していると考えられている [1-5]. そのため, 胎内での適切な発育が, 将来の健康状態につながる重要な要素であると考えられ, 子宮内胎児発育遅延 (IUGR) や低出生体重児, Small for gestational age (SGA) 児などが, DOHaD説における発育不良の指標として重要だと考えられている.

わが国における低出生体重児の割合は1976年に男児4.5%, 女児5.3%であったのに対し, 2012年では男児8.5%, 女児10.7%と増加傾向を示している [6]. このことから, 将来の心血管系などの慢性疾患を予防するために, 胎内発育を改善する必要があると示唆されている.

これら胎内発育に影響する重要な因子の一つが妊娠中の喫煙である [7-10]. これまでに, われわれは妊娠中の喫煙が低出生体重児やSGA児のリスクとなっていること [11], さらには妊娠後の急激な発育 [12], そしてその後の小児肥満につながっていることを [13, 14], 地域のデータを用いて記述してきた.

一方, 妊娠中には禁煙しているものの, 児の出生後に再度喫煙してしまう, いわゆる「再喫煙」も母子保健領域における大きな問題の一つである. 母親の再喫煙は, 児の受動喫煙につながり, その結果, 喘息などの呼吸器疾患, 中耳炎などの耳鼻科疾患など, さまざまな小児の疾患の原因となることが示唆されている [15, 16].

このように, 妊娠中あるいは子育て中の女性が喫煙することは, その本人の健康状態だけでなく, 生まれてくる次世代の健康状態にも引き続き影響し, その影響は児が成人しても続くことが示唆されている. そこで本稿では, 妊婦や子育て中の母親を中心に, 若い女性の喫煙の現状とその健康影響を, 国際的に発信されている日本人

を対象とした研究を中心に概説する.

II. 若い女性の喫煙に関する現状

1. わが国における喫煙率

まず, 妊婦, 子育て中の母親に限らず, わが国における成人女性の喫煙率について述べる. わが国では, 厚生労働省の国民健康栄養調査 [17], そして日本たばこ産業株式会社 (旧日本専売公社) [18] が成人の喫煙率を調査している. まず, 国民健康栄養調査によると, 20~29歳, 30~39歳の女性における喫煙率は, 1989 (平成元) 年にそれぞれ8.9%, 11.7%であったが, 次第に増加し, 2000 (平成12) 年には20.9%, 18.8%となった [17]. その後はほぼ横ばいの時期が続いたが, 2000年代後半に入ると徐々に低下し, 2013 (平成25) 年はそれぞれ12.7%, 12.0%と報告されている [17]. 一方, 日本たばこ産業株式会社の調査では, 20歳代, 30歳代の女性における喫煙率は, 1965 (昭和40) 年にそれぞれ6.6%, 13.5%であったが, その後徐々に増加し, 2002 (平成14) 年にはそれぞれ24.3%, 20.3%となった [18]. 直近のデータである2014 (平成26) 年では, それぞれ10.0%, 13.0%となっており [18], 国民健康栄養調査の報告とほぼ同程度となっている. つまり, 成人女性の喫煙率は, 2000年前後をピークに増加していたが, その後徐々に減少していることが示唆される.

一方, 未成年の喫煙についても, 成人の喫煙率の低下と同様の傾向が示唆されている. 1996 (平成8) 年, 2000 (平成12) 年, 2004 (平成16) 年に行われた全国調査では, 高校3年生女子の喫煙経験率が, それぞれ38.5%, 36.7%, 27.0%と報告されている [19]. 毎日喫煙率についても, それぞれ7.1%, 8.2%, 4.3%となっており [19], 若年女性の喫煙率は低下傾向にあると考えられる.

さて, これらの若い女性のうち, 妊婦の喫煙率については, 厚生労働省が10年に1回, 乳幼児身体発育調査の中で報告している [20]. 過去3回の調査結果は, 1990年は5.6%, 2000年は10.0%, 最近の2010年は5.0%となっており [20], 若い女性の喫煙率と同様の傾向を示していると考えられる. さらに2011 (平成23) 年から参加者の募集を開始した, 環境省の「子どもの健康と環境に関

する全国調査（エコチル調査）」でも、妊娠初期の喫煙率について報告しており、全体では現在喫煙率が5%、妊娠後に止めた割合が13%であるが、25歳未満ではそれぞれ9%、25%と高くなっていて [21]。この二つを合わせた、妊娠判明時点での喫煙率には地域差があることも報告されており、最も低いユニットセンターでは6.7%、最も高いユニットセンターでは26.7%となっていた [22]。

また、子育て中の母親の喫煙について、児の出生後6ヶ月時点の喫煙率については、厚生労働省が実施している21世紀出生児縦断調査（平成13年出生児）と21世紀出生児縦断調査（平成22年出生児）の第1回調査で報告されており、平成13年出生児の調査では全体で17.4%、特に19歳以下では44.3%、20～24歳では34.7%と高くなっていて [23]。また平成22年出生児の調査においては、全体で7.0%と低下傾向を認めたものの、19歳以下では22.6%、20～24歳では16.9%とやはり若年の母親で全体よりもかなり喫煙率が高くなっていて [23]。

さて、このような妊娠中の喫煙に関連する因子を、1996年度から2000年度、2001年度から2006年度の2000年を挟んだ2つの時期について、われわれが検討したところ、両方の時期でパートナーの喫煙と朝食欠食が有意に関連しており、また後半の時期では、予定外の妊娠であることが有意に関連していた [24]。

さらにわれわれは山梨県甲州市で、市と共同して母子保健に関する縦断調査を実施しており、1999年から2006年に児を出生した母親について、妊娠届出時から1歳6ヶ月健診時までの喫煙状況の変化を報告している [25]。この中で妊娠届出時の喫煙率は7.3%、1歳6ヶ月健診時の喫煙率は16.8%であったが、妊娠届出時には禁煙したと回答したものの、その後1歳6ヶ月健診時まで再喫煙した母親は39.3%であり、特に妊娠に気づいて禁煙した母親においては半数以上の52.9%が再喫煙していた [25]。また、出産後の再喫煙については、Yasudaらが2009年に全国で実施した乳幼児健診における調査で報告している [26]。その結果、調査に参加した15.8%の女性が喫煙しており、妊娠中の喫煙率は5.1%、出産後の喫煙率は11.3%となっていた [26]。さらに妊娠時に喫煙していた女性のうち、31.1%はそのまま妊娠中も喫煙し、さらに妊娠中に禁煙した女性のうち41%が出産後に再喫煙していた [26]。

このように、妊婦および子育て中の母親の喫煙率も、2000（平成12）年前後を境に増加から減少へと転じていることが示唆されているが、若年妊婦の喫煙率は妊婦全体、また同年代の女性に比べても高く、若年妊婦にターゲットを絞った喫煙対策を実施する必要性が明らかになっている。

2. 諸外国における喫煙率

一方、海外における若年女性の喫煙率について、National Tobacco Campaignという国レベルの喫煙対策を実施しているオーストラリアの例を紹介する。まず18

歳以上の成人女性における喫煙率は2001（平成13）年に21.2%であったものが2011-12（平成23-24）年においては16.3%と減少している [27]。しかし、25～34歳における喫煙率はその中でも最も高く、21.1%となっている [28]。また、未成年（15～17歳）においては、9%と男性（5%）よりも喫煙率が高くなっている [27]。なお、男性全体の喫煙率も20.4%であり、男女間の喫煙率の差が小さいことがわが国との大きな違いである [27]。一方で、妊婦の喫煙率は2010年で11.7%とわが国よりも高くなっている [29]。また、アメリカのCenters for Disease Control and Preventionは、妊娠前から妊娠中、そして出産後の喫煙率を報告している [30]。その結果、2001年はそれぞれ23.6%、13.3%、18.6%、2010年は24.7%、12.3%、17.2%とほぼ横ばいであることが示されている [30]。OECDのデータでも、わが国の喫煙率は他の国よりも低いことが示されており [31]、これらのデータから、わが国における若年女性、また妊婦の喫煙率は欧米諸国よりも一般的には低いことが示唆される。

III. 非妊娠時の喫煙、受動喫煙が与える健康影響について

特に若い女性での喫煙が健康状態に与える影響として、日本人を対象とし、生殖能力への影響が少なながらも報告されている。まず、荒川らは、カップルが避妊をやめてから妊娠するまでの受胎待ち時間（Time to pregnancy）について、その期間が6ヶ月未満の群に比べ、6ヶ月以上の群では、妊婦本人の喫煙率とパートナーの喫煙率が有意に高いことを示した [32]。また、Fukudaらは、閉経後の女性を対象に、初経から閉経までの期間を生殖期間と定義し、本人の喫煙や父親の喫煙がその期間を有意に短縮することを報告している [33]。パートナーの喫煙についても、有意差はないものの（ $p=0.06$ ）妊娠期間を短縮する傾向が示されており [33]、本人の喫煙だけではなく、小児期から成人期にかけての受動喫煙も、妊孕性に影響する可能性が示唆されている。欧米の研究では、後述する妊娠中の喫煙が出生体重に与える影響が、妊婦の年齢が高くなるにつれて大きくなることが示されており [34-36]、また、卵子の質が喫煙曝露の累積により影響されるという報告がある [37]。これらを考慮すると、子どものころからの受動喫煙や、女性本人の喫煙が累積することにより、妊孕性に影響する可能性が考えられる。今後、若年女性への健康教育の一環として、これらの情報を活用していくことが重要であると考えられる。また、喫煙と妊孕性の関連については、誰を対象にどのように追跡していくかなど、疫学研究としては難しい研究テーマではあるが、今後、さらなるエビデンスを蓄積していく必要がある。

妊孕能以外の健康影響としては、歯牙欠損との関連を検討した報告がある [38]。Tanakaらは、約1000人の妊婦を対象とした横断調査で、本人の喫煙や受動喫煙と歯

歯欠損が有意に関連していることを報告している[38]。この関連には量反応関係もあり[38]、喫煙本数が増えるほど欠損歯が存在する可能性が高くなることが示唆されている。このメカニズムとしては、喫煙により免疫抑制が生じることと炎症性細胞の反応を惹起することが考えられており、さらに、ニコチンをはじめとする数多くのたばこ関連物質が、局所の血管収縮や炎症反応などを起こすことから歯牙欠損につながると推測されている[39]。高齢者のみならず、若年者でも喫煙によりこのような健康影響があることは、若年女性の喫煙対策においては貴重なエビデンスであり、こちらも健康教育に有用であろう。

IV. 妊娠中の喫煙の健康影響

妊娠中の喫煙が、周産期予後、また出生した児の発育・発達などの健康状態、さらには妊婦本人の健康状態に与える影響については、国内外で数多くの研究が実施され、報告されている。そこで本稿では、日本人を対象に実施され、主に欧文誌に掲載された研究結果について概略する。

1. 妊婦自身の健康状態に与える影響

まず、妊婦本人の健康状態については、Kaneitaらが約16000人の妊婦を対象に妊娠中の睡眠障害との関連を報告している[40]。熟眠感の不足や入眠困難、早朝覚醒、短い睡眠時間、昼間の過剰な眠気、むずむず脚症候群などが有意に喫煙と関連しており、さらに量反応関係も存在することが示されている[40]。また、Miyakeらは、前述の歯の欠損と同様のデータから、横断研究ではあるが、妊娠中の喫煙が喘息と、受動喫煙がアトピー性皮膚炎と有意に関連していることを報告している[41]。これらの研究は、そのメカニズムが明らかになっていないなどの限界もあるが、妊娠による体調の変化と併せ、妊娠中の喫煙がこれらの健康状態と関連していることは、妊婦にとっては重要な情報であり、今後、さらなる研究の進展とともに、妊婦の喫煙予防などの場面で活用されることが期待される。

2. 妊娠合併症との関連

日本人を対象とし、妊娠中の喫煙と検討されている妊娠合併症としては、子癇（前症）（妊娠高血圧症候群（PIH）を含む）、早産、切迫早産、羊膜絨毛膜炎（CAM）、前期破水（特に妊娠37週前のPreterm PROM（pPROM））、常位胎盤早期剥離、子宮頸管無力症、自然流産などがある。

まず、子癇前症については、これまで妊娠中の喫煙との関連が一致せず、海外では妊娠中の喫煙がその発症率を下げるという報告もある[42]。そのため、日本人での影響を確認する目的で、いくつかの検討がなされている。Kobashiらは、症例対照研究により妊娠中の喫煙と子癇

前症との関連を検討し、症例群と対照群で妊娠前、妊娠中の喫煙率に有意な差を認めなかったものの、BMIが24以上の症例においては妊娠前の喫煙と子癇前症との有意な関連を認めた[43]。一方、Iokaらは喫煙、受動喫煙している妊婦でやや軽度子癇前症の発症率が高いものの、有意差はなかったと報告している[44]。Hayashiらは、日本産科婦人科学会の周産期データベースを利用し、妊娠中の喫煙がPIHと有意に関連していることを報告している[45]。一方で子癇とは統計学的に有意ではないものの、調整済みの相対危険が0.82となっており、喫煙が発症リスクを下げる結果となっていた[45]。さらにShiozakiらも同様のデータベースを用いて妊娠中の喫煙が与える影響について検討しており、PIH、子癇について同様の結果を得ている[46]。これらの結果から考えると、少なくとも日本人では喫煙が子癇のリスクを下げることは考えづらく、一方で、PIHのリスクを増す可能性が高いことが示唆される。日本産科婦人科学会の周産期データベースは、大学病院などのデータがほとんどだと考えられ、今後より一般的な集団を対象とした検討が必要である。

次に、早産、切迫早産の主たる原因として考えられているCAMや、pPROMについては、前述の周産期データベースを用いた検討が同様に行われている。Hayashiら、Shiozakiらの報告において、全て相対危険が1.7程度となっており、妊娠中の喫煙が有意に関連していた[45, 46]。また、Shiozakiらは、欧米での報告との比較を行っており、欧米では妊娠中の喫煙がCAMのリスクファクターとして報告されていないこと、一方、台湾ではリスクファクターとして報告されていることから、人種差の存在を示唆している[46]。さらに切迫早産についても、両者の結果はほぼ同様で、相対危険が約1.4程度となっている[45, 46]。また、早産については、Ohmiらが1994年から1997年に北海道の一部町村における3歳児健診受診者を対象に、後ろ向きに妊娠中、特に3rd Trimesterの喫煙と早産の関係を検討し、妊娠中の喫煙が早産リスクを上昇させることを報告している[47]。また、Shiozakiらは、前述の周産期データベースを用いて妊娠中の喫煙と早産が有意に関連していることを示しているが、早産でもCAMを合併している場合に妊娠中の喫煙が有意に関連している一方で、PIHに合併した早産と喫煙が有意に関連していないことも報告している[46]。これら、妊娠中の喫煙と早産が有意に関連していることを示す報告の一方で、福岡県と沖縄県の産科医療施設で参加者を募集したMiyakeらの報告では、対象者数が少ないことが影響している可能性が高いが、妊娠中の喫煙と早産との関係は有意ではなかった[48]。また、山梨県甲州市におけるわれわれの検討では、妊娠初期の喫煙は早産と関連していないことが示されている[11]。妊娠中の喫煙により早産となるメカニズムとしては、上記のCAMを介し子宮頸管の熟化や、子宮平滑筋の収縮が促されることが考えられるが[49]、さらにKanamoriらは喫煙により子宮

筋のオキシトシンに対する感受性が上がることで早産の可能性が高くなることを示している [50]. Miyakeらの報告では、妊娠初期よりも後期で喫煙することのほうが早産リスクを増すということも示されており [48], 妊娠中のどの時期の喫煙が早産リスクを増すかということも含め、病院ベースではなく地域ベースでさらなる検討を行う必要性がある。

その他の妊娠合併症として、Hayashiら、Shiozakiらの両者は、常位胎盤早期剥離、子宮頸管無力症についても妊娠中の喫煙と有意に関連していることを報告している [45, 46]. これらについても、早産との関連も考えられることから、前述のように、早産と組み合わせ、喫煙がどのように寄与しているのかという検討を行うことも必要であろう。

最後に、自然流産についてはBabaらが、症例対照研究によって妊娠中の喫煙が、妊娠初期の自然流産と関連していることを示している [51]. 妊娠中の喫煙と自然流産の関連については、海外の研究でも未だ議論となっており、今後、わが国でも検討を進めていく必要があると思われる。

3. 出生時の体格に与える影響 (低出生体重児, SGA)

おそらく、妊娠中の喫煙の影響として最もよく知られており、また数多く検討されているのが、児の出生体重、特に低出生体重児やSGAとの関連であろう。PubMedで「("Smoking"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Mesh] AND Japan」というキーワードを用いて日本人を対象とした論文を検索したところ、15以上の文献が該当した。ここでは、それらの内容について、出版年順に概説する。

まず、1987年にOgawaらは、愛知県の産科医療施設で分娩した単胎6831人を対象に、妊娠中の受動喫煙の影響を検討している [52]. その結果、受動喫煙による出生体重の減少は10.8g程度と極めて小さく、胎児発育に与える影響は、日本人では限定的であると結論づけた [52]. 一方Miyaoらは、1990年から1992年に愛知県で出生した児を対象に、妊娠中の喫煙の影響を検討したところ、出生体重には有意差を認めなかったものの、妊娠中の喫煙が出生児の頭囲を有意に減少させると結論づけている [53]. しかしながら、曝露状態をマッチさせた研究デザインであり、対象者数も94人と限られていることから、結果の解釈を慎重に行う必要がある。Maruokaらは、福岡県の幼児を対象に低出生体重児の要因に関する調査を後方視的に実施した [54]. その結果、妊娠中の非喫煙者に比べ、喫煙者では有意に低出生体重児を出生しやすく、さらに出生順位による交互作用が存在することが示唆されている [54]. また、Matsubaraらは、名古屋市における約15000人の妊婦を対象にコホート研究を実施し、妊娠中の喫煙により出生体重が96gほど有意に減少する一方で、受動喫煙とみなすことのできる父親の喫煙については、有意な体重減少を及ぼさなかったことを報告している [55]. また、Ohmiらは人口動態統計と国民健康栄養調査デー

タを用いた生態学的な検討により、1970年代からの低出生体重児の増加が、特に30代女性の喫煙率の増加とやせ傾向と関連していることを示唆している [56]. Ohmiらはまた、1994年から1997年に北海道の一部町村における3歳児健診受診者を対象に、後ろ向きに妊娠中、特に3rd Trimesterの喫煙と出生体重の関係を検討している [47]. z-scoreを用いて出生体重を評価したところ、正期産児においては、喫煙が有意に出生体重また身長を減少させ、また喫煙本数についても量反応関係が認められた [47]. また、Ojimaらは栃木県で症例対照研究を実施し、1998年から1999年にかけて出生した低出生体重児と、同時期に出生した全ての児のうち1/50を対象として抽出し、低出生体重児について、妊娠前、妊娠中の喫煙および受動喫煙の人口寄与危険割合を計算した [57]. その結果、妊娠前および妊娠中の喫煙については8.8%, 7.0%, 妊娠中の受動喫煙については家庭が15.6%, 職場が1.1%となり、低出生体重児の予防に、妊婦本人の喫煙、さらには家庭を中心とした受動喫煙防止が有効であることを報告している [57].

さらにTakimotoらは、厚生労働省が10年に1度実施している乳幼児身体発育調査 [20] の1990年、2000年のデータを用いて低出生体重児と関連する因子を探索したところ、妊娠中の喫煙も有意に関連していたが、その人口寄与危険割合は1990年で6.4%, 2000年で7.4%となり、低出生体重児の増加に大きく寄与していないことを示唆している [58]. これまでの研究が実施された時期は、前述したように、日本における妊婦の喫煙率が上昇してきた時期と一致している。これ以降の検討は、日本における妊婦の喫煙率が低下し始めたと思われる時期のものである。

Tsukamotoらは2002年から2003年に東京都内の医療機関で出生した正期産の単胎児を対象に、後ろ向きに妊娠中の喫煙とSGAについて検討し、1日10本以上喫煙する場合に有意にSGAのリスクが上昇することを示した [59].

われわれも前述の早産に関する影響の検討とともに、1995年から2000年に山梨県甲州市で出生した児を対象に、コホート研究として妊娠中の喫煙が有意に低出生体重児とSGAに関連していることを報告している [11]. さらに2004年に、山梨県の吉田保健所管内において症例対照研究を実施し、低出生体重児に関する要因を後ろ向きに調査したところ、妊娠中の喫煙が有意 (オッズ比3.4) に低出生体重児と関連していることを報告した [60]. Nijatiらは2006年に広島県呉市の乳幼児健診を受診した児を対象に、後ろ向きに妊娠中の喫煙と出生体重について検討したところ、妊娠中に禁煙した群では非喫煙群と有意差を認めなかったが、喫煙群では有意差を認めたと報告している [61]. またWatanabeらは、2003年から2004年に東京都内の医療機関で出生した単胎児を対象に、妊娠中の1日10本以上の喫煙がSGAと有意に関連し、出生体重を110g程度減少させることを報告した [62]. Yilalらは、北海道における出生コホート研究で実施した、分

子遺伝学的な出生体重に関する検討の中で，妊娠中の喫煙が出生体重に与える影響を検討しており，非喫煙者に比べ，受動喫煙のみでは出生体重の有意な減少は認めなかったものの，喫煙者では85g程度，有意に減少したことを示している [63]．前述の福岡県と沖縄県の産科医療施設で参加者を募集したMiyakeらの報告では，妊娠期間中喫煙していた場合は，SGAのリスクが有意に上昇し（オッズ比2.9），さらに出生体重を約170g減少させるが，低出生体重児との有意な関連は認めなかったと報告している [48]．喫煙による出生体重の減少に関しては，われわれも山梨県甲州市において1991年から2006年に出生した単胎児を対象に，妊娠中の喫煙，あるいは妊娠前後の禁煙が出生体重に与える影響を検討し，喫煙者では120-150g程度出生体重を減少させるが，禁煙した場合には有意な影響がないことを報告している [64]．また，Teradaらは前述の日本産科婦人科学会の周産期データベースを用いて，2006年と2010年に出生した正期産児を対象に，妊娠中の喫煙と出生体重について，喫煙者で約108g出生体重が減少することを示している [65]．

以上をまとめると，わが国において妊娠中の喫煙と出生体重（低出生体重児，SGA）の関連を前向きに，しかも地域ベースで検討した研究は限られているものの，少なくとも妊娠中の妊婦自身の喫煙は出生体重あるいは，身長，頭位などの体格に関連した指標を有意に減少させるとともに，低出生体重児やSGAとなることと有意に関連していることが示唆された．一方で，受動喫煙の出生体重に与える影響に関しては，さらに検討が少なく，これからエビデンスが集積される必要性が高いが，現時点では出生体重に与える大きな影響はないことが示唆された．

4. 出生後の児の発育・発達，健康状態に与える影響

出生体重についての検討が数多くある一方で，妊娠中の喫煙が出生後の児の発育・発達や健康状態に与える影響については，わが国ではほとんど検討されていないのが現状である．ここでは，PubMedを用いて妊娠中の喫煙について「(“Smoking”[Mesh]) AND “Pregnancy” [Mesh] AND Japan」というキーワードで検索し抽出された，出生児の発育（体格の変化），ADHD，むし歯，アレルギー疾患についての文献について概説する．

まず，出生後の発育については，山梨県甲州市でのわれわれの研究と，埼玉県熊谷市におけるInoらの検討 [66, 67] のみが抽出された．発育段階ごとに，妊娠中の喫煙状況が児の発育に与える影響について，それぞれの文献をもとに説明する．前述したように，DOHaD説では，胎内での低栄養とその後の急激な発育により，小児期以降，成人期に至るまでの健康状態に影響することを示唆している [1-5]．我々の検討でも，妊娠中の喫煙が出生体重を小さくするとともに，3歳でのBMIを非喫煙者に比べ，特に男児で有意に増大させることが示された [64]．一方で，妊娠前後で禁煙した場合には，それらの影響が観察されていない [64]．また，この出生後の急激な発育

（出生時～3歳児健診時）に，妊娠中の喫煙がどのように影響しているのかを，共分散構造分析を用いて検討したところ，急激な発育に直接影響する経路と，出生体重を介して間接的に影響する経路の存在が示唆された [12]．さらに，妊娠中の喫煙は，5歳児における成人のBMI25に相当する肥満と有意に関連していることがMizutaniらにより示され [13]，小学校4年生の同様の肥満と有意に関連していることをわれわれと，Inoらが報告している [14, 66, 67]．InoらはObesity Indexについても母親が妊娠中に喫煙していた場合に有意に高値となることも示している [67]．さらに我々の検討では，5歳までに肥満となることには妊娠中の喫煙が有意に関連していたが，その後小学校4年生までに肥満となることには有意な関連を認めず [68]，DOHaD説に沿った結果が観察されている．また，小児肥満をアウトカムとしたわれわれの生存分析の結果からも，妊娠中の喫煙が，小児期に肥満となることに有意に関連していることが示されている [69]．一方で，子どものBMIの変化については，マルチレベル解析を用いて，妊娠中の喫煙が特に男児でBMIを有意に増加させやすくしていること [70, 71]，さらに，妊娠前の体格ごとに検討しても，特に男児で，妊娠中の喫煙がどの群でも子どものBMIを有意に増加させていることも観察された [72]．しかしながら，これらの検討は日本の一地域で行われているものであり，今後，他の地域でも同様の検討を行い既存の報告と比較することに加え，エコチル調査などの全国データを用いて大規模に妊娠中の喫煙が児の発育にどのような影響を与えているのかを検討する必要がある．

次に，小児の疾患については，数は少ないものの，以下のような検討がなされている．まず，注意欠如多動性障害（ADHD）についてはYoshimasuらが和歌山県における症例対照研究で，妊娠中の喫煙のオッズ比が1.8であることを示している [73]．しかし，この95%信頼区間は0.9-3.6と有意ではなかった [73]．また，両親の精神的脆弱性を調整したところ，オッズ比が1.3とさらに影響が小さくなったことを報告している [73]．また，Tanakaらは福岡県における3歳児健診時のむし歯と妊娠中の喫煙について，有意な関連があったことを報告している [74]．またTanakaとMiyakeは，福岡県における同様の調査で3歳時のアレルギーについても調査しているが，アレルギーの国際的な診断基準であるInternational Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) を用いた喘鳴について，妊娠中の喫煙による有意な影響はなかったと報告している [75]．

しかしながら，これらの結果はどれも1つの報告からのものであり，さらには症例対照研究や，妊娠中の喫煙について後方視的に情報を得ているものが多いために，今後，児の発育についてと同様，大規模な全国データを用いて，さらには罹患率や有病率の小さい疾患についても検討していく必要があると思われる．

V. 出産後の喫煙

さて、妊娠前後に禁煙し、出産後に喫煙してしまう再喫煙が公衆衛生学上の大きな問題であると述べたが、実際にどのような影響があるのだろうか。日本人を対象とした検討はなかったが、母親本人、特に母乳に関する影響を概説し、次に、受動喫煙してしまう子どもの健康影響について述べる。

まず、Hakuは、母乳育児に関連している因子の総説の中で、その因子の一つとして喫煙を挙げ、喫煙している母親は、母乳育児をしない、あるいはしても継続期間が短いこと、また、そのような母親は、母乳よりも人工乳のほうが乳児の健康にとっていいと考えていることを述べている [76]。さらに喫煙が乳腺組織の発達を阻害し、結果として母乳分泌が少なくなることを紹介している [76]。また、母親が喫煙している場合には、ニコチンが母乳中に移行することも示し、乳幼児突然死症候群のリスクを高めることも紹介している [76]。一方で、母乳中のニコチンが乳児の睡眠パターンに影響すること、ヨウ素欠乏症のリスクが高まることなどを報告したPrimo CCらによる総説がある [77]。しかしながら、母親の喫煙が母乳を介して子どもに与える健康影響について、日本人を対象とした検討はほとんどないことから、今後、わが国での母乳育児推進のためにも、これらの検討を進めていく必要があると思われる。

一方、特に母親の喫煙により受動喫煙してしまう子どもの健康影響については、喘息などのアレルギー疾患、呼吸器疾患、数は少ないものの、むし歯や歯肉への色素沈着、血圧や脂質異常症などの小児生活習慣病などの検討がなされている。

まず、少し古い文献だが、TominagaとItohは、愛知県における3歳児健診データを用いて、母親の喫煙が喘息様気管支炎などの呼吸器疾患と関連していることを示している [78]。またToyoshimaらは喘息のある2歳児を追跡し、喫煙曝露の頻度が喘息への進行に関連していることを報告している [79]。またTsunodaらは日立市の高校生を対象に、重度の受動喫煙がアレルギー性鼻炎と関連していることを示している [80]。FujiらはIgE高値の幼児と小学生で、受動喫煙があるとヒアルロン酸塩が高値となることから、炎症の存在を示唆している [81]。また、Tanakaらは、沖縄の小中学生を対象に前述のISAACを用いて受動喫煙と喘息、喘鳴との関連を検討したところ、特にアレルギー疾患の家族歴のある6-10歳の児において、喘鳴と喘息の頻度が、重度の受動喫煙とともに増加している傾向を示した [82]。また、同じくTanakaらは大阪の1歳児における喘鳴が、母親の室内における喫煙と関連していることも報告している [83]。一方、Yamasakiらは、喘息患者の小児を対象に、受動喫煙の有無によりその症状がどのように変化するかを検討し、重度の受動喫煙で症状が悪化し、服薬の必要性も増加することを示唆している [84]。また、前述のTanakaとMiyakeのISAAC

を用いた検討の中で、胎児期には喫煙に曝露されていなかったが、出生後に曝露された場合に喘鳴のリスクが有意に増すと報告されている [75]。さらに最近では、21世紀出生児縦断調査のデータを用いた検討として、Kanohらが4歳までの喘息発症に、母親の室内での喫煙が関連していることを報告し [85]、さらにTabuchiらは、母親の喫煙は、それが室内でも屋外でも、生後半年から8歳までの喘息発症や重症化に影響している可能性があることと結論づけている [86]。

次に、歯科関連として、むし歯との関連を検討したもののうち、Tanakaらは、むし歯経験と受動喫煙は有意な関連を認めなかったものの、むし歯の頻度や本数が関連している可能性を報告している [87]。また、Haniokaらは3歳時のむし歯について、両親の喫煙が関連しており、さらに父親の喫煙よりも母親の喫煙のほうが強く関連していることを示唆している [88]。また、Tanakaらは沖縄の小中学生を対象に、受動喫煙がむし歯の頻度を有意に増加させることも報告している [89]。一方、Haniokaらは症例対照研究により、受動喫煙が子どもの歯肉における色素沈着と関連していることも報告している [90]。

さらに小児の生活習慣病に関連する検討として、Hirataらは埼玉県の小学校6年生を対象に、受動喫煙によりHDLコレステロール値が減少することを報告している [91]。さらにShimaは母親の喫煙により、小学生のCRP上昇が関連していることを示している [92]。

このように喘息などの呼吸器系疾患を中心としたアレルギー疾患については、受動喫煙との関連が数多く検討されており、発症や重症化に関連することが示唆されている。しかしながら、それ以外の疾患についてのエビデンスは限られており、今後、さらに多くの疾患を対象に、その影響を検討する必要がある。

VI. おわりに

若い女性の喫煙について、特に国際的に発表されている日本人を対象としたエビデンスを概説した。わが国における若い女性の喫煙率は、2000（平成12）年ころをピークに低下傾向にあり、妊婦の喫煙率についても同様の傾向である。また、妊娠中の喫煙はもちろんのこと、子育て中の母親、そして非妊娠時の女性の喫煙も、本人の健康のみならず、次世代の健康へも大きく影響することが、日本人を対象としたこれまでの研究で示唆されている。しかしながら、これらのエビデンスは研究デザイン、対象者、そして地域も限られたものであり、今後さらなる検討を進めていく必要が明らかになった。また、若い女性のみならず、特に中学生、高校生などを対象に、特に地域で得られた既存のエビデンスを用いた喫煙防止教育を実施していくことにより、さらなる喫煙率の低下、受動喫煙の予防を図ることが期待される。今後、厚生労働省が実施している21世紀出生児縦断調査や、環境省が

実施しているエコチル調査など, 全国データによる検討を進めていくとともに, 各地域でも既存のデータを活用し, 地域住民に還元できるエビデンスを蓄積して行くことが重要であろう。

引用文献

- [1] Swanson JM, Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Developmental origins of health and disease: environmental exposures. *Semin Reprod Med.* 2009;27:391-402.
- [2] Phillips DI. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia.* 1996;39:1119-1122.
- [3] Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia.* 2003;46:190-194.
- [4] Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med.* 2004;350:865-875.
- [5] Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med.* 2005;353:1802-1809.
- [6] 厚生労働統計協会 国民衛生の動向・厚生 の指標増刊. 2014;61(9):62.
- [7] Conter V, Cortinovis I, Rogari P, Riva L. Weight growth in infants born to mothers who smoked during pregnancy. *BMJ.* 1995;310:768-771.
- [8] Chiolerio A, Bovet P, Paccaud F. Association between maternal smoking and low birth weight in Switzerland: the EDEN study. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:525-530.
- [9] Heaman M, Kingston D, Chalmers B, Sauve R, Lee L, Young D. Risk factors for preterm birth and small-for-gestational-age births among Canadian women. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27:54-61.
- [10] Reeves S, Bernstein I. Effects of maternal tobacco-smoke exposure on fetal growth and neonatal size. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2008;3:719-730.
- [11] Suzuki K, Tanaka T, Kondo N, Minai J, Sato M, Yamagata Z. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for all low birth weight infants? *J Epidemiol.* 2008;18:89-96.
- [12] Zheng W, Suzuki K, Shinohara R, Sato M, Yokomichi H, Yamagata Z. Maternal smoking during pregnancy and growth in infancy: a covariance structure analysis. *J Epidemiol.* 2015;25:44-49.
- [13] Mizutani T, Suzuki K, Kondo N, Yamagata Z. Association of maternal lifestyles including smoking during pregnancy with childhood obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15:3133-3139.
- [14] Suzuki K, Ando D, Sato M, Tanaka T, Kondo N, Yamagata Z. The association between maternal smoking during pregnancy and childhood obesity persists to the age of 9-10 years. *J Epidemiol.* 2009;19:136-142.
- [15] Feleszko W, Ruszczyński M, Jaworska J, Strzelak A, Zalewski BM, Kulus M. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitisation in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2014;99:985-992.
- [16] Jones LL, Hassanien A, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental smoking and the risk of middle ear disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:18-27.
- [17] 公益財団法人健康・体力づくり事業財団. 厚生労働省の最新タバコ情報. 成人喫煙率 (厚生労働省国民健康栄養調査). <http://www.health-net.or.jp/tobacco/product/pd100000.html> (accessed 2015-08-25)
- [18] 公益財団法人健康・体力づくり事業財団. 厚生労働省の最新タバコ情報. 成人喫煙率 (JT全国喫煙者率調査). <http://www.health-net.or.jp/tobacco/product/pd090000.html> (accessed 2015-08-25)
- [19] 公益財団法人健康・体力づくり事業財団. 厚生労働省の最新タバコ情報. 未成年の喫煙. <http://www.health-net.or.jp/tobacco/product/pd110000.html> (accessed 2015-08-25)
- [20] 厚生労働省. 乳幼児身体発育調査: 調査の結果. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/73-22b.html> (accessed 2015-08-25)
- [21] 環境省. エコチル調査2周年記念シンポジウム. <http://www.env.go.jp/chemi/ceh/action/data/130123part2.pdf> (accessed 2015-08-25)
- [22] Michikawa T, Nitta H, Nakayama SF, Ono M, Yonemoto J, Tamura K, et al. 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.* 2015;25:452-458.
- [23] 厚生労働省. 第1回21世紀出生児縦断調査 (平成22年出生児) の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/shusshoujib/01/> (accessed 2015-08-25)
- [24] Suzuki K, Sato M, Tanaka T, Kondo N, Yamagata Z. Recent trends in the prevalence of and factors associated with maternal smoking during pregnancy in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36:745-750.
- [25] 鈴木孝太, 佐藤美理, 篠原亮次, 溝呂木園子, 横道洋司, 山縣然太郎. 妊娠前後の喫煙状況の変化と,

- 母親の再喫煙にパートナーの禁煙が与える影響の検討. 日本小児禁煙研究会雑誌. 2013;3:66-71.
- [26] Yasuda T, Ojima T, Nakamura M, Nagai A, Tanaka T, Kondo N, et al. Postpartum smoking relapse among women who quit during pregnancy: cross-sectional study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(11):1505-1512.
- [27] Australian Bureau of Statistics. 4125.0 - Gender Indicators, Australia, Jan 2013. <http://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/Lookup/4125.0main+features3320Jan%202013> (accessed 2015-08-25)
- [28] National Heart Foundation of Australia. Factsheet. Smoking statistics. <http://www.heartfoundation.org.au/SiteCollectionDocuments/Factsheet-Smoking.pdf> (accessed 2015-08-25)
- [29] Cancer Council. Tobacco in Australia. 3.7 Pregnancy and smoking. <http://www.tobaccoinustralia.org.au/3-7-pregnancy-and-smoking> (accessed 2015-08-25)
- [30] Tong VT, Dietz PM, Morrow B, D'Angelo D, Farr SL, Rockhill KM, et al. Trends in smoking before, during, and after pregnancy-pregnancy risk assessment monitoring system, United States, 40 sites, 2000-2010. *MMWR Surveill Summ.* 2013;62:1-19.
- [31] OECD. OECD.Stat. Non-Medical Determinants of Health. http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_LVNG (accessed 2015-08-25)
- [32] 荒川千夏子, 吉永淳, 水本賀文, 安部正雄. ヒト生殖能力評価手法に関する予備的調査 受胎待ち時間調査法に関する検討. 日本公衆衛生雑誌. 2003;50:414-419.
- [33] Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, Nobunaga M, Andersen EW, Byskov AG, et al. Paternal smoking habits affect the reproductive life span of daughters. *Fertil Steril.* 2011;95:2542-2544.
- [34] Fox SH, Koepsell TD, Daling JR. Birth Weight and Smoking During Pregnancy-Effect Modification by Maternal Age. *Am J Epidemiol.* 1994;139:1008-1015.
- [35] Ahluwalia IB, Grummer-Strawn L, Scanlon KS. Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Birth Outcome: Increased Effects on Pregnant Women Aged 30 Years or Older. *Am J Epidemiol.* 1997;146:42-47.
- [36] Haug K, Irgens LM, Skjaerven R, et al. Maternal smoking and birthweight: effect modification of period, maternal age and paternal smoking. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:485-489.
- [37] Cooper AR, Moley KH. Maternal tobacco use and its preimplantation effects on fertility: more reasons to stop smoking. *Semin Reprod Med.* 2008;26:204-212.
- [38] Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, et al. Active and passive smoking and tooth loss in Japanese women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Ann Epidemiol.* 2005;15:358-364.
- [39] Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol.* 2000. 1997;14:173-201.
- [40] Kaneita Y, Ohida T, Takemura S, Sone T, Suzuki K, Miyake T, et al. Relation of smoking and drinking to sleep disturbance among Japanese pregnant women. *Prev Med.* 2005;41:877-882.
- [41] Miyake Y, Miyamoto S, Ohya Y, Sasaki S, Matsunaga I, Yoshida T, et al. Association of active and passive smoking with allergic disorders in pregnant Japanese women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:644-651.
- [42] Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO, Nicola S, Piazzi G, Baltaro F. Cigarette smoking in pregnancy and risk of pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* 1994;8:771-775.
- [43] Kobashi G, Ohta K, Hata A, Shido K, Yamada H, Fujimoto S, et al. An association between maternal smoking and preeclampsia in Japanese women. *Semin Thromb Hemost.* 2002;28:507-510.
- [44] Ioka A, Tsukuma H, Nakamuro K. Lifestyles and pre-eclampsia with special attention to cigarette smoking. *J Epidemiol.* 2003;13:90-95.
- [45] Hayashi K, Matsuda Y, Kawamichi Y, Shiozaki A, Saito S. Smoking during pregnancy increases risks of various obstetric complications: a case-cohort study of the Japan Perinatal Registry Network database. *J Epidemiol.* 2011;21:61-66.
- [46] Shiozaki A, Matsuda Y, Hayashi K, Satoh S, Saito S. Comparison of risk factors for major obstetric complications between Western countries and Japan: a case-cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011; 37:1447-1454.
- [47] Ohmi H, Hirooka K, Mochizuki Y. Fetal growth and the timing of exposure to maternal smoking. *Pediatr Int.* 2002;44:55-49.
- [48] Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Active and passive maternal smoking during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa maternal and child health study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:157.
- [49] Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000; 342:1500-1507.
- [50] Kanamori C, Yasuda K, Sumi G, Kimura Y, Tsuzuki T, Cho H, et al. Effect of cigarette smoking on mRNA and protein levels of oxytocin receptor and on contractile sensitivity of uterine myometrium to oxytocin in pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*

- 2014;178:142-147.
- [51] Baba S, Noda H, Nakayama M, Waguri M, Mitsuda N, Iso H. Risk factors of early spontaneous abortions among Japanese: a matched case-control study. *Hum Reprod.* 2011;26:466-472.
- [52] Ogawa H, Tominaga S, Hori K, Noguchi K, Kanou I, Matsubara M. Passive smoking by pregnant women and fetal growth. *J Epidemiol Community Health.* 1991;45:164-168.
- [53] Miyao M, Furuta M, Matsushita Y, Ogiso M, Ishihara S, Teo PC. A matched-pair longitudinal study on the relationship between maternal smoking and head circumference of newborns. *Tohoku J Exp Med.* 1995;175:135-137.
- [54] Maruoka K, Yagi M, Akazawa K, Kinukawa N, Ueda K, Nose Y. Risk factors for low birthweight in Japanese infants. *Acta Paediatr.* 1998;87:304-309.
- [55] Matsubara F, Kida M, Tamakoshi A, Wakai K, Kawamura T, Ohno Y. Maternal active and passive smoking and fetal growth: A prospective study in Nagoya, Japan. *J Epidemiol.* 2000;10:335-343.
- [56] Ohmi H, Hirooka K, Hata A, Mochizuki Y. Recent trend of increase in proportion of low birthweight infants in Japan. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1269-1271.
- [57] Ojima T, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I, Nakamura Y. Population attributable fraction of smoking to low birth weight in Japan. *Pediatr Int.* 2004;46:264-267.
- [58] Takimoto H, Yokoyama T, Yoshiike N, Fukuoka H. Increase in low-birth-weight infants in Japan and associated risk factors, 1980-2000. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31:314-322.
- [59] Tsukamoto H, Fukuoka H, Koyasu M, Nagai Y, Takimoto H. Risk factors for small for gestational age. *Pediatr Int.* 2007;49:985-990.
- [60] Suzuki K, Minai J, Yamagata Z. Maternal negative attitudes towards pregnancy as an independent risk factor for low birthweight. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33:438-444.
- [61] Nijiati K, Satoh K, Otani K, Kimata Y, Ohtaki M. Regression analysis of maternal smoking effect on birth weight. *Hiroshima J Med Sci.* 2008;57:61-67.
- [62] Watanabe H, Inoue K, Doi M, Matsumoto M, Ogasawara K, Fukuoka H, et al. Risk factors for term small for gestational age infants in women with low prepregnancy body mass index. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36:506-512.
- [63] Yila TA, Sasaki S, Miyashita C, Braimoh TS, Kashino I, Kobayashi S, et al. Effects of maternal 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C Polymorphisms and tobacco smoking on infant birth weight in a Japanese population. *J Epidemiol.* 2012;22:91-102.
- [64] Suzuki K, Sato M, Zheng W, Shinohara R, Yokomichi H, Yamagata Z. Effect of maternal smoking cessation before and during early pregnancy on fetal and childhood growth. *J Epidemiol.* 2014;24:60-66.
- [65] Terada M, Matsuda Y, Ogawa M, Matsui H, Satoh S. Effects of maternal factors on birth weight in Japan. *J Pregnancy.* 2013;2013:172395.
- [66] Ino T, Shibuya T, Saito K, Ohtani T. Effects of maternal smoking during pregnancy on body composition in offspring. *Pediatr Int.* 2011;53:851-857.
- [67] Ino T, Shibuya T, Saito K, Inaba Y. Relationship between body mass index of offspring and maternal smoking during pregnancy. *Int J Obes (Lond).* 2012;36:554-558.
- [68] Suzuki K, Sato M, Ando D, Kondo N, Yamagata Z. Differences in the effect of maternal smoking during pregnancy for childhood overweight before and after 5 years of age. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39:914-921.
- [69] 鈴木孝太, 佐藤美理, 安藤大輔, 近藤尚己, 山縣然太郎. 妊娠中の喫煙が子どもの肥満に及ぼす影響の生存時間解析による検討. *日本公衆衛生雑誌.* 2012;59:525-531.
- [70] Suzuki K, Kondo N, Sato M, Tanaka T, Ando D, Yamagata Z. Gender differences in the association between maternal smoking during pregnancy and childhood growth trajectories: multilevel analysis. *Int J Obes (Lond).* 2011;35:53-59.
- [71] Suzuki K, Kondo N, Sato M, Tanaka T, Ando D, Yamagata Z. Maternal smoking during pregnancy and childhood growth trajectory: a random effects regression analysis. *J Epidemiol.* 2012;22:175-178.
- [72] Suzuki K, Sato M, Zheng W, Shinohara R, Yokomichi H, Yamagata Z. Childhood growth trajectories according to combinations of pregestational weight status and maternal smoking during pregnancy: a multilevel analysis. *PLoS One.* 2015 Feb 13;10(2):e0118538. doi: 10.1371/journal.pone.0118538
- [73] Yoshimasu K, Kiyohara C, Minami T, Yoshikawa N, Kihira S, Toyonaga K, et al. Maternal smoking during pregnancy and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder: a case-control study in Japan. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2009;1:223-231.
- [74] Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S. The effect of maternal smoking during pregnancy and postnatal household smoking on dental caries in young children. *J Pediatr.* 2009;155:410-415.
- [75] Tanaka K, Miyake Y. Association between prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and allergies in young children. *J Asthma.* 2011;48:458-463.

- [76] Haku M. Breastfeeding: factors associated with the continuation of breastfeeding, the current situation in Japan, and recommendations for further research. *J Med Invest.* 2007;54:224-234.
- [77] Primo CC, Ruela PB, Brotto LD, Garcia TR, Lima Ede F. Effects of maternal nicotine on breastfeeding infants. *Rev Paul Pediatr.* 2013;31:392-397.
- [78] Tominaga S, Itoh K. Relationship between parental smoking and respiratory diseases of three year old children. *Tokai J Exp Clin Med.* 1985;10:395-399.
- [79] Toyoshima K, Hayashida M, Yasunami J, Takamatsu I, Niwa H, Muraoka T. Factors influencing the prognosis of wheezy infants. *J Asthma.* 1987;24:267-270.
- [80] Tsunoda K, Ohta Y, Shinogami M, Soda Y. Does passive smoking affect the incidence of nasal allergies? *Am J Public Health.* 1995;85:1019-1020.
- [81] Fuji Y, Shima M, Ando M, Adachi M, Tsunetoshi Y. Effect of air pollution and environmental tobacco smoke on serum hyaluronate concentrations in school children. *Occup Environ Med.* 2002;59:124-128.
- [82] Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. Prevalence of asthma and wheeze in relation to passive smoking in Japanese children. *Ann Epidemiol.* 2007;17:1004-1010.
- [83] Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Hirota Y; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of allergic diseases in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Asthma.* 2008;45:833-838.
- [84] Yamasaki A, Hanaki K, Tomita K, Watanabe M, Hasagawa Y, Okazaki R, et al. Environmental tobacco smoke and its effect on the symptoms and medication in children with asthma. *Int J Environ Health Res.* 2009;19:97-108.
- [85] Kanoh M, Kaneita Y, Hara M, Harada S, Gon Y, Kanamaru H, et al. Longitudinal study of parental smoking habits and development of asthma in early childhood. *Prev Med.* 2012;54:94-96.
- [86] Tabuchi T, Fujiwara T, Nakayama T, Miyashiro I, Tsukuma H, Ozaki K, et al. Maternal and paternal indoor or outdoor smoking and the risk of asthma in their children: a nationwide prospective birth cohort study. *Drug Alcohol Depend.* 2015;147:103-108.
- [87] Tanaka K, Hanioka T, Miyake Y, Ojima M, Aoyama H. Association of smoking in household and dental caries in Japan. *J Public Health Dent.* 2006;66:279-281.
- [88] Hanioka T, Nakamura E, Ojima M, Tanaka K, Aoyama H. Dental caries in 3-year-old children and smoking status of parents. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008;22:546-550.
- [89] Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. Household smoking and dental caries in schoolchildren: the Ryukyus Child Health Study. *BMC Public Health.* 2010;10:335.
- [90] Hanioka T, Tanaka K, Ojima M, Yuuki K. Association of melanin pigmentation in the gingiva of children with parents who smoke. *Pediatrics.* 2005;116:e186-190.
- [91] Hirata K, Yamano Y, Suzuki H, Miyagawa S, Nakadate T. Passive smoking is associated with lower serum HDL-C levels in school children. *Pediatr Int.* 2010;52:252-256.
- [92] Shima M. Air pollution and serum C-reactive protein concentration in children. *J Epidemiol.* 2007;17:169-176.