

厚生労働科学研究

(子ども家庭総合研究事業)

低出生体重児の増加要因に関する検討

平成 18 年度報告書

平成 18 年 3 月

主任研究者 **福岡 秀興**

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

低体重児の増加要因に関する検討（H18—特別—指定—027）

主任研究者 福岡 秀興

目次

I, 総括研究報告

低体重児の増加要因に関する検討

福岡秀興、瀧本秀美、大橋靖雄、伊藤陽一、吉田晃浩 ----- 1 - 8

II, 分担研究：低体重児の現況調査及び其の背景調査

瀧本秀美、福岡 秀興 ----- 9 - 18

III, 分担研究：新しい biological な胎児体重発育基準値策定の試み及び従前との比較検討

吉田晃浩、大橋靖雄、伊藤陽一、福岡 秀興 ----- 19 - 36

IV, 発表論文

- 1) Gluckman P, Seng CY, Fukuoka H, Beedle AS, Hanson MA. Low birthweight and subsequent obesity in Japan. Lancet 2007; 369: 1081- 1082. ----- 37 - 38
- 2) Mito N, Umegaki K, Ishiwaki A, Kusama K, Fukuoka H, Ohta S, Abe S, Yamawaki M, Ishida H, Yosiike N. Folate intakes and folate biomarker profiles of pregnant Japanese Women in the first trimester. Ear J Clin Nutr 2007; 61:83-90. ----- 39 - 46
- 3) (article in press) Tsukamoto H, Fukuoka H, Inoue K, Koyasu M, Nagai Y, Takimoto H, Restricting weight gain during pregnancy in Japan: A Controversial factor in reducing perinatal complications Ear J Obstet Gynecol Reprod Boil (doi:10.1016/j.ejobgrb.2006.07.31) ----- 47 - 53
- 4) (article in press) Tsukamoto H, Fukuoka H, Koyasu M, Nagai Y, Takimoto H, The risk factors for small for gestational age. Pediatrics Int ----- 54 - 74.
- 5) Takimoto H, Sugiyama T, Fukuoka H, Kato N, Tosiike N, Maternal weight gain ranges for optional fetal growth in Japanese women. Int J Gynecol Obstet 2006; 92: 272-278 ----- 75 - 81

低出生体重児の増加要因に関する検討(H18-特別-指定-027)

主任研究者	福岡 秀興	東京大学大学院医学系研究科	助教授
分担研究者	瀧本 秀美	国立保健医療科学院生涯保健部	室長
	大橋 靖雄	東京大学大学院医学系研究科	教授、
	伊藤 陽一	東京大学大学院医学系研究科	助手
研究協力者	吉田 晃浩	東京大学大学院医学系研究科	

要旨：(A)低体重児増加要因に関する検討：出生体重は減少傾向にある。その低下は、胎内の栄養環境の悪化により生ずる現象で、成人病胎児期発症説から将来の成人病(生活習慣病)の多発が危惧されている。そこでその因子を検討したところ、1980年、1990年、2000年の乳幼児発育調査データでは、低出生体重児の増加要因の主たる因子は早産と多胎であった。正期産単胎児も出生体重の低下と低出生体重児の増加が見られ、この傾向は1990年以降に著しくなっていた。2) 2001~04年の日本産科婦人科学会周産期データベースから単胎正期産児 53,447例を再解析したところ、妊娠前の母体体重が47.0kg未満の群では、標準群と比べ、低出生体重児の出産リスクは2.21倍(95%信頼区間：2.00-2.43)と高く(p<0.01)、妊娠中の体重増加量7.7kg未満では標準群に比べ低出生体重児リスクは2.09倍(95%信頼区間：1.90-2.30)と高かった(p<0.01)。また、喫煙はそのリスクを上昇させていた。これから、低体重児増加の要因に、早産・多胎妊娠・妊娠前の母親のやせ・低栄養、妊娠中の体重増加抑制、喫煙などの因子が明らかとなり、複雑な要因の重なりが推定される。早産は母親の低栄養状態に関連しているとも言われ始めている。母親の低栄養状態は一つの大きな因子と言える。外国と比較したところ、カナダ(Canadian Perinatal Health Report：2003)の早産率は日本より高い(2000年：7.6%対5.4%)にもかかわらず、低出生体重児頻度は過去20年間でほぼ6%前後と一定(2003年6.7%)であるに対し、日本は増加する(1980年：5.2%、2003年：9.1%)という大きな違いがあった。この差と因子を明らかにする必要がある。また注目すべき結果として、低体重児の分娩は緊急帝王切開術の頻度は高く決して安全ではないことが明らかとなった。**(B)胎児成長発育曲線の作成と過去との比較検討：**出生体重減少は、胎内の栄養環境の悪化により生ずる現象で、成人病胎児期発症説から将来の成人病(生活習慣病)の多発が危惧されている。その為に胎児発育状況を正確に把握する正確な成長発育基準ツールの確保は周産期管理を行う上で重要である。現在の胎児発育標準値を作成し、以前との比較を行った。その策定には、死産など全てを含むpopulation basedなもの、母体が胎児発育を抑制する要因がないと想定される単胎症例のみをみるbiologicalなもの2種類がある。適切な周産期管理を行うツールとして、従来とは異なるbiologicalな基準値を検討した。日本産科婦人科学会・周産期委員会のデータで、在胎週数別にスプライン関数式による発育基準曲線を作成した。2000年—2002年の出生児51650例で、妊娠22~42週の頭位単胎経膈分娩例21743例を、性別、初・経産別にサブグループ化し解析した。児体重は、10年前(小川報告：1998年)に比べ、37週未満ではむしろ重く、37週以降は軽量化し10パーセンタイルと90パーセンタイルの範囲が縮小して均一化していた。短時間で日本の出生児体格構造の変容が生じている可能性が示唆され、更に症例数を増やして、37週以前を含めた分析を進める必要性が明らかとなった。

研究A 低体重児増加要因に関する検討及びB胎児成長発育曲線の作成と過去との比較検討を行い、低体重児増加の要因を検討した。

研究目的

わが国では、近年、低出生体重児の増加と平均出生体重の低下傾向が著しく増悪している。厚生労働省が10年ごとに実施している乳幼児発育調査データと、日本産科婦人科学会が作成

研究A. 低体重児増加要因に関する検討

している周産期データベースから、近年低出生体重児の増加と平均出生体重の低下要因について分析を行った。

研究方法

1) 1980, 1990, 2000年の乳幼児発育調査データの再解析、日本産科婦人科学会が作成している2001~04年の周産期データベースの中から単胎正期産児53,447例について再解析を行った。

2) Canadian Perinatal Health Report (2003)に報告されているカナダの出生に関する状況とわが国の比較を行った。

研究結果

1 1980年から2000年にかけて、低出生体重児頻度が有意に増加しており、平均出生体重の低下が認められた。低出生体重児に占める、単胎・多胎別の早産児割合を検討したところ、多胎妊娠での早産例の頻度は増加傾向を認めたが、逆に単胎児では1990年と2000年にその頻度にはほとんど差が見られなかった。また低出生体重児の多くが正期産で単胎児であることが示された。これは、biologicalな胎児成長発育曲線で検討した結果とも整合するものである。

単胎児の男女別・在胎週数(36~41週)別の平均出生時体重を検討したところ、1980年と1990年では大きな差は見られない。しかし2000年調査では男女とも38~41週で平均出生体重が有意に低いとの結果が得られた。

男女別・在胎週数別にみた低出生体重児の頻度を見たところ、男女とも、40週未満では低出生体重児頻度は増加傾向が見られた。

多変量ロジスティック解析にて母体年齢・身長・出産順位・妊娠期間で調整をした上で、単胎正期産児における低出生体重児出産のオッズ比を検討した。喫煙は重要なリスク因子として抽出された(オッズ比1.88, 95%信頼区間1.49-2.38, $p<0.01$)。さらに注目すべきは、2000年の時点では、1990年に比べリスク度が軽度増加(オッズ比1.03, 95%信頼区間1.01-1.04, $p<0.01$)していた。これは喫煙以外に喫煙と相加的に影響する因子が顕在化している事が示唆される。

2) 平均出生体重の低下傾向と低出生体重児の頻度は増悪していた。また、在胎週数別の男女別平均出生体重を、初・経産別、生殖補助医療によ

る妊娠の有無別、妊娠中の喫煙の有無別にみた、低出生体重児頻度の年次推移を検討した。初・経産の別なく、低出生体重児の割合は上昇しているが、生殖補助医療の有無と低出生体重児出産とは関連は認められなかった。これは単胎例を対象としたことの結果であろうと推定される。喫煙の低出生体重児頻度の増加は見られなかった。ところが非喫煙者群では低出生体重児の頻度が年々増加していた。

低出生体重児出産に関連する因子について多変量ロジスティック解析を行った。母親の出産時の年齢を5歳ごとに区分し、25~29歳群を基準とした。母親の妊娠前の体重を25パーセンタイルごとに4区分し、50~75パーセンタイルを基準とした。妊娠中の体重増加量についても同様に4区分し、50~75パーセンタイルを基準とした。

母親の妊娠前の体重が47.0kg未満の場合、基準の群と比べ低出生体重児の出産リスクは2.21倍(95%信頼区間:2.00-2.43)と高く($p<0.01$)、妊娠前の体重とは関係なく、妊娠中の体重増加量が7.7kg未満の場合では基準群と比べ低出生体重児の出産リスクは2.09倍(95%信頼区間:1.90-2.30)と高かった($p<0.01$)。母親の喫煙はリスクを上昇させるものであった。これらの因子を調整すると、調査年1年あたり1.06倍(95%信頼区間:1.02-1.11)と軽度な増加傾向が認められた。

低出生体重児群と正常体重児群の帝王切開分娩割合の推移を検討した。総ての年次において、低出生体重児群は正常体重児群に比べ帝王切開分娩にて出生する割合が高かった($p<0.01$)。小さく生むことが決して安全なお産ではない事を明らかに示すものと言える。

3) カナダとの分娩状況を比較した。早産児の頻度は、カナダで、1991年6.6%から2000年には7.6%へと増加傾向にあるが、わが国では1990年4.5%から2000年5.4%、2005年5.7%と軽度増えるに過ぎなかった。一方、低出生体重児割合はカナダで過去20年間でほぼ6%前後と一定(2003年6.7%)であるのに対し、わが国は1980年5.2%から2003年9.1%へ著しく増加していた。

カナダの早産児割合が増加したのは、高齢出産が増加し不妊治療が普及したことが挙げられて

いる。しかし低出生体重児割合が増加していない理由として、喫煙妊婦の減少、母親の体格の向上（母体側因子）、十代妊娠の減少が指摘されている。これらの出生体重低下抑制の要因は日本の現況を改善する上で重要な情報となる。

考察

乳幼児発育調査・日産婦学会周産期委員会データベースの解析から、母親の出産時の年齢・妊娠前の体重・妊娠中の体重増加量等で調整しても、低出生体重児の増加傾向が認められた。また妊婦喫煙が単胎正期産における低出生体重児出産に強く影響していることが明らかとなった。また。

カナダでは、わが国より以上に早産率の増加傾向にあるにもかかわらず、低出生体重児頻度は増加がしておらず、その背景の比較検討が今後の日本の現況を改善する上で重要な情報となることが示唆され共同研究の重要性が示唆された。

以上、低出生体重児の要因として従来認識されてきた母親の年齢・初産の増加・喫煙率の上昇・不妊治療の増加が、わが国の低出生体重児割合の増加を説明できないことが明らかとなった。

結論

わが国の妊婦健康管理では、低出生体重児の予防よりも、妊娠合併症や難産の予防に重点がおかれてきた。しかし、出生時体重が低いものほど帝王切開率が高いこと予想に反して、胎児発育の抑制された低体重は分娩進行にはリスク因子になる事が示唆され、分娩管理の基本概念の変容が求められる。また小さく生むことが決して安産を担保するものでもない事が初めて明らかとなった。周産期医療関係者はこの点に留意すべきである。

妊娠可能年齢女性の「やせ」が増加しており、妊娠前からの低栄養状態が想定される。二部脊椎症の先進工業国での唯一増加傾向にある日本は速やかな対応が迫られる。この低栄養状態での妊娠は、一つ低出生体重児増加に寄与している事が明らかとなった。学校教育における適正体重・バランスのよい食生活の重要性を教育し、そのため

の強力な情報提供が望まれる。

研究 B:胎児成長発育曲線の作成と過去との比較検討:

成人病胎児期発症説の視点から、胎児発育を正確に把握し、抑制されているか否かの、あるいは発育速度の減少の早期診断は、周産期管理の上で重要な課題であり、現在の胎児成長発育基準の作成が重要である。

在胎週数別体重発育基準値は、単胎児出生体重を在胎週数毎に、10パーセントイルと90パーセントイルを算出して定める¹⁾。在胎週数別胎児発育曲線は古くから周産期医療では重要なツールとして臨床応用されてきた。しかし国、地域、民族、生活習慣などによって胎児の発育が異なり、個々に基準曲線が必要である⁷⁾

日本でも基準値が作られ、1964年に船川⁸⁾、1978年、仁志田⁹⁾、1982年佐藤ら¹⁰⁾によって基準値が作られてきた。これらは28週以降の基準値で、初産・経産の群別化、妊婦の分娩既往歴や合併症、児の男女差などの群別化が行われていなかった。在胎24週以降のお、男女差、初産経産差をもとにした1984年仁志田¹¹⁾の基準値がある。1994年に篠塚ら¹⁴⁾、1998年、小川ら¹⁾の新たな基準値が作成された。平均出生体重は減少しており¹⁵⁾、当時のデータを現在には応用できない。

在胎週数別体格基準値の作成には、死産や母体合併症症例を含む、従来の population basedなもの、胎児発育が抑制されていない特殊な集団より作成する biologicalなもの2種類ある。本研究は、本来あるべき胎児の発育基準値を策定する事こそが、これからの周産期管理では重要考え、胎児発達を阻害する要因のない症例を基

礎データとした後者の基準値策定を試みた。その点従来の成長曲線とは異なる。

実測値を平滑化し基準値を求める方法に、篠塚の logistic 回帰モデル、小川らの 3 次の回帰モデルに対し、比較的柔軟に妊娠週数と胎児発育の関係を表すことが出来るスプライン回帰モデル¹⁷⁾を用いて在胎週数別発育体重基準値を求めた。

対象

基礎データは、日本産婦人科学会・周産期委員会データに登録された全国 116 施設の 2000 年 1 月—2002 年 12 月の全分娩児の 51650 症例から、児の出生体重、在胎週数、性別、胎数、帝王切開の有無、分娩方法、死産、重症悪阻、臍帯異常、奇形、合併症、飲酒、喫煙、既往妊娠分娩歴の項目から除外症例を選別した。

方法；データ抽出とはずれ値処理：臍帯異常、奇形のない妊娠 22～42 週の頭位単胎経膈分娩生産児で、重症悪阻を経験せず、飲酒、喫煙習慣と妊娠合併症のない症例を抽出し、在胎週数別に 25%点から 3 四分位範囲小さい数値以下、または 75%点から 3 四分位範囲大きい数値以上の数値をはずれ値として除外した。

在胎週数別のパーセンタイル算出とその信頼区間：在胎週数別の 10,50,90 パーセンタイルの児体重およびその 95%信頼限界を算出した¹⁸⁾。

本研究で用いたスプライン回帰モデル：各在胎週数別のパーセンタイルに対してスプライン回帰モデルを当てはめて、子宮内胎児発育曲線を作成した。この回帰モデルを各パーセンタイル(10,50,90)ごとに当てはめた。また、性と初・経産によってサブグループ化し、同様の解析を行った。

結果

データ抽出の外れ値検出：データベースの頭位単

胎経膈分娩出生例 34867 例から、児奇形、母体側因子から症例 13071 例を除外し、在胎週数別の出生体重のはずれ値を示す 53 例を除外し、21743 例を解析対象とした。

スプライン関数を用いた在胎週数別基準値の推定と小川らとの比較：本研究と小川らの各研究の頭位単胎自然分娩出生例における男児・初産、男児・経産、女児・初産、女児・経産の割合に大きな差は認められなかった。

本研究と小川のデータを比較すると 37 週前後までは本研究の児体重の方が体重が大きい傾向にあったが、それ以降、その差は逆転し、小川らの過去の児体重が大きいとの結果であった。

考察

在胎週数別胎児体重発育基準値の作成には死産や母体合併症の症例を含む population based なものと正常症例を選別して作成する“biological”なものと 2 つある。本研究では、biological な在胎週数別体重基準値の推定をおこなった。

22 週からの超早産例の分析が必要であるが男女・初経産別の 10,90 パーセンタイルを算出できる週数は 32 週以降であり、それ以前の在胎週での分別基準値作成は出来なかった。

在胎週数別発育体重基準値の推定より柔軟な方法であるスプライン回帰モデルを用いた。

32 週以降に 50 パーセンタイル体重を、小川らと比較したところ、37 週前後までは本研究の児体重が大きい傾向にあり、逆に満期の 37 週以降その差は縮まり、逆に体重が少なくなった。これは、37 週以前の症例について、本研究で厳しく選別(胎児発達障害の要因がないと予測される症例)した事が原因である。37 週以降に児体重は確実に低下していた。10 パーセンタイルと 90 パーセンタイルの児体重の範囲は、以前は 37 週以降で広がり

を持っていたが、本研究では、その範囲が縮小していた。これは、妊婦の栄養状況が以前に比べ画一化して、しかも栄養摂取量が一定の以前に比べ少量化していることを示唆するものである可能性が危惧される。体重増加抑制を中心とした画一化された栄養指導が広く行われ、結果として比較的少ない平均的体重児が出生している傾向があると言えるのではないかと想定される。この結論を導き出すにはなお多くの症例を必要とされる。

早産例に関して、以前の研究対象には母体合併症や死産が含まれていたが、本研究では積極的に除外し、biological な胎児発達阻害要因のないと予測される症例の出生体重を反映した結果が得られたと思われる。従来のもとは全く異なるものであり、本研究で推定した biological な在胎週数別の正常な胎児発育体重基準値である。それだけに周産期臨床で、早期に胎児発育が正常か否かの判断および発育遅延を診断し、早期に対応を講ずる上で、良きツールになるものと考ええる。

C. 研究発表

論文発表

- 1) Fukuoka H, Tsukamoto H. Maternal nutrition including fetal imprinting for future health and disease. *J Korean Nutr* 2006; 34(Suppl 1):19-20.
- 2) Tsukamoto H, Fukuoka H, Inoue K, Koyasu M, Nagai Y, Takimoto H. Restricting weight gain during pregnancy in Japan: A controversial factor in reducing perinatal complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Boil* 2006;doi:10.1016/j.ejogrb.2006.07.031.
- 3) Takimoto H, Sugiyama T, Fukuoka H, Kato N, Yoshiike N. Maternal weight gain ranges for optimal fetal growth in Japanese women. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 92:272-278
- 4) Hayashi F, Takimoto H, Yoshita K, Yoshiike N. Perceived body size and desire for thinness of young Japanese women: a population-based survey. *Br J Nutr* 2006;96:1154-62.
- 5) Takimoto H, Tamura T. Increasing trend of spina bifida and decreasing birth weight in relation to declining body-mass index of young women in Japan. *Med Hypoth* 2006;67:1023-1026.
- 6) Mito N, Takimoto H, Umegaki K, et al. Folate intakes and folate biomarker profiles of pregnant Japanese women in the first trimester. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:83-90.
- 7) 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* 31(4): 314 - 322, 2005.
- 8) Gluckman P, Seng CY, Fukuoka H, Beedle AS, MA Hanson. Low Birthweight and subsequent obesity in Japan. *Lancet* 2007; 369; 1091-2.
- 9) Ishizaki Y, Fukuoka H, Ishizaki T, Kino M, Higashino H, Ueda N, Fujii Y, Kobayashi Y. Measurement of inferior vena cava diameter for evaluation of venous return in subjects on the 10th day of bed rest experiment. *J Appl Physiol* 96(6): 2179-2186, 2004.
- 10) Kubo K, Akima H, Ushiyama J, Tabata I, Fukuoka H, Kanehisa H, Fukunaga T. Effects of 20 days of bed rest on the viscoelastic properties of tendon structures in lower limb muscles. *Brit J Sport Med* 38(8): 324-330, 2004.
- 11) Kubo K, Akima H, Ushiyama J, Tabata I, Fukuoka H, Kanehisa H, Fukunaga T. Effects of resistance training during bed rest on the viscoelastic properties of tendon structures in the lower limb. *Sci J Med Sci Sports* 14: 296-302, 2004.

- 12) Lshizaki Y, Fukuoka H, Ishizaki T, Tanaka H, Ishitobi H. The implementation of game in a 20-day head down tilting bed rest experiment upon mood status and neurotic levels of rest subjects. *Acta Astronautica* 55: 945–952, 2004.
- 13) Ishizaki Y, Fukuoka H, Ishizaki T, tanaka H, Effects of group interaction produced by the implementation of game in a 20-day head-down tilting bed rest on mood status and neurotic levels of young subjects. The 11th Congress of the Asian College of Psychosomatic Medicine Culture and Psychosomatic Medicine.
- 14) Kim CS, Park DH, Lee DS, Cho GR, Kin HS, Park JS, Jung TE, Fukuoka H, Igawa S. Evaluation of Osteopenia Induced by 2-Week Tail Suspension in Rats. *Journal of the Human-Environmental System* 8 (1) : 25–31, 2005.
- 15) Kim CS, Park DH, Fukioka H. Observation of bone metabolic turnover in the rats after prolonged swimming training. *Contemporary Issues in the Pacific Rim* 1(2): 75–82, 2006.
- 16) Ogawa T, Furochi H, Mameoka M, Hirasaka K, Onishi Y, Suzue N, Oarada , Akamatsu M, Akima H, Fukunaga T, Kishi K, Yasui N, Ishidoh K, Fukuoka H, Nikawa T. Ubiquitin ligase gene expression in healthy volunteers with 20-day bedrest. human muscle ubiquitin ligase expression. *Muscle & Nerve* (accepted on Jul 25, 2006.)
- 17) Ishizaki Y, Fukuoka H, Tanaka H, Taniuchi S, Kaneko K. Does a 16-day bed-rest cause a deterioration of executive function?. *J Appl Physiol* (In press)
- 18) Yoshitake Y, Shinohara M, Kouzaki M, Fukuoka H, Fukunaga T. Modulation of muscle activity and force fluctuations in the plantarflexors after bed rest depends on the knee position. *J Apple Physiol* (In press).
- 19) Kouzaki M, Masani K, Akima H, Shirasawa H, Fukuoka H, Kanehisa H, Fukunaga T. Effects of 20-day bed rest with and without strength training on postural sway during quiet standing. *J. Appl Physiol.* 2007, 189 ; 279-292.
- 20) Akima H, Kinugasa R, Kanehisa H, Fukuoka H, Fukunaga T. Neuromuscular adaptations and coactivation patterns after bed rest in human calf. *J. Appl Physiol* (accepted on December 21, 2006)
- 21) Akima H, Ushiyama J, Kubo J, Fukuoka H, Kanehisa H, Fukunaga T. Effect of unloading on muscle volume with and without resistance training. *Acta Astronautica* 60: 2007; 728-736.
- 22) Akima H, Ushiyama J, Kubo J, Fukuoka H, Kanehisa H, Fukunaga T. Effect of unloading on muscle volume with and without resistance training. *Acta Astronautica* 60: 728-736, 2007.
- 1) 福岡秀興, 赤松幹樹 : 10 代の過度のダイエットに警告を. *母性衛生* 45 (1) : 3–8, 2004.
- 2) 福岡秀興 : C a 代謝からみた妊娠中の C a 所要量. *日本医事新報* 4183, (85) : 2004.
- 3) 福岡秀興, 塚本浩子 : 更年期の血管運動神経障害様症状は如何に治療すべきか?. *産婦人科の世界* 56 (9) : 103–105, 2004.
- 4) 福岡秀興, 向井伸治, 春名めぐみ : 授乳期の特殊な骨 C a 代謝を考える. *周産期医学* 24 (9) : 1425–1429.
- 5) 塚本浩子, 福岡秀興 : 骨粗鬆症予防の視点からみた月経と骨代謝動態. *内分泌・糖尿病科* 19 (4) : 435–441, 2004.

- 6) 福岡秀興, 井上かず子: 葉酸に関する知識の拡大強化の重要性. 産婦人科の世界 56 (11) : 105-107, 2004.
- 7) 福岡秀興: 妊産婦・授乳婦・乳児. 臨床栄養 106 (2) : 207-210, 2005.
- 8) 福岡秀興: 治療の模索が続いているPM Sへの新しい提案. 産婦人科の世界 57 (3) : 75-76, 2005.
- 9) 福岡秀興: 思春期ダイエットの落とし穴 - 生殖内分泌からみた思春期栄養 -. 三重医報 533 : 21-25, 2005.
- 10) 福岡秀興, 塚本浩子, 春名めぐみ: 胎児期の低栄養と成人病発症リスク - 小さく生んで大きく育てる危険性 -. Clinical Ob-Gyne 19 (1) : 8-11, 2005.
- 11) 福岡秀興: 特殊な授乳期のCa骨代謝. 産婦人科の世界 57 (5) : 85-87, 2005.
- 12) 福岡秀興: 月経周期に伴う不安感情・けいれん・テンカンの発症メカニズム. 産婦人科の世界 57 (7) : 79-81, 2005.
- 13) 子安美恵子, 春名めぐみ, 松崎政代, 村嶋幸代, 福岡秀興, 塚本浩子, 吉原一: BMI別にみた妊娠中および産褥1ヶ月の母体体重の変化. 母性衛生 46 (2) : 325-332, 2005.
- 14) 福岡秀興: 「成人病胎児期発症説」を考える. 産婦人科の世界 57 (9) : 101-103, 2005.
- 15) 福岡秀興: 妊娠中の体重管理 - 母体体重増加と児の予後についての話題 -. ホルモンと臨床 53 (10) : 103-111, 2005.
- 16) 福岡秀興: 成人病胎児期発症説を考える - 成人病発症の素因が胎児期に形成される機序 -. 産婦人科の世界 157 (11) : 107-108, 2005.
- 17) 福岡秀興, 塚本浩子, 山崎晋一郎: 成人病胎児期発症説からみた周産期管理. 周産期医学 35 : 78-83, 2005.
- 18) 福岡秀興, 大塚律子, 高田麻衣: 胎児・新生児期のホルモン異常が生活習慣病につながるか?. 周産期医学 35 (12) : 1691-1694, 2005.
- 19) 福岡秀興: 妊婦栄養に関する最近の話題 - 成人病予防は胎児期から -. 東京産婦人科医会誌. 38 : 99-103, 2005.
- 20) 福岡秀興, 下村達郎, 塚本浩子, 向井伸治, 永井泰: 胎児期の栄養管理と生活習慣(成人)病. 臨床婦人科産科 60 (3) : 295-301, 2005.
- 21) 福岡秀興: 生活習慣病胎児期発症説. Medico. 36 (7) : 31-35, 2005.
- 22) 福岡秀興: いわゆる成人病胎児期発症説(Barker)説とは. 小児科臨床. 59 (6) : 139-143, 2006.
- 23) 福岡秀興: バーカー説からみた体重管理. 月刊母子保健 563 : p2-3, 2006.
- 24) 福岡秀興: 胎児期からの生活習慣病(成人病)予防. からだの科学. 249 : 24-28, 2006.
- 25) 福岡秀興: 成人病は胎児期に由来する - 成人病胎児期発症説. 第19回小児成長障害研究会「Growth and Obesity」シンポジウム記録集. November 12, 2005.
- 26) 福岡秀興, 滝本秀美, 吉池信男: 胎児低栄養と成人病(生活習慣病)の発症. 産婦人科の実際 55 (7) : 1131-1137, 2006.
- 27) 福岡秀興: 現代の妊産婦の栄養問題 - 「妊産婦のための食生活指針」策定の意義と背景. 臨床栄養 109 (2) : 150-153, 2006.
- 28) 瀧本秀美, 草間かおる, 吉池信男, 福岡秀興: 単胎正期産児の出生体重に影響する因子. 産婦人科の実際 55 (8) : 1277-1284, 2006.
- 29) 福岡秀興: 成人病胎児期発症説を理解し、早急に対策を講じるべき. Medical Tribune 39 (46) : 80-81, 2006.
- 30) 福岡秀興, 向井伸治: 妊娠期と授乳期の骨代謝 - Ca とビタミンDの意義 -. 周産期医学 36 (11) : 1349-1354, 2006.
- 31) 福岡秀興: いわゆる成人病胎児期発症説(起源)説(Barker説)とは. 日本医師会雑誌 135 (9) : 2008-2011, 2006.

- 32) 福岡秀興. 生活習慣病の素因は胎児期に作られる. 地域保健 37 (12) : 18-27, 2006.
- 33) 福岡秀興. 成人病 (生活習慣病) 胎児期発症説 (起源) 説と栄養学の新たな展開. ILSI JAPAN 88 : 46-50, 2006.
- 34) 福岡秀興, 向井伸二. 妊産婦の栄養アセスメント (ミネラル). 栄養評価と治療 24 (1) : 47-50, 2007.
- 35) 福岡秀興. 生活習慣病 (成人病) 胎児期発症説からみた成人病の急激な増加. 骨粗鬆症と代謝性骨疾患 Medical Practice 27 (3) : 558-560, 2007.
- 36) 福岡秀興. 母乳に発生した諸問題 妊婦の低栄養と母乳哺育. 産婦人科の実際 56 (3), 2007.

[共著]

- 1) 福岡秀興: 思春期やせ症の診断と治療ガイド. 渡辺久子, 徳村光昭 編集. 文光堂 (東京) : 2005.
- 2) 福岡秀興: 厚生労働省 策定 日本人の食事摂取基準 (2005 年度版). 第一出版 (東京) : 2005.
- 3) 福岡秀興: 管理栄養士 全科のまとめ. 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 監修. 南山堂 (東京) : 2006.
- 4) 福岡秀興: NHK スペシャル それでも「好きなものだけ」食べさせますか? 第6章「成人病胎児期発症説」からやせと肥満を考える. NHK 出版 (東京) 2007.
- 5) 福岡秀興. 佐藤和雄監修. 成人病胎児期発症起源説からみた早産児の予後. 早産 最新の知見と取り扱い. MEDICAL VIEW 社. (東京) 2007.

2. 学会発表

- 1) 瀧本秀美: 妊娠期の低栄養の現状と改善への

提言. 第 58 回日本産科婦人科学会学術総会シンポジウム (横浜) , 2006.4

- 2) 瀧本秀美: B 群ビタミンと妊娠転帰への影響. 第 46 回日本先天異常学会学術集会シンポジウム「微量栄養素と先天異常」 (山形) , 2006.6.

D. 知的主有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

低出生体重児の現況調査及びその背景調査

分担研究者 瀧本 秀美 :

国立保健医療科学院生涯保健部
母子保健室長

研究要旨: 1) 1980, 1990, 2000 年の乳幼児発育調査データの再解析から、低出生体重児の増加要因として最も影響の大きい因子は早産と多胎の増加であることが明らかとなった。しかし、正期産単胎児においても出生体重の低下と低出生体重児の増加傾向が見られた。この増加傾向は、1990 年以降に特に顕著であった。2) 日本産科婦人科学会が作成している 2001~04 年の周産期データベースの中から単胎正期産児 53,447 例について再解析を行った。母親の妊娠前の体重が 47.0kg 未満の場合、基準の群と比べ低出生体重児の出産リスクは 2.21 倍 (95%信頼区間: 2.00-2.43) と有意に高かった ($p < 0.01$)。また、妊娠前の体重とは独立に、妊娠中の体重増加量が 7.7kg 未満の場合では基準の群と比べ低出生体重児の出産リスクは 2.09 倍 (95%信頼区間: 1.90-2.30) と有意に高かった ($p < 0.01$)。また、母親の喫煙はリスクを有意に上昇させていた。3) Canadian Perinatal Health Report (2003) に報告されているカナダの出生に関する状況とわが国の比較を行った。カナダでは、全出生に占める早産児の割合がわが国に比べ高い (2000 年: 7.6% 対 5.4%) にもかかわらず、低出生体重児割合は過去 20 年間でほぼ 6% 前後と一定であった (2003 年 6.7%)。これに対しわが国では 1980 年の 5.2% から 2003 年には 9.1% へと増加していた

A. 研究目的

わが国では、近年低出生体重児の増加と平均出生体重の低下傾向が認められる。そこで、厚生労働省が 10 年ごとに実施している乳幼児発育調査データと、日本産科婦人科学会が作成している周産期データベースから、近年低出生体重児の増加と平均出生体重の低下要因について分析を行った。

B. 研究方法

1) 1980, 1990, 2000 年の乳幼児発育調査データの再解析を行った。

2) 日本産科婦人科学会が作成している 2001~04 年の周産期データベースの中から単胎正期産児 53,447 例について再解析を行った。

3) Canadian Perinatal Health Report (2003) に報告されているカナダの出生に関する状況とわが国の比較を行った。

C. 研究結果

1) 表 1 に対象母児の状況を示した。1980 年から 2000 年にかけて、低出生体重児割合の有意

な増加と平均出生体重の低下が認められた。

表 2 に、低出生体重児に占める、単胎・多胎別の早産児割合を示した。多胎児における早産児の割合は有意に増加傾向にあったが、単胎児では 1990 年と 2000 年でほとんど差が見られなかった。低出生体重児の多くが正期産単胎児であることが示された。

表 3 に、単胎児における男女別・在胎週数 (36~41 週) 別平均出生時体重を示した。1980 年と 1990 年では大きな差は見られないが、2000 年調査では男女とも 38~41 週で平均出生体重が有意に低い結果であった。

表 4 に男女別・在胎週数別低出生体重児割合を示した。男女とも、40 週未満で低出生体重児割合の増加傾向が見られた。

多変量ロジスティック解析にて母体年齢・身長・出産順位・妊娠期間で調整をした上で、単胎正期産児における低出生体重児出産のオッズ比を算出した。喫煙は有意なリスク因子として抽出されたが (オッズ比 1.88, 95%信頼区間 1.49-2.38, $p < 0.01$)、なお 2000 年の時点で 1990 年に比べ軽度のリスク増加 (オッズ比 1.03, 95%信頼区間

度のリスク増加（オッズ比 1.03, 95%信頼区間 1.01-1.04, $p<0.01$ ）が認められた。

2) 表 5 に母児の概要を示した。平均出生体重の低下傾向と低出生体重児割合の増加傾向が認められた。また、表 6 に在胎週数別の男女別平均出生体重を示した。図 1~3 には、母親の初・経産別、体外受精による妊娠の有無別、妊娠中の喫煙の有無別の低出生体重児の割合の年次推移を示した。初・経産の別なく、低出生体重児の割合の上昇が見られた。体外受精の有無と低出生体重児出産との関連は認められなかった。喫煙者での低出生体重児割合の増加は見られなかったが、非喫煙者では年々増加していた。

表 7 に、低出生体重児出産に関連する因子について多変量ロジスティック解析を行った結果を示した。母親の出産時の年齢は 5 歳ごとに区分し、25~29 歳の群を基準とした。母親の妊娠前の体重は 25 パーセントイルごとに 4 区分し、50~75 パーセントイルを基準とした。妊娠中の体重増加量についても同様に 4 区分し、50~75 パーセントイルを基準とした。

母親の妊娠前の体重が 47.0kg 未満の場合、基準の群と比べ低出生体重児の出産リスクは 2.21 倍（95%信頼区間：2.00-2.43）と有意に高かった（ $p<0.01$ ）。また、妊娠前の体重とは独立に、妊娠中の体重増加量が 7.7kg 未満の場合では基準の群と比べ低出生体重児の出産リスクは 2.09 倍（95%信頼区間：1.90-2.30）と有意に高かった（ $p<0.01$ ）。また、母親の喫煙はリスクを有意に上昇させていた。これらの因子を調整した解析において、調査年 1 年あたり 1.06 倍（95%信頼区間：1.02-1.11）の軽度の増加傾向が認められた。

図 4 に低出生体重児と正常体重児における帝王切開分娩割合の年次推移を示した。総ての年次において、低出生体重児では正常体重児に比べ帝王切開分娩にて出生する割合が有意に高かった（ $p<0.01$ ）。

3) カナダでは、1991 年における全出生に占める早産児の割合が 6.6%から 2000 年には 7.6%へと増加傾向にあった。同時期に、わが国では 1990 年の 4.5%から 2000 年には 5.4%、2005 年には 5.7%であった。一方、カナダにおける低出生体重児割合は過去 20 年間でほぼ 6%前後と一定であっ

た（2003 年 6.7%）。わが国では 1980 年の 5.2%から 2003 年には 9.1%へと増加している。

カナダにおいて早産児割合が増加した背景として、高齢出産が増加し不妊治療が普及したことが挙げられている。にもかかわらず、低出生体重児割合が著しく増加していない理由として、妊娠中の喫煙割合の低下、母親の体格の向上、十代妊娠の減少が指摘されていた。

D. 考察

乳幼児発育調査ならびに日産婦周産期データベースの解析から、妊娠中の母親の喫煙が単胎正期産における低出生体重児出産に影響していることが明らかとなった。日産婦周産期データベースの解析では、母親の出産時の年齢・妊娠前の体重・妊娠中の体重増加量で調整してもなお、低出生体重児の増加傾向が認められた。

カナダとわが国との比較では、カナダで早産率が増加傾向にあり、わが国よりも高い割合であるにもかかわらず、低出生体重児割合の増加が認められなかった。

以上のことから、従来認識されてきた母親の年齢・初産の増加・喫煙率の上昇・不妊治療の増加だけでは近年のわが国における低出生体重児割合の増加は説明できないことが明らかとなった。

E. 結論

わが国の妊婦健康管理では、低出生体重児の予防と言う観点よりも分娩時の障害の予防に重点がおかれてきた。しかし、出生時体重が低いものほど帝王切開率が高いことが明らかのように、胎児発育の抑制は分娩障害の予防に役立たないことが示唆された。

わが国では妊娠可能年齢の女性における「やせ」が増加傾向にあり、妊娠前からの低栄養状態が危惧される。このことが、近年の低出生体重児増加に寄与していることが考えられ、学校教育における適正体重・バランスのより食生活に関する情報提供が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takimoto H, Sugiyama T, Fukuoka H, Kato N, Yoshiike N. Maternal weight gain ranges for optimal fetal growth in Japanese women. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 92:272-278

2) Hayashi F, Takimoto H, Yoshita K, Yoshiike N. Perceived body size and desire for thinness of young Japanese women: a population-based survey. *Br J Nutr* 2006;96:1154-62.

3) Takimoto H, Tamura T. Increasing trend of spina bifida and decreasing birth weight in relation to declining body-mass index of young women in Japan. *Med Hypoth* 2006;67:1023-1026.

4) Tsukamoto H, Fukuoka H, Inoue K, Koyasu M, Nagai Y, Takimoto H. Restricting weight gain during pregnancy in Japan: A controversial factor in reducing perinatal complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;doi:10.1016/j.ejogrb.2006.07.031.

5) Mito N, Takimoto H, Umegaki K, et al. Folate intakes and folate biomarker profiles of pregnant Japanese women in the first trimester. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:83-90.

2. 学会発表

1) 瀧本秀美：妊娠期の低栄養の現状と改善への提言。第58回日本産科婦人科学会学術総会シンポジウム（横浜）、2006.4

2) 瀧本秀美：B群ビタミンと妊娠転帰への影響。第46回日本先天異常学会学術集会シンポジウム「微量栄養素と先天異常」（山形）、2006.6.

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表1. 1980～2000年の乳幼児発育調査における母児の状況

Year	1980	1990	2000
n	19,597	12,459	9,961
Mothers			
Age at delivery (year)	N/A	28.6 ± 4.2	29.0 ± 4.4
Over 34 years old (%)	N/A	8.6	10.5
Teen age (%)	N/A	1.0	1.5
Height (cm)	154.8 ± 5.1	156.7 ± 5.0	157.8 ± 5.3
Pre-pregnancy weight (kg)	N/A	N/A	51.8 ± 7.7
Pre-pregnancy BMI	N/A	N/A	20.8 ± 2.9
Primiparous (%)	41.6	42.0	47.5
Multiple pregnancy (%)	1.2	1.3	2.0
Smoking (%)	N/A	5.6	10.0
Drinking (%)	N/A	N/A	1.4
Children			
Gestational age at delivery (weeks)	39.6 ± 1.5	39.2 ± 1.6	39.0 ± 1.7
Birth weight (g)	3,194 ± 424	3,142 ± 427	3,053 ± 426
Height at birth (cm)	49.7 ± 2.1	49.5 ± 2.2	49.1 ± 2.4
Low-birth weight infants (%)	4.2	5.3	7.6
Preterm birth (< 37 weeks)(%)	2.6	3.7	5.1

表2.低出生体重児に占める、単胎・多胎別の早産児割合

	1980		1990		2000	
	人数	%	人数	%	人数	%
単胎	216/721	30.0	225/577	39.0	232/613	37.8
多胎	18/103	17.5	33/85	38.%	84/141	59.6

表3. 男女別・在胎週數別平均出生時體重(單胎兒)(g)

週數(W)	1980	1990	2000	p
男児				
36	2750±389	2720±402	2676±352	
37	2937±407	2971±378	2849±360	**
38	3138±395	3095±369	3022±357	**
39	3220±378	3194±359	3159±342	**
40	3314±388	3321±377	3247±350	**
41	3369±404	3371±380	3301±354	**
女児				
36	2649±367	2610±378	2605±328	
37	2855±380	2852±340	2798±349	
38	3015±358	2992±344	2929±324	**
39	3133±357	3120±358	3036±331	**
40	3208±379	3218±366	3149±342	**
41	3267±391	3293±365	3202±358	**

** : p<0.01

表4. 男女別・在胎週數別低出生體重児割合 (%)

分娩週數	1980	1990	2000
男児			
36	24.1	25.2	27.5
37	12.0	9.0	14.4
38	3.7	4.4	5.3
39	2.0	1.6	2.3
40	1.5	1.4	1.0
41	1.2	0.4	0.8
女児			
36	32.8	32.9	38.2
37	15.5	12.6	15.1
38	6.1	6.9	8.2
39	2.5	2.6	4.7
40	2.1	1.8	1.5
41	1.2	0.8	2.5

表5. 周産期データベース単胎正期産児における母児の状況

	2001	2002	2003	2004
n	21,839	20,497	7,975	3,178
Mothers				
Age at delivery (year)	29.8±4.8	30.1±4.9	30.5±4.9	31.5±4.9
Over 34 years old (%)	16.2	17.4	21.0	28.1
Teen age (%)	1.7	1.7	1.4	1.1
Pre-pregnancy weight (kg)	52.2±8.1	52.2±8.2	52.2±8.3	52.7±8.9
Weight gain (kg)	9.9±4.2	9.9±4.3	9.8±4.5	9.6±4.3
Primiparous (%)	49.1	50.5	52.5	57.8
Cesarean section (%)	11.1	11.7	11.7	23.6
IVF conception (%)	0.8	1.2	1.8	3.4
Smoking (%)	6.0%	6.0%	3.1%	4.2%
Children				
Gestational age at delivery (weeks)	39.1±1.2	39.1±1.2	39.1±1.2	39.0±1.2
Birth weight (g)	3044±382	3033±378	3036±385	3012±394
Low-birth weight infants (%)	6.6%	7.1%	7.4%	8.3%

表6. 在胎週数別の男女別平均出生体重

	2001	2002	2003	2004
男児				
37	2720±366	2726±350	2683±383	2657±347
38	2863±334	2844±346	2847±346	2822±335
39	2997±336	2994±339	3005±357	2997±352
40	3110±348	3094±334	3103±343	3108±349
41	3199±355	3183±352	3205±358	3173±358
女児				
37	2795±379	2789±354	2799±344	2763±404
38	2964±344	2960±353	2951±350	2936±357
39	3110±345	3098±345	3102±346	3083±358
40	3211±358	3201±368	3203±349	3207±344
41	3328±370	3290±349	3283±371	3281±398

表7.低出生体重児出産に対する多変量ロジスティック解析結果*

	2001	2002	2003	2004
n	21,839	20,497	7,975	3,178
Mothers				
Age at delivery (year)	29.8±4.8	30.1±4.9	30.5±4.9	31.5±4.9
Over 34 years old (%)	16.20	17.40	21.00	28.10
Teen age (%)	1.70	1.70	1.40	1.10
Pre-pregnancy weight (kg)	52.2±8.1	52.2±8.2	52.2±8.3	52.7±8.9
Weight gain (kg)	9.9±4.2	9.9±4.3	9.8±4.5	9.6±4.3
Primiparous (%)	49.10	50.50	52.50	57.80
Cesarean section (%)	11.10	11.70	11.70	23.60
IVF conception (%)	0.80	1.20	1.80	3.40
Smoking (%)	6.00	6.00	3.10	4.20
Children				
Gestational age at delivery (weeks)	39.1±1.2	39.1±1.2	39.1±1.2	39.0±1.2
Birth weight (g)	3044±382	3033±378	3036±385	3012±394
Low-birth weight infants (%)	6.60	7.10	7.40	8.30

†OR:オッズ比、‡95%CI:95%信頼区間

*在胎週数・児の性別・初経産別にて調整済み

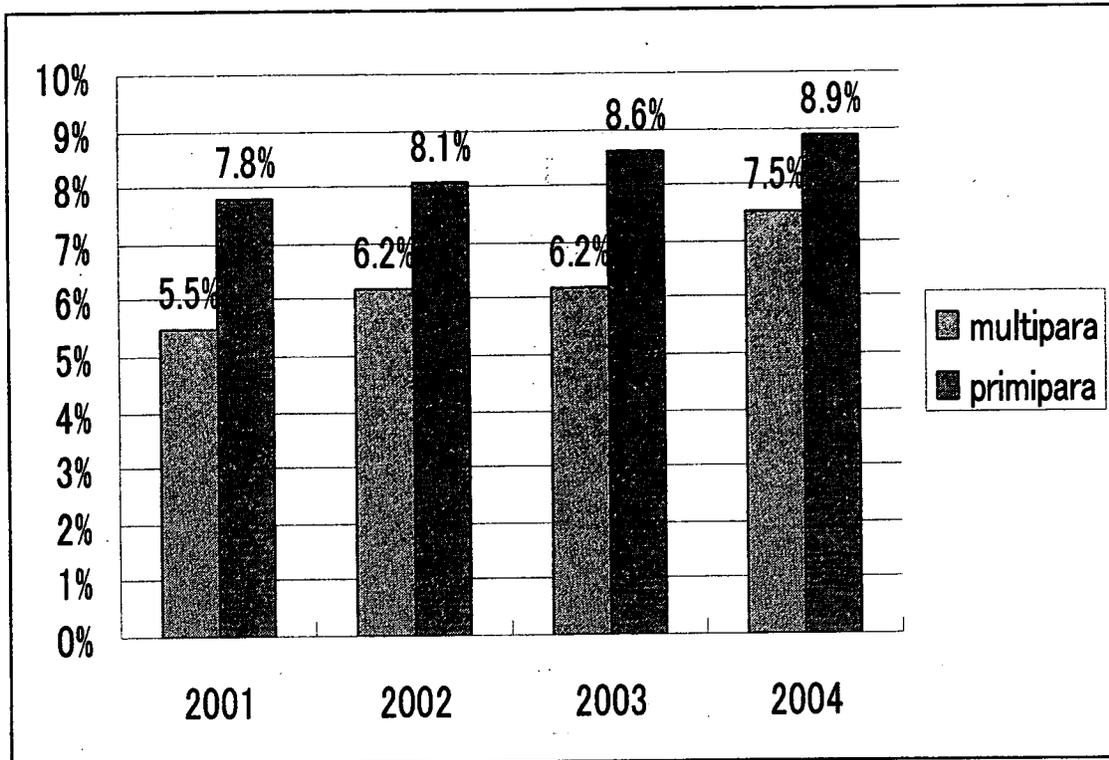


図1. 初経産別の低出生体重児割合の年次推移

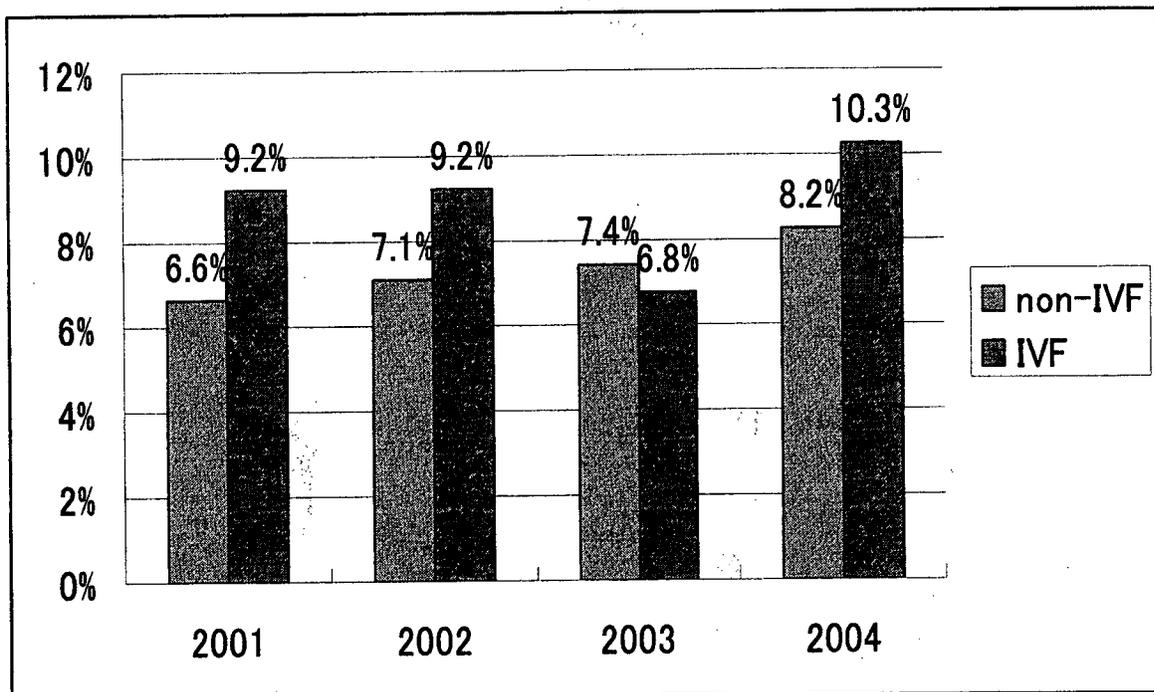


図2. 体外受精の有無別に見た低出生体重児割合の年次推移

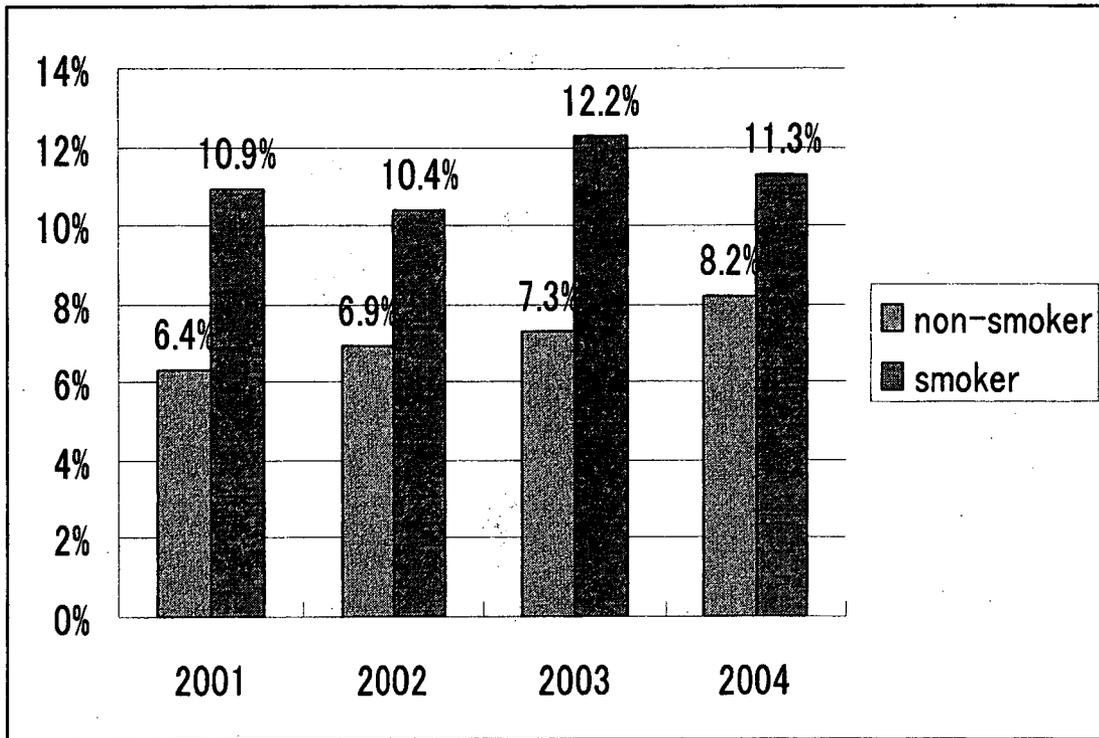


図3. 母親の喫煙の有無別に見た低出生体重児割合の年次推移

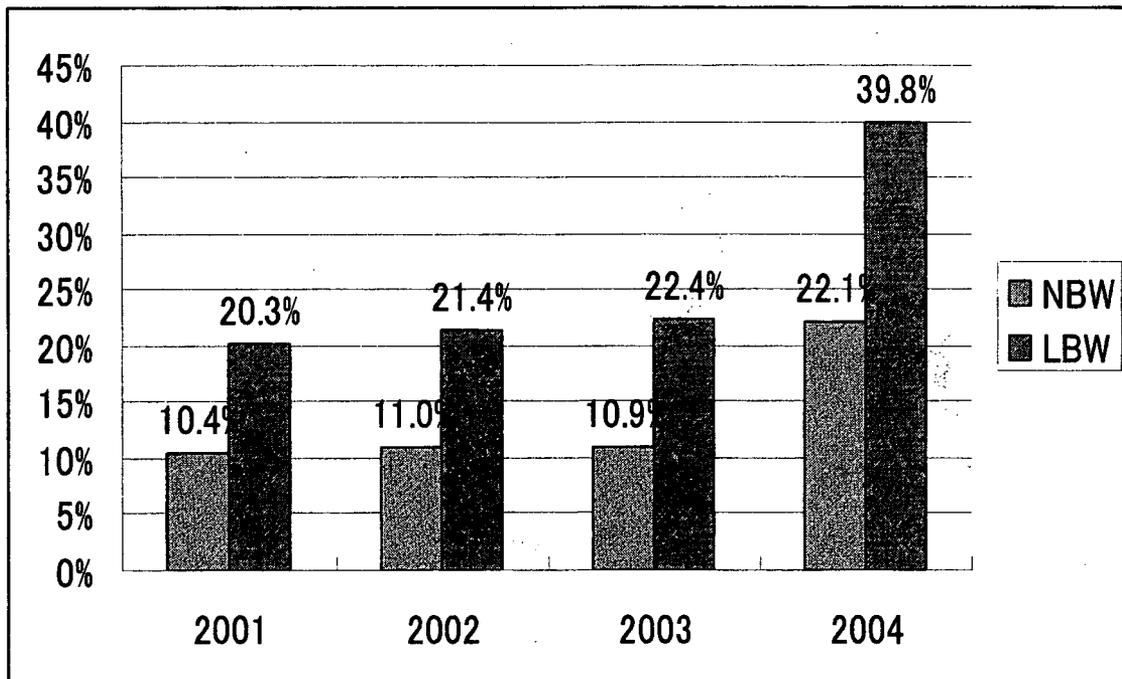


図4. 低出生体重児と正常体重児における帝王切開分娩割合の年次推移