

分担研究報告書

新しい biological な胎週数別胎児発育体重基準値策定の試み及び従前との比較検討

主任研究者 福岡 秀興 : 東京大学大学院医学系研究科発達医科学

分担研究者 伊藤陽一、大橋靖雄 : 東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学科専攻
生物統計学

研究協力者 吉田 晃浩 : 東京大学大学院医学系研究科・健康科学・看護学科専攻
生物統計学

研究要旨 : 出生体重はこの 30 年来減少傾向にある。出生体重の低下は、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。その為に胎児発育状況を正確に把握し、発育が抑制されているか否かを判断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な課題である。そこで現在の胎児発育標準値を多数の症例を基に作成した。併せ、以前の発育基準値との比較を行って、その間の変化を比較検討した。その策定には、死産や母体合併症を全て含む population based なものと、胎児発育が抑制されていない集団を対象とする biological なものの 2 種類がある。従来は、population based なものであるが、我々は周産期管理を行う上で重要なツールになると考え、biological な基準値を検討した。これは従来の発育基準値とは異なったものとなっている。本研究は、日本産婦人科学会・周産期委員会のデータより、母体が胎児発達を抑制する要因を持っていないと想定される単胎症例のみを対象として、在胎週数別に出生時体重基準値の推定を行い、スプライン関数式による発育基準曲線の作成を試みた。全国 116 施設の 2000 年—2002 年の 2 年間の出生児 51650 例で、重症悪阻、臍帯異常、奇形のない症例で、母体が飲酒、喫煙習慣がなく、妊娠合併症のない、妊娠 22~42 週の頭位単胎経膈分娩例 21896 症例を抽出した。在胎週数で、体重が 25%点から 3 四分偏差小さい数値以上、75%点から 3 四分偏差大きい数値以下の児 21743 例を、更に性別、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 パーセントイルと 90 パーセントイルの範囲が縮小して均一化していた。新たに biological データでみた 37 週以降の児体重自体が減少し、均一化している事を示唆する奇異な結果を得た。もしこれが真実ならば、短時間で日本の出生児の体格構造の変容が生じている可能性が示唆される。今後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がある。

緒言

日本の出生体重はこの 30 年間、満期産と早産共に減少している事が想定される。平均出生体重は、女児 3000g 以下となり、男児も 3000g 以下になろうとしている。低出生体重児の頻度も増加し、母親の年齢を 5 歳毎に分けた平均出生体重も

減少している。あるべき出生体重の低下は胎内の栄養環境の低下により生ずる。成人病胎児期発症説から今後の成人病(生活習慣病)多発が危惧される。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る事が改めて確認されつつあ

る。診断には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ごと、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。1963 年 Lubchenco らによるコロラド州における基準値²⁾、1975 年 Williams によるカリフォルニア州の基準値³⁾、1976 年 Brenner らによるオハイオ州の基準値⁴⁾、1993 年 Ott によるミズーリ州の基準値⁵⁾、2006 年 Elliott らによるアメリカ海軍での基準値⁶⁾ など様々な基準値が作られてきた。この様に、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⁾

60 年代から日本でも独自の基準値が作られ始め、1964 年に 船川⁸⁾によって東京の 4314 症例を基に作られた。しかし、早産症例数が少なく、全国の状態を必ずしも反映していない可能性が指摘されていた。1978 年、仁志田ら⁹⁾によって全国の 1184 症例を基に作られた。同じく症例数が少ないという問題点があった。1982 年、佐藤ら¹⁰⁾によって宮城県の 22967 症例を基に新たな基準値が作られた。ところがこれらは 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い。そこで、1984 年、仁志田ら¹¹⁾は全国 37 施設の 5608 症例を基に、在胎 24 週以降で、男女差、初産経産差などを区別して成長基準値を作成した。

その後、世界保健機関(WHO)の疾病統計分類 第 10 回改訂 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10:ICD-10)で、妊娠周数毎に標準的な大きさの児 (appropriate-for-gestational-age (AGA) infant) 体重は、10 パーセントイル～90 パ

ーセントイルと定義された。日本でも、1995 年に 1.5SD (Standard Deviation: 標準偏差) からパーセントイル表示に変更¹³⁾ になった。さらに、ICD-10 改訂後の 1994 年に篠塚ら¹⁴⁾によって、東京都母子保健サービスセンターの背景情報の多い産科データ 69666 症例を基に基準発育曲線が作られた。しかし、24 週未満では死産児の体重も含まれていた。更に、24 週未満の基準値も必要となり、1998 年、小川ら¹⁾によって全国の 1133 症例をもとに新たな基準値が作成された。

平均出生体重は、昭和 50 年約 3200g、平成 16 年約 3000g と徐々に減少しており¹⁵⁾、当時のデータを現在の臨床には応用できない。大きな生活習慣の変化や医療技術の発達などにより、今まで助からなかった早産児を助けられるような状況の変化などにより、在胎週数別体格基準値は定期的に改訂する事が必要であり¹⁶⁾、現時点での胎児発育曲線が必要である。

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 なものと、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 なものと 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は、篠塚の logistic 回帰モデル、小川らの 3 次の回帰モデルがある。これらと比較して、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と想定されるものとして、スプライン回帰モデルが存在する¹⁷⁾。そこで本研究は、日本産婦人科学会周産期委員会のデータを基に、より正確かつ柔軟に在胎週数と児体重の関係を表すと想定されるスプ

ライン関数を用いて、在胎週数別発育体重基準値および在胎週数と児体重の関係を表す曲線を求めた。10年前の小川の基準値と比較して、出生児体格の動向を検討した。

目的

今日本では、低出生体重児の増加や出生体重の低下により将来の成人病多発が危惧されている。そこでそれに対応した臨床応用の出来る、あるべき標準的な胎児発育曲線ツールの策定を目的とした。日本産婦人科学会・周産期委員会のデータを用い、母体が胎児の発育を阻害する要因を持っていないと推定される単胎症例を対象として、従来の population based なものに代わり“biological”な在胎週数別発育重基準値を推定し、スプライン関数によって平滑化した基準曲線を作成する。この標準値が胎児発育抑制の有無を判定する周産期管理に重要なツールになると想定される。

対象

基礎データは、日本産婦人科学会・周産期委員会に登録されている全国 116 施設の 2000 年 1 月—2002 年 12 月の全分娩児(生産および死産)の個票を集積したものである。なおこのデータは日産婦周産期委員会の許可を得たものである。データ置換はファイルメーカーPro が用いられ、各個票が各施設で直接入力される形式をとったものである。個人情報に関する部分を除いたデータが同機関小委員会に回収され、データベース化された。なお、全ての症例は、妊娠初期に超音波断層検査で児の頭臀長が計測されており、正確な在胎週数が得られている。本研究はこの 51650 症例のデータベースから、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

妊娠分娩歴の項目が記載されており、これらの項目を基に除外症例を選別した。

方法

(2-1) データ抽出とはずれ値処理

対象症例を、以下の条件で選別した。児は、生産で、臍帯異常、奇形のない妊娠 22~42 週の頭位単胎経膈分娩症例、母体は重症悪阻を経験せず、飲酒、喫煙習慣がなく、妊娠合併症のない症例を抽出した。在胎週数別に層別し、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。

(2-2) 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、各パーセンタイルの信頼限界は以下のように求めた¹⁸⁾。

$$r_i = n_i q - 1.96 \sqrt{n_i q (1 - q)}$$

$$s_i = 1 + n_i q + 1.96 \sqrt{n_i q (1 - q)}$$

i は在胎週数($i=22, 23, \dots, 42$)、 n_i は在胎週数 i における対象者数を表し、 r_i と s_i は在胎週数 i で 100 q パーセンタイルの下側および上側の 95%信頼限界に対応する順位を表す。具体的には、上記の式を用いて算出した r_i と s_i を四捨五入し、対応する順位を持つ対象者の値を各パーセンタイルにおける 95%信頼限界とする。たとえば、50 パーセンタイルを取り上げると、 $n=6$ から 10 までの r と s の値は

$(n, r, s) = (6, 0.60, 6.40) (7, 0.91, 7.09) (8, 1.23, 7.77) (9, 1.56, 8.44) (10, 1.90, 9.10)$

となる。従って、 r が1以上であり、 s が n を超えない、症例数が8以上の場合において在胎週数の50パーセンタイルの信頼限界を求めた。さらに、症例数が10名未満の在胎週数10パーセンタイルと90パーセンタイルおよびその信頼限界は求め得なかった。なお、50パーセンタイルと同様に、10及び90パーセンタイルに対する下側信頼限界の推定可能な症例数はそれぞれ、53以上、3以上であり、上側信頼限界を推定可能な症例数はそれぞれ、3以上、53以上であった。以上を性、初・経産ごとにサブグループ化して行った。

3. スプライン関数を用いたパーセンタイル平滑化

(3-1) スプライン関数

スプライン関数とは、多項式を何らかの連続条件を満たすように接続した区分的多項式であり、多項式の一つの自然な拡張である。スプライン関数のつなぎ目を節点と呼び、 $t_1, t_2, t_3, \dots, t_n (t_1 < t_2 < t_3 < \dots < t_n)$ で表す¹⁷⁾。 m 次の区分的多項式で、節点で $(m-1)$ 階導関数が連続なものを m 次のスプライン関数と呼び、滑らかな関数を表現する方法として広く用いられている。スプライン関数は、一般に、多項式よりも余分な振動の少ない近似関数を与えることができると考えられているが、それ以外に節点における関数の連続性を制御できるという特徴がある。この性質によって、不連続な関数や1次またはそれ以上の導関数が不連続である関数なども表現することができる。

k 個の節点 t_1, t_2, \dots, t_k をもつ m 次のスプライン関数 $S(x)$ は次式で表される。

$$S(x) = p_m(x) + \sum_{p=1}^k c_p (x-t_p)_+^m$$

$p_m(x)$ は m 次の多項式、 c_p はパラメータである。また、 $(x-t_p)_+^m$ は切断べき関数と呼ばれ、

$$(x-t_p)_+^m = \begin{cases} (x-t_p)^m, & \text{if } (x > t_p) \\ 0, & \text{if } (x \leq t_p) \end{cases}$$

である。

(3-2). 本研究で用いたスプライン回帰モデル

2節で求めた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する。本研究では2次のスプライン関数を解析に用いる。在胎週数を5つの区間にわけ、それぞれの区間の中では出生体重が在胎週数の2次式で表されると仮定してモデルのあてはめを行った。節点は26,30,34,38週とする。なお、スプライン回帰モデルは両端のデータの影響を受けてしまいやすいという特徴があるため、両端のカテゴリーで直線になるような2次の制限的スプラインを用いた。また、各在胎週数における症例数を重みとして用いた。

出生体重を予測するために以下の回帰モデルを考える。

$$Y_i = \alpha + \beta_1 Z_{i1} + \beta_2 Z_{i2} + \beta_3 Z_{i3} + \beta_4 Z_{i4}$$

i は在胎週数を表し ($i=22,23,\dots,42$)、 Y_i は i における出生体重を表す。 α は切片に関するパラメータ、 β は在胎週数に関するパラメータを表す。 Z は以下のように定める値である。

$$\begin{aligned} X_{i1} &= \text{在胎週数} \\ \text{if } X_{i1} \geq 26 & \text{ then } X_{i2} = X_{i1} - 26, \quad \text{otherwise } 0 \\ \text{if } X_{i1} \geq 30 & \text{ then } X_{i3} = X_{i1} - 30, \quad \text{otherwise } 0 \\ \text{if } X_{i1} \geq 34 & \text{ then } X_{i4} = X_{i1} - 34, \quad \text{otherwise } 0 \\ \text{if } X_{i1} \geq 38 & \text{ then } X_{i5} = X_{i1} - 38, \quad \text{otherwise } 0 \\ Z_{i1} &= X_{i1} \\ Z_{i2} &= X_{i2}^2 - X_{i5}^2 \\ Z_{i3} &= X_{i3}^2 - X_{i5}^2 \\ Z_{i4} &= X_{i4}^2 - X_{i5}^2 \end{aligned}$$

以上のような回帰モデルを各パーセンタイル(10,50,90)ごとにあてはめた。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。

4. 小川らにより推定された在胎週数別基準値との比較

本研究と小川らの各研究の頭位単胎経膈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)の割合を算出した。また、3節のスプライン関数を用いた方法によって作成した基準曲線と従来の小川らが作成した基準曲線を比較できるように図示し、また、その推定値を表で示した。以上の解析は全て統計解析パッケージ SAS Ver.9.1 を用いて行った¹⁹⁾。

結果

(1). データ抽出の外れ値検出

データベースより抽出した頭位単胎経膈分娩出生例 34867 例から、児奇形などの異常、母親の妊婦期における合併症や、飲酒・喫煙習慣のある症例 13071 例を除外した。さらに、在胎週数別に層別し、出生体重が 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 53 例を除外した。その結果、最終解析対象症例は 21743 例となった。また、最終解析対象症例の在胎週数ごとの性・初経産別症例数の分布を表1に示す。

(2.) 在胎週数別の児体重のパーセンタイル算出とその信頼区間

最終解析対象者における在胎週数別に 10, 50, 90 パーセンタイルを算出し、得られた各パーセンタイルにおける 95%信頼区間を算出した。全解析対象者に対する結果、全対象者における在胎週数別の児体重のパーセンタイル及びその信頼区

間を表2に示した。また男女合わせた在胎週数別の体重分布を表3に示した。更に初産男児の在胎週数別に見た出生体重の分布を、パーセンタイル別に検討し表4に示した。また表5で、初産男児の在胎週数別の体重パーセンタイル及びその信頼区間を検討した。なおここでは、初産女児、経産男児、経産女児についても検討したが、特に示さない。なお正期産といわれる37~41週に9割以上が含まれていた。

3. 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・経産の割合を表6に示したが、両群に大きな差は認められなかった。

スプライン回帰モデルによる在胎週数と児体重を表した図を示す。図1には、全体を見た図を示した。図2には初産男児について、小川の図と比較して示した。なお男児・経産、女児・初産、女児・経産も比較検討したがここには特に示さなかった。

さらに、スプライン回帰モデルにより推定された各在胎週数の児体重の予測値を、初産男児について比較したものを表7に示す。なお男児・経産、女児・初産、女児・経産についても小川との比較を行ったが特に示さない。

これらのうち 50 パーセンタイル値について、本研究と小川のデータを図3に示す。いずれのサブグループにおいても 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戸の結果であった。

考察

本研究は、日本産婦人科学会・周産期委員会

集積データにスプライン回帰モデルを適用し、男女別・初産別・初産別・初産別に在胎週数別退治発育基準値の推定を行った。在胎週数別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。

初産例が男女ともに多かったが、男女の平均在胎週数はほぼ等しい。1991 年から生存可能な在胎週数が 22 週に変更されたことから、22 週からの超早産例の分析が必要であるが、表 4 に示すごとく、22、23 週は症例数が非常に少なく、10、90 パーセントイル値の算出はできなかった。男女・初産別の 10、90 パーセントイルを算出できる週数は 32 週以降となった。それ以前の在胎週での分別した基準値作成は困難であった。今後症例を増やす必要がある。30 週未満の頭位単胎経膈分娩出生例は、51650 例の 1.5%であった。但し、これは帝王切開や合併症、飲酒喫煙など児発育を抑制すると想定される属性を持つ胎児を対象から除外した事によるものである。それ故、低体重児の分析は今後、症例を更に集積しリスク別に検討する予定である。

小川らは、在胎週数別発育体重基準値の推定に 3 次関数を用いたのに対し、我々はスプライン回帰モデルを用いた。3 次関数は頭打ちとなるパターンを示す形状をした関数である事が特徴であり、発育曲線としての制約が考えられる。一方、スプライン回帰モデルはより柔軟な方法で両者の関係を表わしていると考え分析法として用いた。

スプライン回帰式を適用し、10、50、90 パーセントイルの予測値を算出した結果(表 10(表 14))では、多くの先行研究と同じく^{1,9,10,11,14)}、初産と経産で共に男児が大きく、男児および女児共に経産児が大きかった。

小川らは、22 週から 31 週で、初産と経産では差が認められなかったとして両者を区別せず併せて分析している。本研究の早産症例数も少なかった。そこで 50 パーセントイルの、小川らとの比較は、32 週以降を比較した。いずれの群でも 37 週前後までは本研究の児体重が大きい傾向にあったが、37 週以降、その差は縮まり、小川らの児体重が大きくなった。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)した事が大きな原因であり、母集団対象に違いがあると考えられて比較すべきでないと言える。しかし 37 週以降に児体重は確実に低下していた。次に、10 パーセントイルと 90 パーセントイルの児体重の範囲をみると、小川らの児体重は 37 週以降で広がりを持って増加していた。ところが本研究では、その範囲が縮小し、減少していた。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野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。予備的結果と見るべきと考える。

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 な胎児発達障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られる。

参考文献

- 1) 小川雄之亮, 岩村透, 栗谷典量, 栗谷典量, 仁志田博司, 竹内久彌, 他. 日本人の在胎別出生時体格基準値. 新生児誌 1998; 34: 624-32.
- 2) Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live born birth weight data at 24 to 42 week of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
- 3) Williams RL. Intrauterine growth curves: Intra- and international comparisons with different ethnic groups in California. *Prevent Medicine* 1975; 4: 163-72.
- 4) Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. *American journal of obstetrics and gynecology* 1976; 126: 555-64.
- 5) Ott W. Intrauterine growth retardation and preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993; 168: 1710-7.
- 6) Elliott D, Patience T, Boyd E, Hume RF Jr, Calhoun BC, Napolitano PG, et al. Fetal growth curves for an ethnically diverse military population: the American Institute of Ultrasound in Medicine-accredited platform experience. *Military Medicine* 2006; 171: 508-11.
- 7) Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstetrics & Gynecology* 1996; 87: 163-8.
- 8) 船川幡夫. 低体重新生児についての統計的観察および在胎週別体重および身長の基準について. 小児科臨床 1964; 17: 872-7.
- 9) 仁志田博司. 日本人における胎内発育曲線 (第1編, 胎内発育曲線の作成). 新生児誌 1978; 14: 557-65.
- 10) 佐藤章, 赤間正弘, 山辺紘猷, 星和彦, 鈴木雅洲. 妊娠週数別にみた標準出生体重曲線 (子宮内胎児発育曲線). 日産婦誌 1982; 34: 1535-8.
- 11) 仁志田博司, 坂上正道, 倉智敬一, 浅田昌宏, 久保惣平, 船川幡夫. 日本人の胎児発育曲線 (出生時体格基準曲線). 新生児誌 1984; 20: 90-7.
- 12) WHO; International Conference for I.C.D. Definitions, standards and reporting requirements related to maternal and child health and the perinatal period. 1989; Geneva.
- 13) 厚生省大臣官房統計情報部: 疾病, 障害および死因統計分類提要 (ICD 準拠). 第2巻内容表示表, 厚生統計協会, 1993.
- 14) 篠塚憲男, 中村敬, 平山宗宏. 胎児発育評価のための基準胎児発育曲線. 新生児誌 1994; 30: 433-41.
- 15) 厚生労働省大臣官房統計情報部: 平成17年度「出生に関する統計」の概況. 2006.
- 16) 北澤重孝, 板橋家頭夫, 在胎週数別出生時体格基準値. 周産期医学 2003; 33: 763-7.
- 17) 丹後俊郎. 統計モデル入門 朝倉書店 2000.
- 18) Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ. *Statistics with confidence*. 2nd ed. BMJ books, 2000; p.39.
- 19) 竹内啓, 市川伸一, 大橋靖雄, 岸本淳司, 浜田知久馬. SAS によるデータ解析入門 東京大学出版会 2006.

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. *Inter J Gynecol Obstet* 92: 272-278, 2006.
- 11) Mito N, Takimoto H, Umegaki K, Ishiwaki A, Kusama K, Fukuoka H, Ohta S, Abe S, Yamawaki M, Ishida H, Yoshiike N. Folate intakes and folate biomarker profiles of pregnant Japanese women in the first trimester. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 83-90.
- 2) Kim CS, Park DH, Fukuoka H. Observation of bone metabolic turnover in the

- rats after prolonged swimming training. *Contemporary Issues in the Pacific Rim* 1(2): 75-82, 2006.
- 3) Fukuoka H, Tsukamoto H. Maternal nutrition including fetal imprinting for future health and disease. *J Korean Nutr* 2006; 34(Suppl 1):19-24.
- 17) 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.
- 4) 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; 101: 279-292.
- 5) 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.
- 6) 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: 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.
- 2) 福岡秀興: 妊産婦・授乳婦・乳児. *臨床栄養* 106 (2): 207-210, 2005.
- 3) 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.
- 4) 福岡秀興: 特殊な授乳期の C a 骨代謝. *産婦人科の世界* 57 (5): 85-87, 2005.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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-. *東京産婦人科医学会誌*. 38: 99-103, 2005.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 瀧本秀美, 草間かおる, 吉池信男, 福岡秀興: 単胎正常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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 6) Gluckman P, Seng CY, Fukuoka H, Beedle AS, Hanson MA. Low birthweight and subsequent obesity in Japan. *Lancet* 2007; 369:1081-2.
- G. 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 なし

表1. 在胎週数ごとにみた性別・初、経産別症例数の分布と割合

在胎 週数	男児			女児			男女 計
	初産	経産	計	初産	経産	計	
22	1	0	1	1	1	2	3
23	2	2	4	0	3	3	7
24	5	7	12	1	3	4	16
25	4	5	9	4	4	8	17
26	4	8	12	5	8	13	25
27	9	6	15	5	3	8	23
28	3	14	17	7	7	14	31
29	5	7	12	8	11	19	31
30	12	19	31	7	10	17	48
31	21	15	36	8	11	19	55
32	33	27	60	24	15	39	99
33	44	50	94	31	32	63	157
34	55	58	113	38	42	80	193
35	112	69	181	66	50	116	297
36	178	152	330	135	125	260	590
37	415	442	857	355	395	750	1607
38	981	1071	2052	795	893	1688	3740
39	1712	1603	3315	1566	1516	3082	6397
40	1630	1265	2895	1812	1293	3105	6000
41	729	358	1087	795	437	1232	2319
42	27	10	37	41	10	51	88
計	5982	5188	11170	5704	4869	10573	21743
割合(%)	27.5	23.9	51.4	26.2	22.4	48.6	100

表2 全対象者を在胎週数別にみた児体重のパーセンタイルとその信頼区間

在胎週数	症例数	10%点			50%点			90%点		
		実測値	下側 信頼限界	上側 信頼限界	実測値	下側 信頼限界	上側 信頼限界	実測値	下側 信頼限界	上側 信頼限界
22	3	.	.	.	462
23	7	.	.	.	616
24	16	580	.	644	679	636	709	787	708	.
25	17	608	.	660	744	650	846	913	795	.
26	25	788	.	850	904	859	973	1003	988	.
27	23	900	.	952	1012	989	1052	1132	1058	.
28	31	1026	.	1073	1154	1100	1202	1283	1242	.
29	31	1116	.	1162	1265	1220	1332	1461	1386	.
30	48	1267	.	1339	1461	1422	1520	1637	1583	.
31	55	1430	797	1520	1658	1586	1777	2000	1856	2362
32	99	1466	1393	1590	1808	1755	1836	2086	2025	2315
33	157	1709	1492	1746	1988	1918	2044	2306	2230	2390
34	193	1798	1700	1866	2178	2142	2230	2570	2474	2744
35	297	1944	1911	2000	2338	2292	2377	2740	2670	2801
36	590	2068	2000	2132	2555	2522	2588	2979	2916	3016
37	1607	2290	2258	2320	2752	2730	2775	3196	3175	3234
38	3740	2517	2494	2536	2916	2904	2932	3371	3350	3398
39	6397	2640	2626	2656	3050	3040	3060	3502	3486	3516
40	6000	2741	2728	2755	3142	3134	3152	3606	3590	3628
41	2319	2810	2784	2826	3240	3220	3260	3718	3686	3754
42	88	2855	2578	2944	3219	3128	3395	3730	3622	4020

**表3 分娩週数別の出生体重分布
(男児女児の計)**

分娩週数	n	50%タイル値	10%タイル値	90%タイル値
22	3	462	417	464
23	7	616	479	690
24	16	679	580	787
25	17	744	608	913
26	25	904	788	1003
27	23	1012	900	1132
28	31	1154	1026	1283
29	31	1265	1116	1461
30	48	1461	1267	1637
31	55	1658	1430	2000
32	99	1808	1466	2086
33	157	1988	1709	2306
34	193	2178	1798	2570
35	297	2338	1944	2740
36	590	2555	2068	2979
37	1607	2752	2290	3196
38	3740	2916	2517	3371
39	6397	3050	2640	3502
40	6000	3142	2741	3606
41	2319	3240	2810	3718
42	88	3219	2855	3730

表4 初産男児の出生体重分布

分娩週数 (weeks)	n	50%タイル値	10%タイル値	90%タイル値
23	2	686	682	690
24	7	678	580	832
25	5	730	605	943
26	8	935	811	996
27	6	1001	823	1058
28	14	1141	1028	1420
29	7	1338	1265	1652
30	19	1490	1302	1740
31	15	1764	1430	2001
32	27	1846	1466	2095
33	50	2032	1792	2394
34	58	2257	1824	2572
35	69	2318	1970	2784
36	152	2654	2172	3016
37	442	2877	2434	3304
38	1071	3034	2634	3486
39	1603	3162	2756	3616
40	1265	3274	2850	3740
41	358	3420	3004	3892
42	10	3518	2888	3817

表5 初産男児の在胎週数別にみた児体重のパーセンタイルとその信頼区間

在胎週数	症例数	10%点			50%点			90%点		
		実測値	下側 信頼限界	上側 信頼限界	実測値	下側 信頼限界	上側 信頼限界	実測値	下側 信頼限界	上側 信頼限界
22	1	.	.	.	462
23	2	.	.	.	555
24	5	.	.	.	708
25	4	.	.	.	770
26	4	.	.	.	1067
27	9	.	.	.	1008	900	1132	.	.	.
28	3	.	.	.	1154
29	5	.	.	.	1292
30	12	1310	.	1353	1482	1318	1567	1608	1552	.
31	21	1604	.	1646	1770	1646	1858	2089	1858	.
32	33	1636	.	1668	1824	1770	1945	2164	2030	.
33	44	1682	.	1789	2026	1884	2120	2330	2192	.
34	55	1798	1398	1978	2187	2106	2268	2600	2458	3116
35	112	1938	1820	2116	2385	2310	2455	2758	2660	2852
36	178	2044	1878	2194	2536	2500	2574	2970	2854	3040
37	415	2278	2176	2310	2680	2644	2724	3174	3097	3230
38	981	2488	2456	2530	2904	2872	2926	3306	3275	3346
39	1712	2646	2616	2670	3053	3034	3068	3480	3452	3512
40	1630	2742	2708	2766	3140	3120	3160	3590	3554	3620
41	729	2832	2794	2864	3248	3220	3285	3690	3648	3744
42	27	2856	.	3024	3150	3040	3402	3865	3430	.

表6. 各研究群の頭位単胎自然分娩出生児の性別及び初・経産の割合

	男児		女児	
	初産	経産	初産	経産
小川	329 例 (29.0%)	275 例 (24.3%)	243 例 (21.4%)	286 例 (25.2%)
	604 例 (53.3%)		529 例 (46.7%)	
本研究	5927 例 (27.5%)	5188 例 (23.9%)	5704 例 (26.2%)	4869 例 (22.4%)
	11170 例 (51.4%)		10573 例 (48.6%)	

表7. 初産男児の小川の報告との比較

在胎週数	小川			本研究		
	10%点	50%点	90%点	10%点	50%点	90%点
22	.	514	.	.	462	.
23	.	585	.	.	579	.
24	.	670	.	.	696	.
25	642	769	888	.	813	.
26	735	879	1016	.	930	.
27	837	1002	1157	.	1053	.
28	948	1135	1311	.	1188	.
29	1068	1279	1477	.	1335	.
30	1197	1433	1655	1334	1494	1717
31	1333	1596	1844	1476	1663	1934
32	1477	1768	2043	1612	1841	2151
33	1605	1921	2219	1742	2029	2368
34	1740	2083	2406	1868	2225	2586
35	1901	2276	2629	1993	2415	2795
36	2059	2465	2848	2123	2583	2984
37	2229	2668	3082	2258	2728	3153
38	2392	2863	3307	2399	2850	3303
39	2536	3063	3507	2543	2962	3443
40	2650	3173	3665	2686	3074	3583
41	2741	3281	3790	2829	3185	3723
42	.	.	.	2973	3297	3863

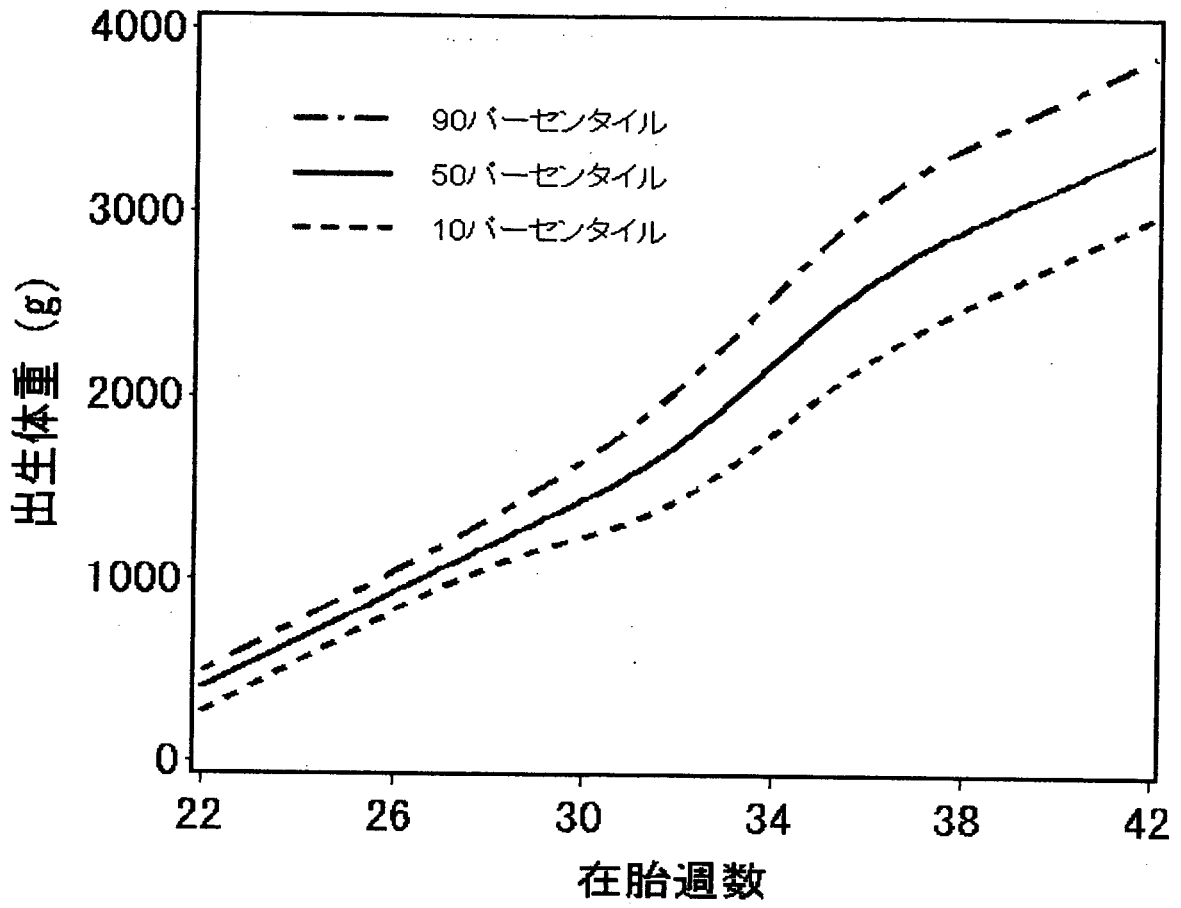


图 1. 在胎週数別体重本研究基準値 (全体)

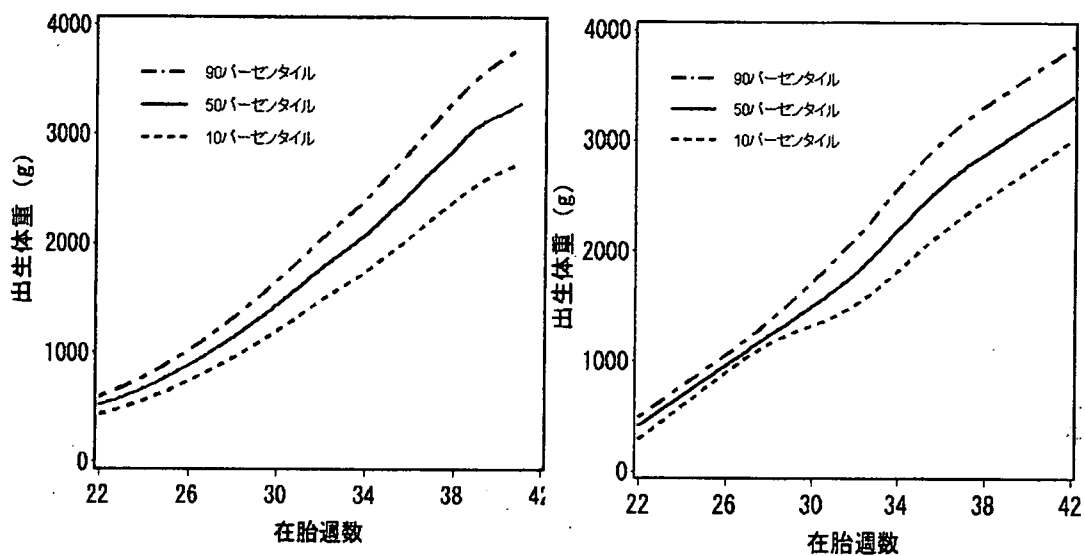


図 2. 在胎週數別体重基準値 (男児・初産)

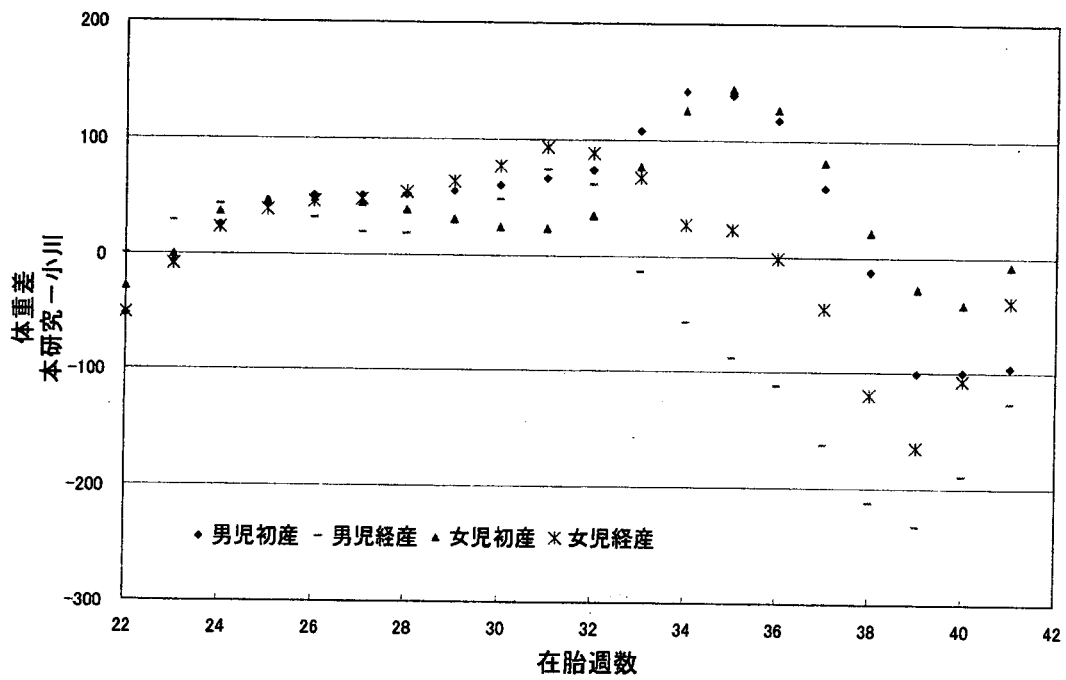


図3. 50 パーセントイルの本研究のデータと小川のデータの差

carefully, and accurate monitoring of GHB administration has to be planned before taking the decision to prescribe GHB for a narcoleptic patient.

We declare that we have no conflict of interest.

*Fabio Caputo, Giorgio Zoli
fabio-caputo@libero.it

Department of Internal Medicine, SS Annunziata Hospital, 44042 Cento, Ferrara, Italy

- 1 Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007; **369**: 499-511.
- 2 Gallimberti L, Ferri M, Ferrara SD, Fadda F, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double blind study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; **16**: 673-76.
- 3 Addolorato G, Castelli E, Stefanini GF, et al. An open multicentric study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcohol dependent subjects. GHB study group. *Alcohol Alcohol* 1996; **31**: 341-45.
- 4 Caputo F, Addolorato G, Lorenzini F, et al. Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an open randomized comparative study. *Drug Alcohol Depend* 2003; **70**: 85-91.

Cataplexy is the main motor symptom of narcolepsy/cataplexy,¹ and can be successfully treated with the antidepressant venlafaxine² at doses lower than those used to treat depression. Abrupt withdrawal of venlafaxine can result in a striking rebound of cataplexy, sometimes leading to a severe condition known as status cataplecticus, also seen in non-narcoleptic patients.

2 years ago, we followed up 98 patients with narcolepsy/cataplexy treated with venlafaxine 37.5-300 mg/day (most were on 37.5 twice daily). The drug is commercially available in two formulations: immediate release and extended release. Because the lowest dose (37.5 mg) is available in the immediate-release formulation only, patients are preferentially started and maintained on this formulation. At that time, however, a shortage of immediate-release venlafaxine forced some of our narcoleptic patients to switch to the extended-release formulation at the same daily doses. Soon afterwards, 18 of them contacted us because of a dramatic worsening of cataplexy,

leading to status cataplecticus in five cases. Patients responded poorly to drug increase (up to doubling the venlafaxine dose). When immediate-release venlafaxine was again available on the market, the patients switched back to that formulation and efficacy was promptly restored. Immediate-release venlafaxine once again disappeared from the market at the beginning of 2007, and again the switch to the extended-release formulation was followed by a loss of anticataplectic effect.

Studies are in progress in our department to clarify the mechanism behind these observations, but, in the meantime, we warn against the possible serious risks of switching patients with cataplexy from immediate-release to extended-release venlafaxine formulations.

We declare that we have no conflict of interest.

Giuseppe Plazzi, Pasquale Montagna,
Federica Provini, Fiorenzo Albani,
*Roberto Riva
roberto.riva@unibo.it

Department of Neurological Sciences, University of Bologna, via Ugo Foscolo 7, 40123 Bologna, Italy

- 1 Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007; **369**: 499-511.
- 2 Vignatelli L, D'Alessandro R, Candelise L. Antidepressant drugs for narcolepsy. *Cochrane Library* 2006; **4**: 1-11.

Low birthweight and subsequent obesity in Japan

The *Lancet's* World Report (Feb 10, p 451)¹ rightly highlights the growing epidemic of obesity in Japan—a pattern that is also seen in other Asian countries and which might be of concern for future patterns of disease, given that susceptibility to the metabolic consequences of obesity seems to be higher in some Asian populations. There can be no doubt that this increasing prevalence of obesity is driven by changing patterns of nutrition and exercise,

but there might also be other factors worthy of consideration.

We have suggested that a mismatch between intrauterine constraint, arising from small maternal stature and suboptimum fetal nutrition, and a nutritionally rich postnatal environment might explain the high levels of metabolic compromise seen in some developing populations.² Observations of social trends in Japan suggest that such a mismatch might also occur there.

In Japan, birthweight has fallen rapidly (figure).^{3,4} This has been associated with a reduction in family size, increased maternal smoking, decreased maternal prepregnancy body-mass index resulting from dieting, and aggressive management of weight gain in pregnancy (mean weight gain in pregnancy has fallen by 2 kg in the past two decades, largely as a result of a zealous and unsupported obstetric belief that reduced weight gain is protective against pre-eclampsia⁵). The reduction in birthweight of more than 150 g represents a significant

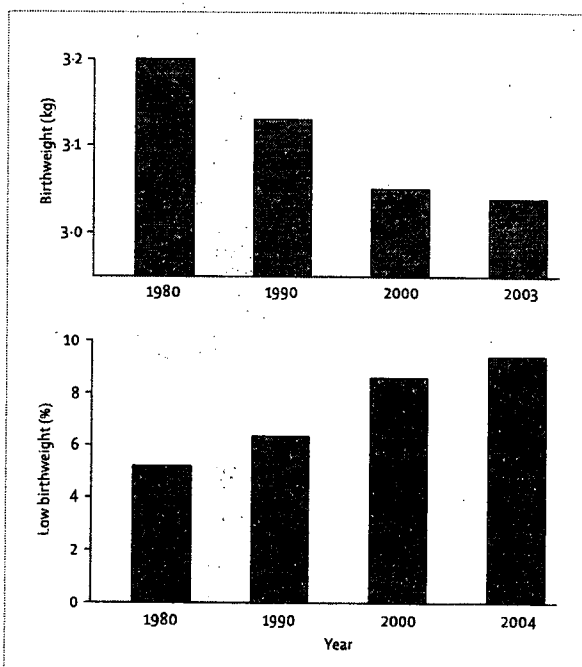


Figure: Trends in mean singleton birthweight (upper panel) and mean prevalence of low birthweight (lower panel) in Japan, 1980-2004. Low birthweight = <2500 g.

increase in maternal constraint and much reduced fetal nutrition. Thus if the developmental mismatch pathway has a role in the development of obesity in childhood and increases the risk of metabolic compromise,² then the developmental component is another factor in Japan's obesity epidemic and a further point for intervention. Japan's next 10-year public-health plans might have to include nutritional recommendations for pregnant women.

We declare that we have no conflict of interest.

*Peter D Gluckman, Chong Yap Seng, Hideoki Fukuoka, Alan S Beedle, Mark A Hanson
pd.gluckman@auckland.ac.nz

Liggins Institute, University of Auckland, Private Bag 92019, Auckland, New Zealand (PDG, ASB); Department of Obstetrics and Gynaecology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore (CY5); Department of Developmental Medical Science, Graduate School of International Health, University of Tokyo, Tokyo, Japan (HF); and Developmental Origins of Health and Adult Disease Division, University of Southampton, Southampton, UK (MAH)

- 1 McCurry J. Japan battles with obesity. *Lancet* 2007; **369**: 451-52.
- 2 Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004; **305**: 1733-36.
- 3 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**: 314-22.
- 4 Mother's and Children's Health & Welfare Association. Maternal and child health statistics of Japan 2005. Tokyo: Mother's and Children's Health & Welfare Association, 2006.
- 5 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* 2006; published online Aug 24. DOI:10.1016/j.ejogrb.2006.07.031.

Potential applicability of ABCD² score in triaging TIA patients

Claiborne Johnston and colleagues (Jan 27, p 283)¹ introduce a new unified score for risk stratification in patients with transient ischaemic attack (TIA). After combining

	Points							C statistic (95% CI)	
	0	1	2	3	4	5	6		7
ABCD² score									
Stroke within 7 days	0/5	0/10	0/20	1/49	0/58	11/55	4/25	2/4	0.80 (0.72-0.88)
Stroke within 30 days	0/5	0/10	0/20	1/49	1/58	13/55	5/25	2/4	0.81 (0.73-0.89)
ABCD³ score									
Stroke within 7 days	0/5	0/12	0/22	1/58	5/66	9/47	3/16	NA	0.77 (0.68-0.86)
Stroke within 30 days	0/5	0/12	0/22	2/58	5/66	10/47	5/16	NA	0.78 (0.69-0.87)
NA=not applicable.									
Table: 7-day and 30-day risks of stroke stratified according to ABCD and ABCD ² scores									

results from the original groups used to generate the California¹ and ABCD³ scores, Johnston and colleagues derived a new prognostic score, which has the same components as ABCD, but with diabetes mellitus added. This score, termed ABCD², was a more accurate predictor than either of the previous scores in the two derivation groups and generally performed better in the validation cohorts.

Our group has previously validated the predictive value of the ABCD score in a cohort of TIA inpatients.⁴ Since in our study diabetes mellitus was an independent predictor of the 30-day risk of stroke,⁴ we sought to validate the prognostic ability of ABCD² in our original cohort and to compare its effectiveness with that of previous scores. In a total of 226 consecutive patients admitted to hospital with a diagnosis of TIA according to the WHO standard definition, the 7-day risk of stroke was 1.2% (95% CI 0-3.5) in patients with an ABCD² score of 0-3 (low risk), 12.4% (6.3-18.5) with a score of 4-5 (moderate risk), and 24.1% (8.5-39.7) with a score of 6-7 (high risk; log-rank test=14.74, df=2, p=0.0006]. For the ABCD² score, c statistics (areas under receiver-operator curves) were higher than for the ABCD score (table), although the 95% CIs overlapped.

Our findings validate the usefulness of the ABCD² score and provide further evidence for its potential applicability in the emergency setting to triage TIA patients that could

benefit the most from hospital admission, expedited diagnostic assessment, and early instigation of potentially effective treatment strategies.

We declare that we have no conflict of interest.

Georgios Tsivgoulis,
Sofia Vassilopoulou,
*Konstantinos Spengos
spengos@hol.gr

Department of Neurology, University of Athens School of Medicine, Athens, Greece (GT, SV, KS); and Neurosonology and Stroke Research Program, Barrow Neurological Institute, Phoenix, AZ, USA (GT)

- 1 Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; **369**: 283-92.
- 2 Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; **284**: 2901-06.
- 3 Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005; **366**: 29-36.
- 4 Tsivgoulis G, Spengos K, Manta P, et al. Validation of the ABCD score in identifying individuals at high early risk of stroke after a transient ischemic attack: a hospital-based case series study. *Stroke* 2006; **37**: 2892-97.