

ワークショップ2「新たな妊婦健診体制の構築に向けて母子手帳を考える～必要な母体・胎児情報は何か?～」

## 胎児発育をどう評価するか

胎児医学研究所

篠塚 憲男

日本周産期・新生児医学会雑誌 第45巻 第4号 別刷

## 胎児発育をどう評価するか

胎児医学研究所

篠塚 憲男

### Key words

fetal growth

ultrasound

prenatal care

prenatal check-up

### 【はじめに】

従来の母子手帳は母体情報の記入が主体であり、胎児情報を定型的に記載する部分はなく、担当医の裁量により、超音波計測値や発育情報が余白に書き込まれる程度であった。妊婦健診での胎児超音波計測が一般的になり、通常の健診において推定児体重 (Estimated Fetal Weight: EFW) の値が発育情報の一つとして重要な意味を持つようになったことから、母子手帳にも胎児体重の基準値 (発育曲線) を掲載する必要性が指摘されてきた。いわゆる胎児の発育曲線と呼ばれるものには従来からある実際の出生児のデータを用いた出生時体格基準曲線と EFW の基準値による 2 種類の基準値が存在し、これらの基準値の意義、使用法について種々の混乱があることは否めなかった。そこで、母子手帳への胎児発育曲線掲載にむけて EFW 発育曲線を子宮内胎児曲線として採用することの妥当性と、胎児発育を判断するために超音波計測を行うべき時期と必要最低限の回数に関する基礎的検討を行った。

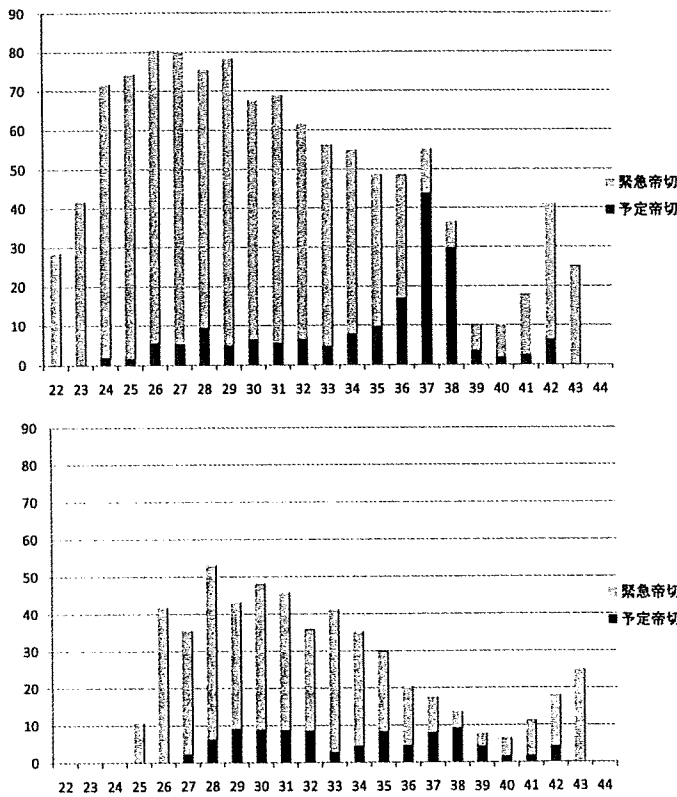
### 【発育評価のための基準値・基準曲線】

出生時点での発育評価には現在は出生時基準曲線 (小川 1998 年<sup>1)</sup>) が用いられている。このデータは早産児を含む出生児の実データで作成された基準値であり、子宮内にある胎児の評価基準としては用いるのには問題があることが指摘されてきた。妊娠 37 週以前のデータは早産児のデータであること、早産になった症例には母体合併症・子宮内発育遅延等、様々の子宮内の問題などの結果として早産となった症例が多く、正常な発育といえない可能性あること、また早産は医療介入の結果である症例も多く、時代、地域 (国) によって早産児の分布も異なる可能性があること、などが指摘されてきた。現在、他の厚労省研究班<sup>2)</sup> で小川曲線の改訂が検討されているが、医療介入や出産年齢、その他の条件の変化をとめない、1998 年と同様の手法では

出生時の基準値を単純に作成することに困難を生じている<sup>2)</sup>。実際に医療介入による出産の状況を日本産婦人科学会データベースより帝王切開の率を緊急と予定帝王切開に分けて週数別に表示したものが図 1 である。2001 年以前には日本産婦人科学会データベースが存在しないため、同様の周産期大規模データベースとして過去に存在した東京都母子サービスセンター (現在は部局・機能は廃止) で公表<sup>3)</sup> された 1989 年の同様の週数別帝王切開率の分布を下段に対比して示す。早産における帝王切開率の著明な増加や、2005 年のデータでは 37 週に明らかな予定帝王切開率のピークが認められ、近年の積極的に医療介入を行う周産期医療状況が明らかになった。したがって早産児の出生時体重の比較すべき基準値をどこにもってくるか、いつの時点での基準値を用いるかに関しては多く議論が出てくることになる。実際に、2005 年のデータをもとに出生時の基準値 (奇形、母体合併症を除く単胎) を作り、小川曲線と比較すると図 2 のような結果になった。実際に日産婦データベース (2001-2005: 約 24 万症例) で小川曲線の 5% 以下の症例を抽出すると妊娠 28-34 週では 20% の症例が抽出され、その約 60% の症例が帝王切開で出生していた。仮に経膈分娩例だけで基準曲線を作成すれば、小川曲線に値となるが、経膈分娩が正常で、帝王切開例すなわち医療介入が行われた例が正常ではないというわけではないので、実際の出生児のデータを用いて現在の時点でのいわゆる出生時体格基準値を作成すること自体が難しくなっている。

一方、妊婦健診においては胎児管理という観点から理想的環境にある正常発育を仮定した発育体重をその評価の基準とすべきだと考えられる。この目的で日常的に用いられているのが超音波計測による EFW の値である。EFW を前述の出生時体重基準値で評価するとうような混乱もみられるが、EFW は EFW の基準値・

図1 妊娠週数別の帝王切開率 (治療的医療介入による帝王切開率の増加)



2005年  
分娩登録数 50205  
早産率 13.75%  
日産婦登録データベース

1989年  
分娩登録数 11032  
早産率 8.52%

東京都母子保健サービスセンター  
母子医療・保険統計 1989年版

単胎症例

図2 出生時のデータを用いた発育基準値  
小川曲線 (1998) と日産婦データベース (2001-2005) を用いて  
作成した出生児データによる曲線の相違。

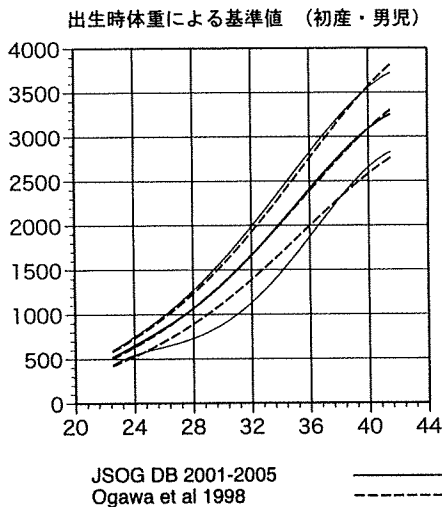
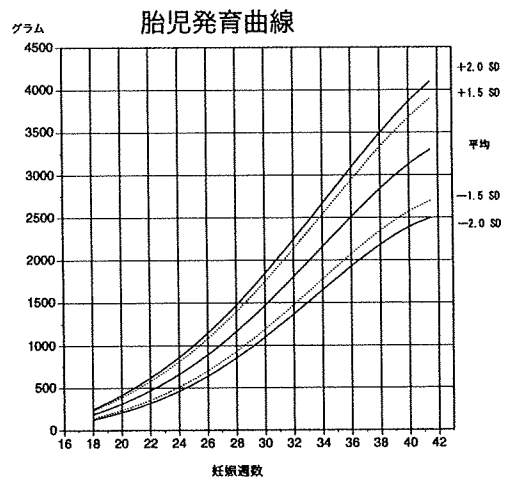


図3 子宮内胎児発育曲線  
EFWによる基準値. 実線±2.0 SD, 波線±1.5 SD (SD 標準偏差).  
±2.0 SD の範囲に 95.4%, ±1.5 SD の範囲に 86.6% の正期産・正  
常発育児の EFW が含まれる基準曲線。

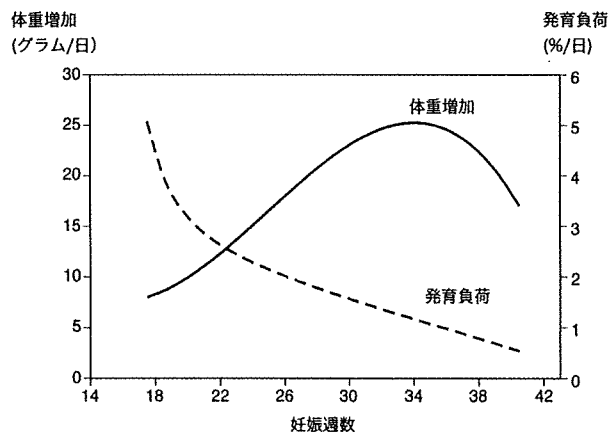


曲線で評価するのが正しい方法である。EFW で問題となるのはあくまでも体重値が予測値であることと、必然的に生じる誤差である。現在本邦で標準的な計算法による EFW の精度は妊娠週数・体重のレンジ等に偏りなくほぼ ±10% (SD) であることが報告されている<sup>4)</sup>。EFW の評価に用いる基準値は正期産、AFD 児であった

症例の子宮内での計測データをもとに異常のない理想的子宮内発育を想定し作成されたものである。すなわち、正期産、AFD 児の 95.4% が ±2.0 SD の範囲に 86.6% が ±1.5 SD の範囲に含まれるということを意味している<sup>5)</sup> (図3)。日本人胎児の超音波計測法と EFW 算出式、それらの基準値は日本超音波医学会<sup>6)</sup> (2003)

図 4 胎児発育の特徴分析

EFW 基準値より計算した体重増加率 (g/day) と除した発育負荷 (%/day)



および日産婦 (2005) において検討され、標準的な方式としてコンセンサスが得られている。したがって、超音波計測による EFW は一定の誤差要因を見込んだとしても、胎児の正常な発育か否かを判断する基準すなわち、子宮内胎児発育曲線として用いることは臨床的に有用であると考えられる。

#### 【超音波計測の minimal requirement に関して】

今回の厚生省の分担研究に際して、妊婦健診においては、毎回のように超音波を行うことが日常的に行われているが、現在の医療レベルを維持したうえで、最低何回の超音波が必要であるのか、科学的に検討できないかという問いがなされた。そこで発育評価という観点から超音波検査の時期と回数に関しての分析を試みた。発育の異常を効率よく発見するためには発育曲線の特徴を知る必要がある。そこで EFW 曲線より発育の速度に関する 2 つの指標を計算した。EFW の微分値である体重増加率 (g/day) と発育増加をその時点の体重で除した発育負荷 (%/day) である (図 4)。体重増加率は 34 週前後に、発育負荷は 20 週前後に変局点が見られた。20 週前後は胎盤機能の完成とともに、発育に余裕が生じてくる時期、34 週前後は平均 2,000g の発育に至る時期で、発育/成熟がある一定のレベルに達する時期と推察される。この発育の変局点の時期に超音波を行えば効率よく発育の異常をチェックできる可能性がある。またこの中間の 28 週前後は直線的な体重増加を示すが、妊娠合併症の発症率が高い時期であることも考慮すると、この中間の 1 点を含め、妊娠中期以降は 3 回の超音波検査は必要であろうと考えられた。また発育評価には妊娠週数 (予定日) が正当であることが必須である。そこで、妊娠初期の 9 週前後の CRL 計測、および妊娠 12 ~ 13 週頃の BPD 計測、週数と胎児の形態確認の 2 回を含めて計 5 回の超音波検査は最

表 1 発育からみた妊娠中の 5 回の超音波検査の時期の提言

1) 妊娠 9 週前後	子宮内妊娠、心拍、週数の確認、CRL の計測
2) 妊娠 12 ~ 13 週	BPD の計測週数の確認、頭部・四肢の確認 (胎児の形態)
3) 妊娠 20 週前後	発育の変曲点 発育負荷の低減
4) 妊娠 28 週前後	直線的な発育・羊水量増加 妊娠・母体合併症の発症頻度
5) 妊娠 34 週前後	体重増加率がピーク

低限度必須と考えられた (表 1)。34 週以降の超音波検査が必須か否かに関しては議論があるが、34 週、2,000g というレベルをクリアできれば、胎児の well-being を知るという観点からみて、胎児心拍モニタリングを行うことのほうが重要度が高いのではないかと考えた。

#### 【結論と提言】

子宮内胎児発育曲線として EFW の基準値を母子手帳に掲載し、妊婦健診時の胎児発育の評価として活用することが望ましい。検診ごとの毎回の超音波検査は必要というわけではなく、発育のチェックという観点から科学的に検討すると妊娠初期 2 回 (妊娠 9 週前後、妊娠 12 ~ 13 週) および妊娠中期以降 3 回 (妊娠 20 週、28 週、34 週前後) の計の 5 回が minimal requirement として推奨される。またこの超音波検査は胎児超音波に習熟した医師・超音波検査士等の一定の診断技術をもつて的確に行うことが望ましいと考えられる。

本研究は厚生労働省子ども家庭総合研究事業「わが国における新しい妊婦健診体制構築のための研究」(主任研究者 松田義雄 分担研究者 篠塚憲男) により行われた。

#### 文 献

- 1) 小川雄之亮, 他. 日本人の在胎週数別出生時体格基準値. 新生児誌 1998; 34: 624-632
- 2) 板橋稼頭夫. 日本人の在胎週数別出生時体格基準値の作成に関する研究, 厚生労働科学研究補助金 (子ども家庭総合事業) 「周産期母子医療センターネットワークによる医療の質の評価と、フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究」主任研究者 藤村正哲 平成 20 年度 総括・分担研究報告書 p140-154
- 3) 東京都母子保健サービスセンター 母子医療・保険統計 1989 年版 東京都母子保健サービスセンター編
- 4) Shinozuka N, et al. Formulas for Fetal Weight Estimation by Ultrasound Measurements Based on Neonatal Specific Gravities and Volumes. Am J Obstet Gynecol 1987; 157 (5): 1140-1145
- 5) 篠塚憲男 他. 超音波胎児計測における基準値の作成. 超音波医学 1996; 23 (12): 879-888
- 6) 超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値の公示について: 超音波医学 2003; 30 (3) J415-438

妊婦健診体制を再構築する

## 妊婦健診における超音波検査の minimal requirement に関する提言

篠塚 憲男

### はじめに

我が国において妊婦健診は、特にリスクのない妊婦の健診回数についてはガイドライン上では、妊娠 11 週末までに 3 回程度、23 週末まで 4 週ごと、35 週末までは 2 回、それ以降は週 1 回の健診が推奨されている<sup>1,2)</sup>。また暫定措置ではあるが、現在 14 回の公費負担・補助が行われている<sup>3)</sup>。妊婦健診時に行うべき血液検査や感染症のスクリーニング等に関しては、ガイドラインの制定後、一定のコンセンサスが得られつつある<sup>2)</sup>。妊婦健診で行われる血圧・尿糖・蛋白の検査、子宮底長の測定、胎児心拍の確認等の基本的事項は諸外国と変わりないと思われるが、最も異なる点は超音波検査の施行回数であろうと思われる。欧米においては妊婦健診における超音波検査の有効性は認めるものの、ルーチン検査として必ずしも必須とされていないのが実情である。米国では妊娠中の超音波に関してはその適応や、検査技能に関して、AIUM(米国超音波医学会)<sup>4)</sup>、ACR(米国放射線学会)<sup>5)</sup>、ACOG(米国产婦人科学会)<sup>6)</sup>等からガイドラインがでており、適正な超音波検査を、適正な技術レベルで行うことが求められている。しかるに我が国においては、ほぼ毎回のよう超音波検査が行われ、超音波なくしては妊婦健診も成り立たないような状況になっている。現行の健診体制と頻回の超音波検査が、我が国の周産期の成績の向上に貢献している可能性は否定しないが、超音波検査が効率よく、かつ効果的に妊婦健診に用いられているかということに関しては疑問を呈さざ

しのつかのりお 胎児医学研究所  
〒254-0045 神奈川県平塚市見附町 4-12  
E-mail address : norio@shinozuka.com

るを得ない。今回、厚生労働省の母子手帳に関する研究会議において、妊婦健診における超音波検査の回数についての科学的根拠に基づいた最低限の必要回数は？ という問いがなされた。そこで胎児の発育をみるという健診の基本的な観点から、超音波検査の必要回数と至適時期に関する検討を行った。

### 妊婦健診における超音波検査の役割

妊婦健診における超音波診断の役割は大きい。毎回の超音波を行うことの医学的意義は明らかでない。一般的に妊娠初期、中期以降の超音波検査として表 1 のような項目があげられている<sup>2,4-8)</sup>。

### 妊娠初期

妊娠初期には図 1 に示すような時期に頭殿長(crown ramp length : CRL)や児頭大横径(biparietal diameter : BPD)の超音波計測が行われており、それぞれの時期に特異的にチェックできる観察項目がある。妊娠初期の診断で最も重要な目的は正常妊娠の確認と正確な妊娠週数(予定日の設定)である。諸外国では妊娠初期に医師の診察を受けない・受けられない、あるいは超音波を行わないことも多いため、妊娠の週数の診断精度自体が我が国とは異なり、妊娠全期を通じての超音波検査の役割として、必ず妊娠週数の確認という項目があげられている<sup>4-6)</sup>。我が国では妊娠 12 週までには妊娠を主訴として受診する人が多く、また妊娠の診断にはほぼ 100%超音波が用いられていることが、諸外国と事情が異なる点である。妊娠初期に

ほとんどの例で超音波検査が行われ、正確な妊娠週数による妊娠管理が始められていることを考えると、その後の健診もふくめ、我が国では欧米に比べて極めて有利な環境で胎児・周産期管理を行っていることになる。すなわち、欧米のサイトのQ & Aにあるような「Q:最終月経換算と超音波による胎齢(AUA: average ultrasound age)とどちらが正確でしょうか? A:もし妊娠12週以前に超音波をやっていたら、超音波の推定のほうが正確でしょう」等の事象が起こりにくい医療環境が我が国にあることは確かであり、現在のこの医療レベルを維持しつつ、高度の医療の効率化を行うことが重要である。妊娠中期以降の胎児発育評価には妊娠週数の正確性が重要であることに異論はなく、妊娠初期のCRLの計測がこの目的で用いられている。ワンポイントの計測では誤差要因があ

ることや、CRLの計測の正確性を保証できる週数を考慮すると妊娠9週前後のCRL、妊娠12週前後のBPDの2点の計測値を基に妊娠週数を確認するのが最も精度が高いと考えられる。それぞれの計測値に関しては基準値が公表されており<sup>9)</sup>、図1に示したこの時期に確認でき得るほかの観察項目もその背景因子として考慮すると、9週、12週前後の2点の超音波検査を必須とすることに科学的妥当性はあると考えられる。

### 妊娠中期以降

厚生労働省の母子手帳に関する研究班会議において胎児情報として子宮内胎児発育曲線〔推定児体重(EFW: estimated fetal weight)〕の基準曲線を掲載することが検討されている。そこで胎児発育を判断するために超音波計測を行うべき時期と必要最低限の回数に関する科学的解析を求められた。妊婦健診においては健康な胎児、すなわち理想的環境にある正常発育を仮定した発育体重をその評価の基準とすべきだと考えられる。実際の出生時点のデータを基に新しい日本人胎週数別出生時体格基準値(出生後に新生児の発育を評価するもの)に関する検討が行われているが<sup>11)</sup>、出産に関する妊娠管理、医療介入の進歩により、実際の出生児、特に早産出生児の分布が以前とは異なってきており、出生時の体重基準値を新たに作ること自体が難しくなっている<sup>10,11)</sup>。子宮内にいる胎児の発育を評価するという意味で日常的に用

表1 超音波検査の目的

<b>妊娠初期</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠の確定診断</li> <li>・妊娠週数・分娩予定日の診断</li> <li>・異常妊娠の診断, 多胎妊娠の診断</li> <li>・胎児異常の診断</li> <li>・子宮および付属器の異常の診断</li> </ul>
<b>妊娠中期以降</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・胎児発育診断</li> <li>・胎児 well-being の診断</li> <li>・胎児異常の診断</li> <li>・子宮頸管の観察</li> <li>・胎盤, 臍帯, 羊水の観察</li> </ul>

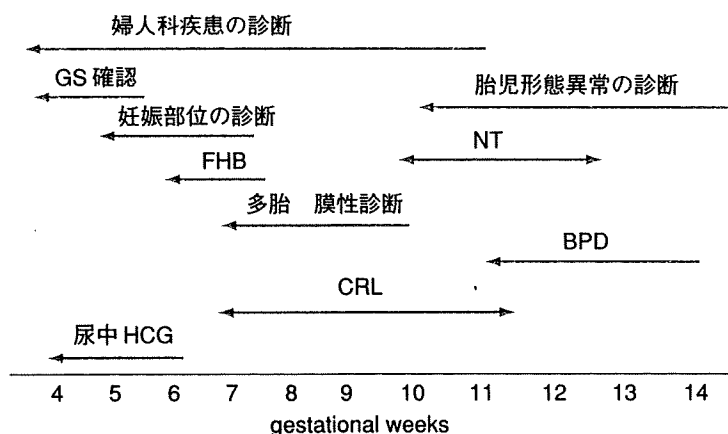


図1 妊娠初期の観察項目(篠塚, 2007; 秦, 2001)<sup>7,8)</sup>

いられているのが胎児各部の超音波計測とそれらにより計算される EFW の値である。EFW を前述の出生時体重基準値で評価するというような混乱もみられるが、EFW は EFW の基準値・曲線で評価するのが正しい方法である。EFW で問題となるのはあくまでも体重値が予測値であることと、必然的に生じる誤差である。現在我が国で標準的な計算法による EFW の精度は妊娠週数・体重のレンジ等に偏りなくほぼ  $\pm 10\%$  (SD) であることが報告されている<sup>12)</sup>。EFW の評価に用いる基準値は正期産、AFD (appropriate for date) 児であった症例の子宮内での計測データを基に異常のない理想的子宮内発育を想定し作成されたものである。

発育の異常を効率よく発見するためには発育曲線の特徴を知る必要がある。そこで EFW 曲線より発育の速度に関する二つの指標を計算した。EFW の平均値の微分値である体重増加率 (g/day) と発育増加をその時点の体重で除した発育負荷 (%/day) を計算した (図 2)。体重増加率は 34 週前後に、発育負荷は 20 週前後に変曲点があることが示された。20 週前後は胎盤機能の完成とともに、発育に余裕が生じてくる (負荷が軽減する) 時期、34 週前後は平均 2,000 g の発育に至る時期で、発育/成熟がある一定のレベルに達する時期という生理学的背景があることが推察される。この発育の変曲点の時期に超音波を行えば効率よく発育の異常をチェックできる可能性がある。またこの中間の 28 週前後はほぼ直線的な体重増加を示す時期である。この時期は、妊娠合併症の発症率が高い時期であることや、羊水量も多くなり、胎児異常のスクリーニングの時期として至適であると想定される時期でもある。このようなことから、この中間の 1 点を含め、妊娠中期以降は 3 回の超音波検査を必要とし、的確なポイントを押さえた検査を行えば、相応の異常のチェックが可能であろうと考えられた。前述の妊娠初期の 9 週前後の CRL 計測、および妊娠 12 週頃の BPD 計測、週数と胎児の形態確認の 2 回を含めて計 5 回の超音波検査が現在の医療レベルを維持する上で最低限度必須なものと考えられた (表 2)。妊娠 34 週以降の超音波検査が必須か否かに関してはさまざまな議論がある。妊娠 34 週、平均体重 2,000 g というレ

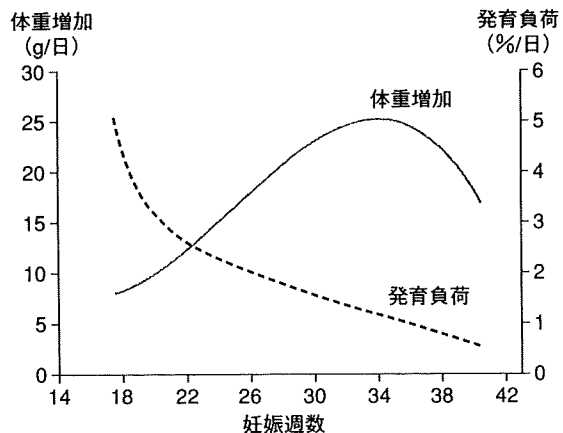


図 2 胎児発育の特徴分析

EFW (推定児体重) 基準値より計算した体重増加率 (g/day) と除した発育負荷 (%/day)

表 2 発育からみた妊娠中の 5 回の超音波検査の時期の提言

- 1) 妊娠 9 週前後：子宮内妊娠、心拍、週数の確認、CRL の計測
- 2) 妊娠 12~13 週：BPD の計測週数の確認、頭部・四肢の確認 (胎児の形態)
- 3) 妊娠 20 週前後：発育の変曲点、発育負荷の低減
- 4) 妊娠 28 週前後：直線的な発育・羊水量増加、妊娠・母体合併症の発症頻度
- 5) 妊娠 34 週前後：体重増加率がピーク

ベルをクリアできれば、その後の管理では胎児の well-being を知ることが重要視される。このような観点から考えると、これ以降の時期は超音波胎児計測よりは胎児心拍モニタリングを行うことのほうが臨床的優先順位が高いのではないかと考えられた。もちろん羊水量の把握という意味では妊娠後期の超音波検査は重要と考えられるが、“発育評価” という意味から今回の minimal requirement の回数には入れていない。

### 結論と提言

子宮内胎児発育曲線として EFW の基準値を母子手帳に掲載し、妊婦健診時の胎児発育の評価として活用することが望ましい。健診ごとの毎回の超音波検査は必要というわけではなく、発育の

チェックという観点から科学的に検討すると妊娠初期2回(妊娠9週前後, 妊娠12~13週)および妊娠中期以降3回(妊娠20週, 28週, 34週前後)の計5回が minimal requirement として推奨される。この提言の超音波検査では, 施行時期以外の詳しい内容, すなわち医学的に必要とされる胎児の形態, 機能異常などのスクリーニング項目などは検討していないが, 詳細な内容については, 今後, 超音波検査のガイドライン等を作成して議論していく必要があると思われる。ここで提言する超音波検査は現在の医療レベルを維持し, かつ向上させていくために, 胎児超音波に習熟した医師・超音波医学会認定超音波検査士等の一定の診断技術をもつ検者が, しかるべき観察時間と検査費用をかけて均一なレベルで行うことが望ましい検査であるということはいうまでもない。

本研究は, 厚生労働省子ども家庭総合研究事業“わが国における新しい妊婦健診体制構築のための研究”(主任研究者 松田義雄, 分担研究者 篠塚憲男)により行われた。

#### 文献

1) 武谷雄二編: 妊婦の定期健診 EBM を考えた産婦人科ガイドライン Update 改訂第2版, メジカルビュー社, 東京, pp69-70, 2006

2) 日本産婦人科医学会: CQ 001 特にリスクのない単胎妊婦の定期健康診査は? 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2008, pp1-5, 2008  
 3) [http://www.mhlw.go.jp/topics/2009/02/tp0226-1/dl\\_10koyou/10koyoua\\_0073.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/2009/02/tp0226-1/dl_10koyou/10koyoua_0073.pdf)  
 4) AIUM Practice Guidelines for the Performance of Obstetric Ultrasound Examinations, 2007  
 5) ACR Practice Guideline for the Performance of Obstetrical Ultrasound, 2007  
 6) ACOG Committee Opinion. Number 297, August 2004. Nonmedical use of obstetric ultrasonography. *Obstet Gynecol* **104**(42): 3, 2004  
 7) 篠塚憲男: 妊婦検診における超音波スクリーニング検査. *産と婦* **74**: 1265-1270, 2007  
 8) 秦 利之: 研修医のための必修知識 B. 産婦人科検査法 11. 妊娠初期の超音波診断. *日産婦誌* **53**(7): N-122-129, 2001  
 9) 超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値の公示について(学会会告). *超音波医学* **30**(3): J415-438, 2003  
 10) 篠塚憲男: 胎児発育をどう評価するか. *周産期・新生児学会誌* **46**(4), 2009(in press)  
 11) 板橋家頭夫: 日本人在胎週数別出生時体格基準値の作成に関する研究. 厚生労働科学研究補助金(子ども家庭総合事業)「周産期母子医療センターネットワークによる医療の質の評価と, フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究」(主任研究者 藤村正哲)平成20年度総括・分担研究報告書, pp140-154, 2008  
 12) Shinozuka N, et al: Formulas for fetal weight estimation by ultrasound measurements based on neonatal specific gravities and volumes. *Am J Obstet Gynecol* **157**(5): 1140-1145, 1987

\* \* \*



## 81 胎児の発育について教えてください

### 回答のポイント

- 1) 胎児の発育を評価する基準値は2種類ある。①出生した時点で体重その他を評価する目的でつくられた出生時体格基準値と、②超音波計測値で計算される推定体重による胎児発育曲線(基準値)である。
- 2) 妊娠中の胎児発育の評価は②の推定体重で行われる。推定体重そのものが原理的に±10%程度の誤差があること、また基準値は理想的な環境下にあった胎児発育を仮定したものであることを理解しておく必要がある。
- 3) 胎児の体重からみた発育は胎盤機能の完成する20週以降直線的に増加し、体重の増加率は34週くらいがピークになる。
- 4) 妊娠40週での出生時の体重は男児初産3,150gで女児初産3,050gである。
- 5) 胎児の発育は子宮内外のさまざまな要因によって影響を受ける。胎児の先天的な因子や母体合併症などによる子宮内環境の悪化が胎児発育不全の要因となる。

### 解説

近年のBarkerらの報告に始まるdevelopmental origins of health and disease (DOHaD)と呼ばれる概念、すなわち虚血性心疾患、高血圧や糖・脂質代謝異常などの成人病の発症と出生体重、母体の低栄養などに関する学説が知られるようになり、胎児の発育と子宮内環境に関する病態生理学的な背景の解析に関心が高まっている。

胎児発育の評価法として、在胎週数別出生時基準値(図1)が従来用いられてきたが、これはあくまでも出生時点での評価に用いるべき基準値である。この基準値は実際に出生した新生児のデータで作成されており、妊娠37週未満のデータはあくまでも早産に至った児の体重から作成された基準値であるため、理想的環境にある胎児の体重を必ずしも表わしてはいない。近年、周産期管理の進歩により、積極的な医学的介入による早産管理が行われるようになり、早産児の内容・出生体重分布も以前とは異なってきた。したがって、このような在胎週数別出生時基準値は“正常の子宮内での発育基準値”として代用することはできず、37週未満の基準値はあくまでも出生後に用いる比較のための基準といえる。

一方、妊婦健診における胎児発育評価は前方視的に行うため、正常と仮定した発育を基準として判断することになる。通常は超音波計測による推定児体重(estimated fetal weight: EFW)によって発育評価が行われる(図2)。超音波計測という原理および方法論上、EFWには±10%程度の誤差が必然的

Key words: 胎児発育, 推定児体重, 超音波, fetal growth restriction

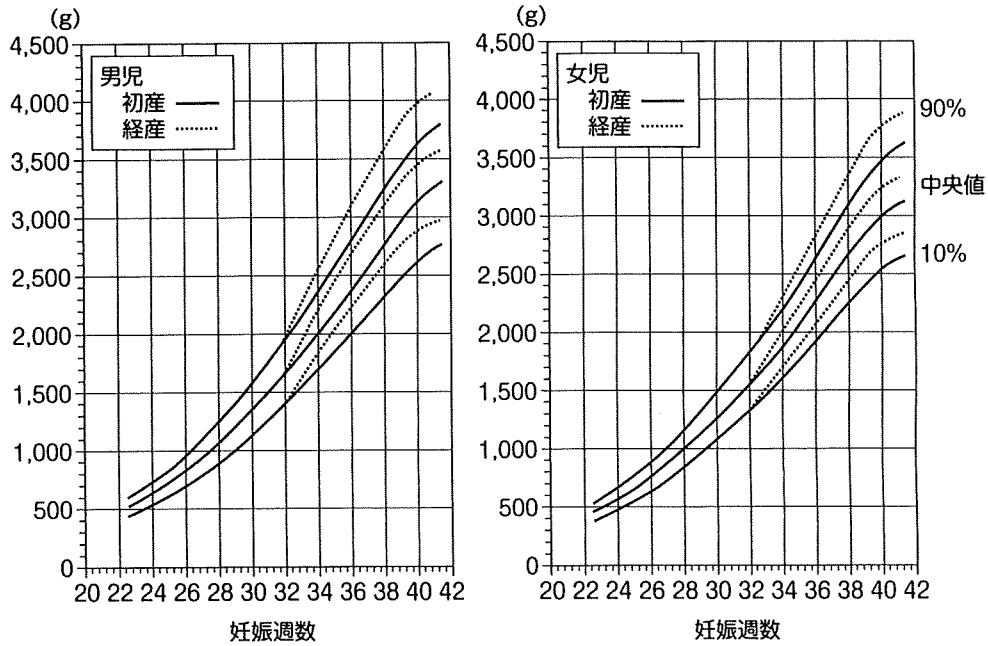


図1 出生時体重基準曲線(小川ら, 1998)<sup>1)</sup>  
 出生時点で体重から発育の程度を判断する基準

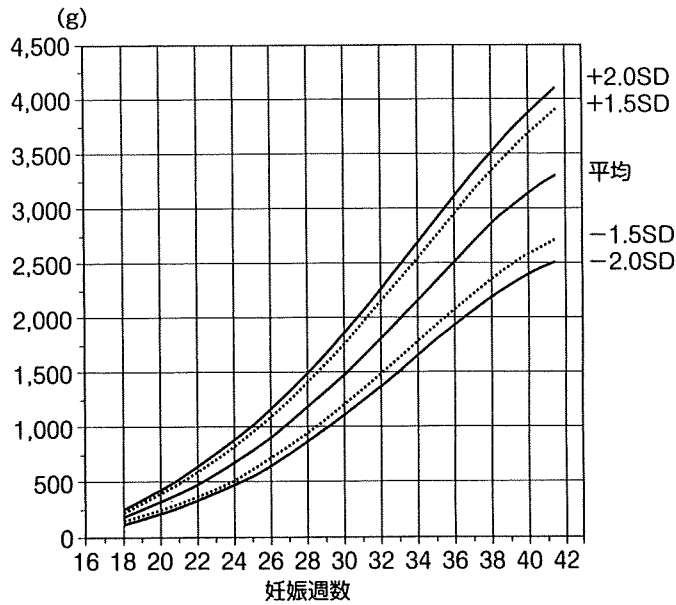


図2 子宮内胎児発育曲線(篠塚ら, 1996)<sup>3)</sup>

推定児体重(EFW)の基準値。正期産・正常出生体重児であった胎児の超音波計測値からつくられた EFW の基準曲線。理想的な子宮内環境にある正常の胎児発育を仮定している。実線±2.0 SD の範囲は 95.4%、破線±1.5 SD の範囲は 86.6%の胎児の正常発育胎児が入る幅である(SD:標準偏差)

表 胎児発育に影響を与える因子

1) 一般的背景因子	
a) 胎児側因子	b) 母体側因子
人種・民族	母体の体格
家系的な因子(体格等)	年齢
性別	生活の物理的環境(標高・気候)
	生活の社会経済的環境
2) 発育異常を起こす因子	
a) 胎児側因子	b) 母体側因子
1) 遺伝子異常	1) 子宮胎盤循環の異常
染色体異常	母体基礎疾患
異数性 trisomy 13, 21 等	妊娠合併症
部分欠損	2) 母体の低栄養・ストレス
遺伝子突然変異	3) 母体の低酸素血症
Genomic imprinting (ゲノム 刷り込み)	母体の心肺疾患・貧血
2) 先天性奇形症候群	4) 自己免疫・血液疾患
3) 子宮内感染症	5) 有害物質
ウイルス感染症	タバコ
4) 多胎妊娠	内分泌攪乱物質
5) 胎盤モザイク (confined placental mosaicism : CPM)	6) 生殖補助医療(ART)
	7) 子宮形態異常・奇形
3) 原因不明	

に伴う。EFW の評価に用いる基準値は正期産・正常体重で出生した児の超音波計測値(必然的誤差を含む)によって作成されたもので、理想的な子宮内環境における正常発育の基準として、臨床での EFW の評価には実用上十分な精度があると考えられる。EFW はその計算値と、平均値からの偏差(SD 値)で評価する。EFW の基準値(子宮内胎児発育曲線)には $\pm 1.5$  SD の範囲に 86.6%、 $\pm 2.0$  SD の範囲に 95.4%の AFD 児が含まれることを意味する。胎児期の評価にはこの EFW の基準値を子宮内発育基準値として用いるのが理論的に正しいと考えられる。

胎児期と出生後の二つの発育基準値の相違と臨床上の意義をよく理解しておくべきである。

(注)：胎児の発育を後方視的に評価する目的で、出生児の当該週数での新生児の体重が 10～90 パーセントイルのものを appropriate for date (AFD)、出生体重が 10 パーセントイル未満の症例を light for date (LFD)、90 パーセントイル以上のものを heavy for date と定義し、その新生児の出生前の子宮内環境や、発育の程度の指標としてきた。すなわち LFD で出生した児であれば胎児発育不全 (fetal growth restriction : FGR) があったことが推察される。しかしながら、妊娠中の診断は EFW により FGR を判断するので、必ずしも FGR=LFD を意味しないことになる。胎児と新生児では発育評価の基準値が違うために、特に早産児においては妊娠中は正常の基準より小さいといわれたが、出生後には AFD と判断されることが起こり得るが、胎児期の発育診断として間違っているわけではない。

胎児の発育に影響を与える因子には胎児因子、母体因子などさまざまなものがある(表)。胎児の先天

異常などに起因する FGR はよく知られているが、近年、注目されているのが前述の DOHaD 学説で、母体ストレス・子宮内環境要因による広義の FGR である。FGR はその名のごとく、先天的あるいは後天的な何らかの要因により惹起された子宮内の環境の変化に対して胎児が反応し、元来その胎児がもつ発育のポテンシャルが抑制された状況にあるものと理解して、ある時点での EFW のみでなく、妊娠週数という時間軸上の発育経過をみて診断されるべき疾患群と考えるべきである。

また、FGR を惹起する子宮内環境の悪化を起こす要因の中には、改善・予防もできる可能性のある病態もある。このような意味からも、胎児の発育＝胎児の健康＝よい子宮内環境＝母体の健康という概念を妊婦にも十分理解してもらう必要がある。

## 文 献

- 1) 小川雄之亮, 岩村 透, 栗谷典量, 他: 日本人の在胎週数別出生時体格基準値. 新生児誌 34 : 624-632, 1998
- 2) Shinozuka N, et al: Formulas for fetal weight estimation by ultrasound measurements based on neonatal specific gravities and volumes. Am J Obstet Gynecol 157 : 1140-1145, 1987
- 3) 篠塚憲男, 他: 超音波胎児計測における基準値の作成. 超音波医学 23 : 879-888, 1996
- 4) 超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値の公示について(会告). 超音波医学 30(3) : J415-438, 2003

### 実際の回答モデル

胎児の発育を評価する基準値には出生した時点で評価する目的でつくられた出生時体格基準値と超音波計測値で計算される推定体重(EFW)による子宮内胎児発育曲線(基準値)の二つがあります。妊娠中の評価には後者の基準値が用いられます。妊婦健診では超音波計測で EFW を計算し、何 g という値と、平均値からの偏差値(SD)がその評価に用いられます。胎児発育曲線の $\pm 2.0$  SD の範囲は、正期産・正常体重で生まれた胎児の約 96% が含まれる幅を表わしています。EFW のそのものが原理的に $\pm 10\%$ 程度の誤差をもっていますから、この $\pm 2.0$  SD の範囲内で胎児の発育がみられるのであれば、基本的に心配する必要はないと思います。発育には性差や個人差もあります。みな同じ体型・体格であるわけではありません。胎児発育の評価は妊娠中の経過に伴う経時的な変化をみて総合的に判断することが重要です。1 回の超音波計測による EFW のみで胎児が大きいとか小さいとか一喜一憂することはありません。

胎児の体重からみた発育は胎盤機能の完成する 20 週以降では直線的に増加し、体重の増加率は 34 週くらいがピークになります。

胎児の発育は子宮内外のさまざまな要因によって影響を受けます。胎児の先天的な因子や母体合併症などに起因する子宮内環境の悪化が胎児発育不全の要因となります。胎児の健康を保つためにはよい子宮内環境の維持、すなわち母体の健康が重要だといえます。

(胎児医学研究所 篠塚憲男)

# 産科と婦人科 別刷

Vol. 76 No. 5 (2009年5月1日発行)

発行所 株式会社 診断と治療社

---

## 特集

産婦人科専攻医の研修：何を教える？何を学ぶ？（周産期編）

## 4. エコー診断：発育評価のポイント

しのづか のりお  
篠塚憲男\*  
胎児医学研究所。

## 要旨

超音波による胎児計測値および推定体重による胎児発育評価は、妊婦健診時の基本手技となってきた。超音波計測による各胎児計測値、推定胎児体重は、その絶対値のみでなく、妊娠週数という時間軸に対する相対的な偏差値として客観的に評価することが重要である。子宮内環境の変化により生ずる胎児の反応としての発育遅延の徴候を的確にとらえることが、発育診断の第一歩であり、それに引き続いて、心拍モニタリングや血流情報等を加えた総合的な胎児 well-being の評価が必要になる。

Key Words fetal growth (胎児発育), ultrasound (超音波), fetal weight (胎児体重)

近年、Barker 仮説にはじまった DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) の概念を支持する数多くの疫学的、臨床的データが示されてきた<sup>1)~3)</sup>。このようなことから、胎児の発育と子宮内環境に関する病態生理学的な背景の解析に再び関心が高まっている。胎児発育評価は胎児の健康状態 (well-being) を知る最も基本的な手段であり、超音波による胎児計測の手技は、現在の妊婦検診において極めて重要な意味をもっている。胎児発育の診断は妊娠週数という規定された時間軸によってなされるため、妊娠初期の超音波計測により、対象の妊娠週数 (予定日) の妥当性が確認されていることが基本となる。本稿では主に胎児発育評価の基本的考え方について概説する。

## 妊娠初期の胎児計測

胎児の発育評価には妊娠週数という評価の基準たる時間軸が正確であることが重要なポイントで、これが不明確であれば以降の胎児発育評価は意味をなさないことになる。分娩予定日は最終月経から算出するのが基本である。ART 等による妊娠で排卵日・受精のタイミングが明らかかな場合は、受精のタイミングを2週0日とする。諸家の報告により、妊娠初期の正常胎芽の発育には個体差がほとんどないとされるため、妊娠週数を確認する、あるいは修正する目的で胎児計測が行われる。妊娠8週から11週の頭殿長 (crown rump length: CRL) 計測値 (10 ~ 50 mm)、10週以降は児頭大横径 (biparietal diameter: BPD) を用いて、妊娠週日の確認を

行う。過去、胎嚢 (gestational sac:GS) の長径の計測値も妊娠初期の評価基準として用いられたが、個体差や計測位置による誤差が大きいこと、高周波の経膈超音波により、数 mm の胎芽の確認も容易になったことなどから、GS 計測値は現在では参考値として用いられている程度になっている。CRL 等の妊娠初期の基準値は、計測値から妊娠週日を確認することを目的として算定されているため妊娠週日は CRL の関数 [ $y = f(x)$   $y$ : 妊娠週日 (日),  $x$ : CRL (mm)] として表される。したがって、CRL の評価は CRL が  $\bigcirc$  mm であるから  $\triangle$  週  $\square$  日  $\diamond$  日であるという表記が正しいことになる。ここで注意しなければならないことは計測値の信頼限界である。CRL 基準値は 10 ~ 50 mm の範囲、妊娠週日では 8 週 0 日 ~ 11 週 6 日までの間で用いるべきで、この範囲外では CRL を用い妊娠週日を推定するのは統計学的に信頼できないことに留意する必要がある。妊娠 11 週以降では BPD を妊娠週数を確認するパラメータとする必要がある。妊娠初期 (妊娠 10 ~ 14 週) には妊娠中期以降に用いる BPD の計測断面を設定するのは解剖学的な脳内構造の相違から不可能であるため、通常は脈絡叢 (choroid plexus) が最も大きく描写される断面よりやや下方の断面を用いる。

### 妊娠週数・予定日の修正について

基礎体温、排卵誘発処置や ART など受精時期が確定できる症例では、CRL の計測で誤差があると思われても基本的に修正はすべきではない。早産や低出生体重児など先天的な異常を伴う児の場合は初期から小さい (CRL も小さい) とする報告<sup>9)</sup>があるからである。临床上必要と考えられる場合に遅くとも妊娠 12 ~ 16 週までには修正を行っておくべきである。一般に予測される計測値による妊娠週日とどの程度誤

差があったら修正すべきかに関しては議論があるが、平均値から 3 ~ 4 日 (平均値を含む 7 日以内範囲) 以上の誤差 (ずれ) があれば修正するほうがよいとする意見が多い。妊娠週日の修正を行う場合は、必ず 1 週以上間隔をあけた複数ポイントでの計測値を参照すること、初期の GS の所見や経時的な CRL, BPD の計測情報を総合的に検討し、修正を行った場合はその後の発育経過を追跡することが肝要である。超音波には原理的にも計測手技においても誤差が生ずることを念頭に置き、ワンポイントの計測値のみを用いた妊娠週数の修正には慎重を期すべきである。また予定日を遅らせることはあっても、早める場合は少ないことをよく理解すべきである。その理由としては、排卵が早く起こる場合でも 3 ~ 4 日とされ、月経周期 10 日目より前に排卵・受精する可能性が非常に低いことが挙げられる。妊娠 9 週前後の CRL, 妊娠 12 週前後の BPD を用いて妊娠週数 (予定日) を推定するのが最も精度が高いとされる。妊娠初期用のチャートの 1 例を示す (図 1)。予定日の修正に際しては超音波装置に表示される値のみでなく、このようチャートにプロットして判断したほうがよい。

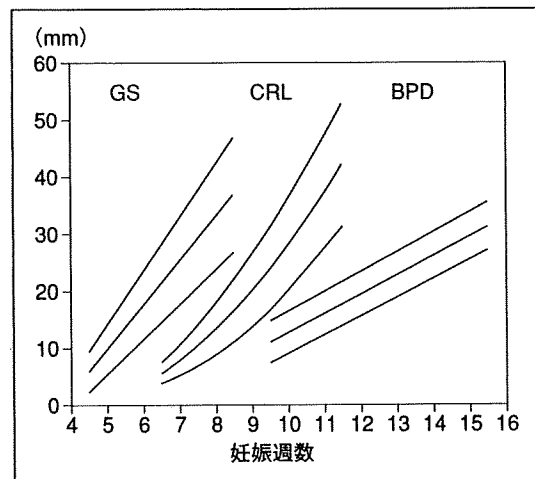


図 1 妊娠初期 胎芽・胎児発育チェック用のチャート例  
[Laboratory for Fetal Medicine Research:LFMR]

## 妊娠中期以降の胎児計測と 発育診断

胎児過各部の計測値とそれらから計算される推定時体重 (estimated fetal weight: EFW) の値が胎児の発育が正常か否かの評価に用いられる。超音波計測値や EFW は妊娠週日の関数 [ $y = (x)$   $y$ : 超音波計測値, EFW,  $x$ : 妊娠週日(日)] で表され, 計測時点の週数における計測値の位置 (分布) を評価するのが正しい方法である。BPD, 腹部周囲長 (abdominal circumference: AC), 腹部前後径 x 腹部横径 (anteroposterior trunk diameter x TTD: transverse trunk diameter: APTD), 大腿骨長 (femur length: FL) が主たる計測のパラメータとして用いられている。計測法の詳細はここでは省略するが, 後述の文献等<sup>7)~11)</sup>を参照されたい。

## EFW の計算

新生児の発育評価として従来から体重が用いられてきたことから, 子宮内の胎児の発育評価においても, EFW がその評価の基準として用いられる。EFW を算出する臨床的な意義は, 通常とは発育のプロポーションの異なる fetal growth restriction (FGR) や, 病的な胎児など, 周産期医療のケアが必要になると想定される胎児を効率よく発見することにある。この目的で開発された方式が以下に述べる胎児のモデルに基づいた理論式である。本式は出生直後の新生児の比重・体積の実測値を用いて構築された胎児の体重を頭部の重さ+躯幹の重さで表した理論式あり, 実測の超音波計測値を多数集積することにより導き出された単純な回帰式ではないことが特徴である。

## 胎児体重推定式

$$EFW = 1.07 \times BPD^3 + 3.42 \times APTD \times TTD \times FL$$

$$EFW = 1.07 \times BPD^3 + 0.30 \times AC^2 \times FL$$

[文献9) 10) より引用]

EFW の評価において, 必ず議論になるのはその推定誤差である。上記の方式を用いた場合, 体重・週数・児のプロポーション等に関係なく, すべてのレンジで偏差 10% 程度の誤差で体重推定が可能で, 日本人胎児に対し最も精度が高いことが示されている<sup>10)11)</sup>。10% 程度の誤差とは児体重 1,000 g であれば標準偏差 ± 100 g, 3,000 g であれば ± 300 g ということになる。体重が大きいくほど誤差の絶対値が大きくなり, 感覚的に EFW の信頼性が欠けるような誤解があるが, EFW の推定誤差は一定の範囲内であり, 数学的に誤差が大きいわけではないことを十分理解しておく必要がある。

## 胎児計測の評価基準値

各超音波計測値, EFW 評価の基準値のデータ<sup>7)8)10)11)</sup>は分布の正規性が確認されているため 1.64SD (標準偏差) が 95 パーセンタイル, 1.28SD が 90 パーセンタイル, -1.28SD が 10 パーセンタイル, -1.64SD が 5 パーセンタイルに相当する。胎児発育の評価は時系列データとして扱い, チャート上にデータをプロットして行くと理解しやすい。最近の超音波機器にはこのようなプログラムが搭載されているので有効に活用されたい (図 2)。また, 超音波計測に伴う個体差や計測技量に起因する誤差があることを念頭において, 発育の時系列データとして計測値, EFW を評価すべきである。先に述べたように, 妊娠中期の発育評価はすでに決定された妊娠週数という時間軸における計測値を評価するものであるから, 当該週数における計測値の分布, すなわち○週○日で, 推定××グラム, △SD というように評価すべきである。超音



OB		胎児#:1
名前: XXX	検査日: 2008/04/07 09:10	
患者ID (MRN): 38115	分娩予定日 (最終月経):	
分娩予定日 (最終月経):	胎齢 (最終月経):	
GA: 28w5d		
EDC (GA): 2008/06/25		
AUA: 30w3d EDC (AUA): 2008/06/01		

推定胎児体重

EFW (AC, BPD, FL) Shino 1,292 grams  $\pm$ 0.13SD

EFW (B, AP $\times$ TTD, F) Shino 1,304 grams  $\pm$ 0.20SD

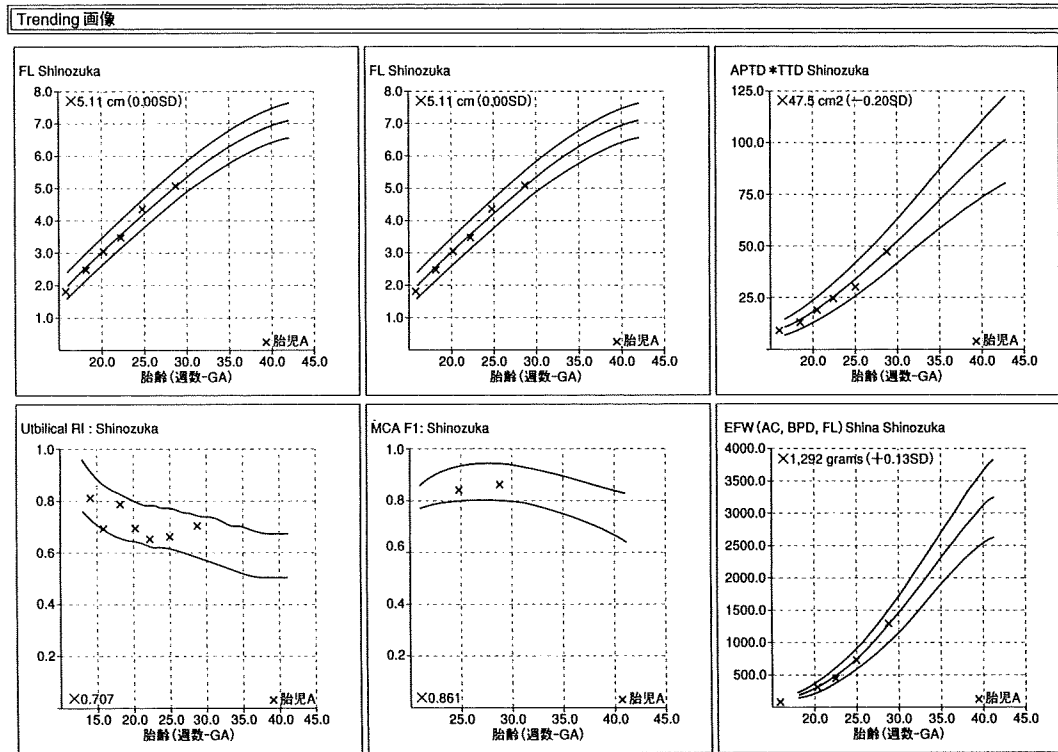


図2 超音波機器に搭載されているプログラムの出力例 (Laboratory for Fetal Medicine Research:LFMR)

波機器には計測値が何週相当であるか表示をするものがあるが、本来の使い方ではなく当該計測値が何週何日の平均値であるというだけの参考値である (図3)。

新生児の出生体重を評価する目的で出生時基準体重曲線<sup>(12)~(14)</sup>と、EFWの評価に用いる基準値 (子宮内発育曲線)<sup>(10)~(13)</sup>とは異なる。なぜなら、出生時基準体重曲線は早産児を多く含む出生児の体重の値を集積して作られたもので、37週以前の基準値はあくまでも“早産に至った児”

の基準値<sup>(12)~(14)</sup>で、基本的に理想的な子宮内環境の正常発育を必ずしも表してはいないと考えられるからである。実際に出生時基準体重曲線 (actual BW based) と EFW の基準曲線 (EFW based) の曲線を比較すると、20週~34週のあたりで、出生時基準体重曲線 (actual BW based) が下方に変位している (図4)。EFWの評価に際し、新生児出生時基準体重曲線を用いて評価を行うと早い時期から発症する発育遅延 (fetal growth restriction: FGR) を見逃す可能

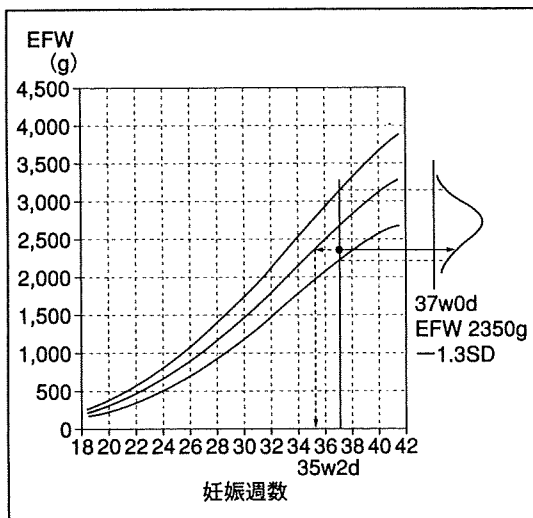


図3 EFWの評価法

妊娠週日に対する計測値の偏差 (deviation) で評価する。37週0日の計測でEFWが2,350gと算出されたとき、超音波機器に搭載されたプログラムは35週2日という値を出してくるが、この値に頼ると、胎児の発育が2週も小さい、35週の発育しかないなど、未熟であるとの誤った印象を与えてしまうことになる。この場合、当該週数の偏差は $-1.3SD$ であり、小さめではあるが基準 (正常) 範囲内である。諸外国のように超音波検査を頻回に行わないところや、妊娠週数が定かではない時には、このような何週相当であるかという値は有用ではあろうが、個別の胎児発育の評価法の指標として根本的に意味がない。

性があるので、EFWの評価にはEFWの基準値、曲線を使用すべきである。基準値の相違から、34週以前の出生ではEFWよりFGR, LFD (light for date) と診断されたが新生児の基準では appropriate for date (AFD) であったというような事態が生じる。これは、前述の基準値の成り立ちから考えれば当然のことで、結果的に早産児のなかでは基準範囲内の体重であったが、理想的子宮内環境にある胎児の体重の基準からすれば小さいということで、EFWによる発育の診断として誤っているわけではない。

### 発育評価の実際、FGRの診断とはなにか？

多くの臨床研究がLFDをFGRとして検討す

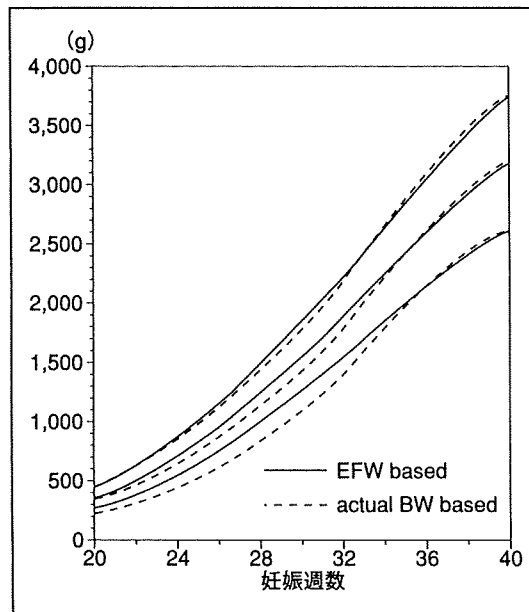


図4 EFWの基準曲線 (子宮内胎児発育曲線) と出生時基準体重曲線の相違

早産児の出生体重を用いてつくられた基準曲線 (actual BW based) と理想的な子宮内環境での胎児体重の推移を表していると考えられる。

る retrospective な研究として行われてきた。しかし、LFDで出生した児であればFGRがあったことは推察できるが、必ずしもIUGR = LFDを意味しないことに留意すべきである。臨床的には prospective な見地でのFGRの診断が重要な意味をもつ。FGRはその名のごとく、何らかの要因により惹起された子宮内の環境の変化に対して胎児が反応し、元来その胎児がもつ発育のポテンシャルが抑制された状況にあるものと理解すると、FGRはある時点での計測値 (推定体重) のみでなく、妊娠週数という時間軸上の発育経過をみて診断 (判断) されるべき疾患群として捕らえるべきと考えられる。そこでEFW等のデータを経時的に基準発育曲線上にプロットし発育状況の把握をすることが日常的に行われている。しかしこの方法のみに頼ると、計測値が正常域、正常下限、正常域以下であるなどの一元的評価に陥りやすい。したがって個々の計測値やEFWの評価は、その基準平均

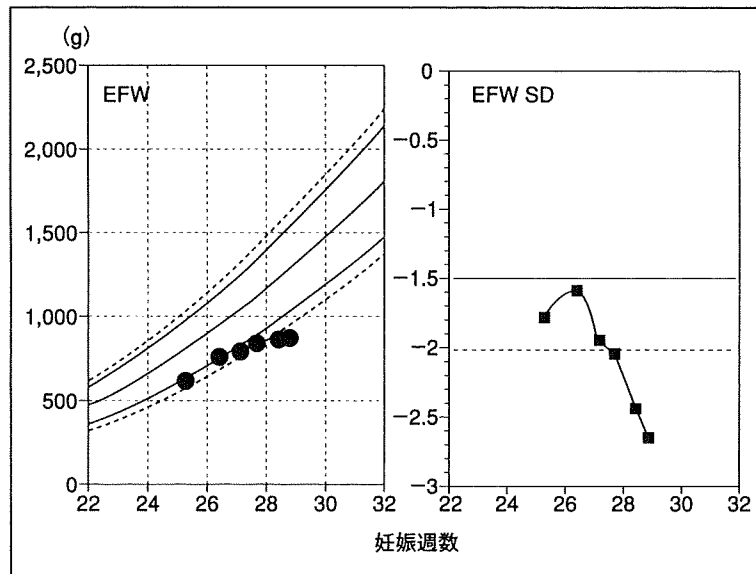


図5 偏差値による発育評価  
偏差による評価のほうが実態をつかみやすい。

値からの偏差を用いる評価法が現実的には適していると考えられる。偏差による基準化を行うことにより、妊娠週数に関係なく、すべてのパラメータの評価が一元的に可能になる。通常の発育曲線上のプロットと偏差表示と比べるとどちらが胎児状況をより理解しやすくなるかは図5に示すように明らかであろう。EFWのプロットからFGRであるが少しずつ“発育している”とpositiveに解釈するか、EFW-SD表示のプロットから発育の速度はより悪化しているとnegativeに解釈するかで、臨床上の取り扱いが異なってくる可能性がある。このように発育の速度（妊娠週数に対する偏差の傾き）によりその重症度をより客観的に評価できる可能性がある<sup>15)~17)</sup>。どの時点でFGRを疑うか・あるいは診断するかについては現実的に明確な基準はないが、超音波計測に伴う誤差を考慮すると、 $EFW < -1.5SD$ の時点では少なくともFGRの可能性のある群として監視すべきであろう。またEFWだけでなく腹部計測などの個々の超音波計測値も同様な基準を用いるべきであろう。FGR診断の方法として頭囲・腹囲の比などをと

る手法も提案されているが、それぞれの計測値(BPDや躯幹径)の発育パターンがリニアでなく、妊娠週数という因子が関与すること、腹部・躯幹の計測は技術上の誤差を伴いやすいこと、また早い時期から発症する発育遅延ではこのようなsymmetricalまたはasymmetricalというような発育分類の意義そのものに問題もあることなどから、このような計測値の比をもって臨床的な診断するのは実際には難しいといわざるをえない。いくつかの試みはあるが“FGRの診断”自体の定義が明確ではない部分があるため、実際には発育の速度・偏差IUGRの診断・予測に関するprospective study自体が難しく、いまだ現実的な手法とはなっていない<sup>15)~17)</sup>。

### 胎児発育異常のスクリーニングを行う時期

わが国では妊婦検診ごとに毎回超音波検査を行う施設が多いと思われるが、効率的に発育異常をスクリーニングするのはいつ頃の時期がよいのかについては種々の議論がある。EFWの基準曲線が理想的な胎児発育を表していると仮

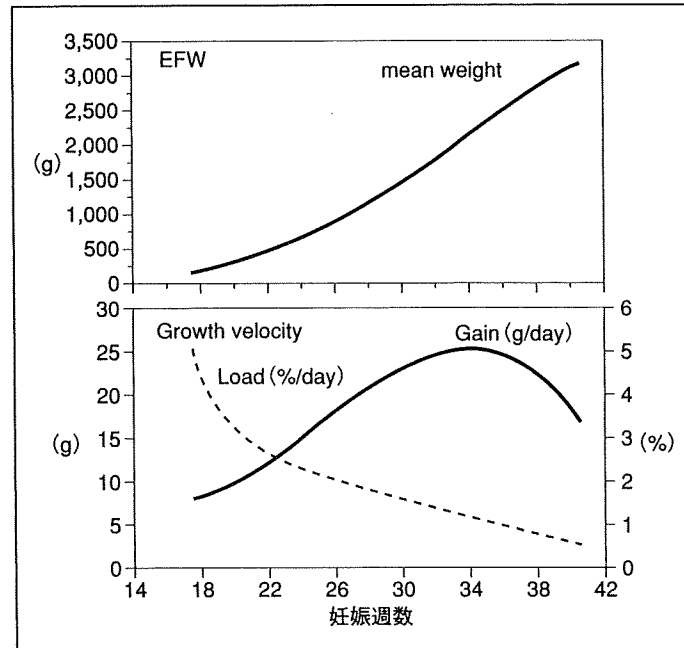


図6 EFWより求めた発育速度

EFWの平均値(上段)とそれより求めた発育速度Gain(g/day)とその体重あたりの負荷Load(%/day)を下段に示す。

(Laboratory for Fetal Medicine Research:LFMR)

定すると、この曲線より数学的に発育速度を推定できる(図6)。発育速度をgain(g/day)とload(%/day)を検討すると、前者には妊娠33~34週のピークと後者には妊娠19~20週の変曲点が認められるのが特徴である。この2つの時期を重点的にスクリーニングすれば効率よく胎児発育以上を発見できる可能性があるかと推察されるか<sup>16)17)</sup>、今後の前方視的研究が必要である。

にはこの基準値が搭載されている<sup>10)~13)</sup>。今後、母子手帳等にも胎児の発育情報としてのEFWの曲線を掲載するかに関しても、現在厚労省班会議等において検討中である。

胎児計測の基準値、回帰式を曲線のデータ、発育評価用のチャートのサンプルは適宜、筆者のサイト <http://www.shinozuka.com> または <http://lab.fetalmed.org> からダウンロードされたい。

## おわりに

超音波による胎児計測を用いたEFWをもとに、どの基準をもって発育を評価するのかという点に関しては、前述のように臨床で少なからず混乱があるようである。本文で述べたように、EFW基準値を用いて発育を評価するのが理論的に正しい方法であり、最新の超音波機器

## 文献

- 1) Baker DJ: Fetal origins of coronary heart disease, *Br Med J* 1995;311:171-174.
- 2) Baker DJ: Fetal nutrition and cardiovascular disease in later life. *Br Med Bull* 1997;53:96-108.
- 3) Gruckman P, et al: *The fetal matrix. Evolution, Development and Disease.* Cambridge University Press, 2005.
- 4) Robinson HP, Fleming JE: A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82:702-710.
- 5) Smith GC, et al: First-trimester growth and the risk of low birth weight. *N Engl J Med* 1998;339:1817-1822.
- 6) Smith GC: First trimester origins of fetal growth impair-