

早稲田大学審査学位論文

博士（人間科学）

妊婦の血中脂質と

低出生体重児の発現との関連

Association between blood lipid levels in pregnant women
and delivery of low birth weight infants

2019年1月

早稲田大学大学院 人間科学研究科

芹澤 加奈

SERIZAWA, Kana

研究指導教員： 扇原 淳 教授

目次

第一章 低出生体重児の発現要因に関する研究動向	1
第一節 低出生体重児に関する定義と概要	1
第二節 DOHaD 説に基づく低出生体重児の出生対策	2
第一項 DOHaD 説の定義	3
第二項 DOHaD 説の作用機序	3
第三節 低出生体重児の発現要因に関する体系的文献レビュー（研究 1）	5
第一項 目的	5
第二項 対象・方法	5
第三項 結果	10
第四項 考察	19
第四節 本章のまとめ	21
第二章 従来の研究の課題と本論文の目的	22
第一節 従来の研究の課題	22
第一項 DOHaD 説に関連したコホート研究の課題	22
第二項 低出生体重児の出生対策の課題	24
第二節 本論文の目的	25
第三節 本論文の意義	25
第四節 本論文の構成	26
第三章 低出生体重児出生に関する地域相関研究（研究 2）	28
第一節 目的	28
第二節 対象・方法	28
第三節 結果	29
第四節 考察	35

第五節 本章のまとめ.....	37
第四章 妊娠中期母体の血中脂質と低出生体重児出生との関連(研究3)	39
第一節 本章の目的.....	39
第一項 背景.....	39
第二項 体内でのコレステロールの変動	40
第三項 妊娠中の母体のコレステロールの変化	40
第四項 母体から胎児へのコレステロール移送	41
第五項 目的.....	42
第二節 対象・方法	42
第一項 成育母子コホートについて.....	42
第二項 対象者及び変数.....	43
第三項 統計解析.....	44
第三節 結果	44
第四節 考察	49
第五節 本章のまとめ.....	51
第五章 総合考察	52
第一節 本論文のまとめ.....	52
第二節 本研究から得られた知見と公衆衛生的意義.....	53
第三節 本論文における限界と課題	61
参考文献	62
本論文に関連した研究業績.....	85
謝辞	87

第一章 低出生体重児の発現要因に関する研究動向

第一節 低出生体重児に関する定義と概要

日本では世界保健機関憲章に基づき、世界保健機関 (World Health Organization: WHO)の作成した ICD (疾病および関連保健問題の国際統計分類: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)を使用し、死亡や疾病データの記録、分析、解釈および比較を行っている¹。最新の分類は、ICD の第 10 回目の修正版である。現在日本で使用しているものは、ICD-10 のまま一部改正を実施した ICD-10 の 2013 年度版として、2015 年 2 月より準拠している。その中の周産期に発生した病態²によると、低出生体重児とは、出生時の体重 (出生体重) が 2,500 g 未満の新生児のことを指す。出生児は体重および在胎週数より分類されるが、基本は出生体重を優先し分類される。それぞれの出生児の分類を下記 Table 1 に示す。出生体重が 1,500 g 未満の新生児を極低出生体重児、1,000 g 未満の新生児を超低出生体重児といい、低出生体重児には極低出生体重児も超低出生体重児も含まれる。低出生体重児は基本的に体重別で分類されているが、在胎週数が少なくなることによって出生体重も少なくなっていくため在胎週数でも出生児を分類する。およそ 37 週から 40 週胎内にいることで身体の機能が成熟するため、37 週以上在胎していた児は正常産児として分類される。在胎 37 週未満で出生した児は早産児と分類され、低出生体重児となる確率も高い。

正常に発育すると在胎週数によって体重増加量がある程度予測されるがその通りに発育しない病態がある。それらの定義は種々あるが、日本産婦人科学会の定義³によると、胎児の発育指標として用いられている出生時基準曲線によって該当週数での新生児の体重が 10 から 90 パーセンタイルで出生した児を appropriate for date (AFD) 児、出生体重の小さい児のことを light-for-date (LFD)児 という。また、出生児の体格という観点から身長及び出生体重も小さい児を small-for-gestational-age (SGA)児 と呼ぶ。ただし、在胎週数と比較して小さ

い児の定義のためのカットオフ値は様々あり、報告者によって異なっている。日本では、10パーセンタイル未満をカットオフ値として、SGAを定義しており、本論文の研究3においても同様の定義を用いた。

なお、本論文では、生物学上の種としての存在を示す場合に「ヒト」と表記した。また、妊娠女性については、胎児を含まずその女性のみを示す場合を「母体」、胎児を含め妊娠している女性を示す場合は「妊婦」と表記した。「母親」は、社会学上の、妊娠中もしくは出産経験のある女性を示す際に用いた。

Table 1 出生児の分類

体重別	
2,500 g未満	低出生体重児
1,500 g未満	極低出生体重児
1,000 g未満	超低出生体重児
在胎週数別	
37週以上	正期産
37週未満	早産
在胎週数に比した分類	
在胎週数に比して出生体重が10～90パーセンタイル	appropriate for date (AFD)児
在胎週数に比して出生体重が10パーセンタイル未満	light for date (LFD)児
在胎週数に比して出生体重および身長が10パーセンタイル未満	small for gestational age (SGA)児

第二節 DOHaD 説に基づく低出生体重児の出生対策

近年、低出生体重児の増加と児の成長後の課題に対して、母子保健・公衆衛生対策の必要性が指摘されている。本節では、これに関連して DOHaD 説について概説する。

第一項 DOHaD 説の定義

DOHaD 説とは Developmental Origins of Health and Disease の略称で、母体環境の影響を受けた胎児が、成人期におけるメタボリックシンドロームや心疾患といった生活習慣病や、幼児・学童期における自閉症などの精神疾患の病態が引き起こされるというものである⁴。DOHaD 説は Barker 仮説が元となっている。Barker 仮説は、David Barker らが発表した疫学研究の結果である。Barker らは、イングランド、ウェールズにおいて、新生児死亡率の高い地域は心血管疾患による死亡率が高いというデータを解析し、2,500 g 以下で出生した低出生体重児は、成人後心血管障害による死亡リスクが高まるという結果を公表した⁵。Barker 仮説が発表された後、同様の大規模コホート研究が行われるようになった。その結果、現在では胎生期における母親の生活習慣が、在胎児に影響を及ぼし、胎児期から乳幼児期における栄養環境が成人期における生活習慣病のリスクとなる、と拡大して捉えられ、DOHaD 説という概念として提唱されるようになった。

Barker 仮説が報告される以前は、低出生体重児は、発育遅延といった乳幼児期の発達リスクのみが捉えられていた。しかし、Barker 仮説により母体内の環境が成人期における疾病とも関連があることが示され、その後、DOHaD 説として、周産期医療の段階で、低出生体重児の発現要因のうち、母体側で対応可能な因子に働きかけることが、児の成長後の生活習慣病発症リスクの低下につながると考えられるようになった。

第二項 DOHaD 説の作用機序

DOHaD 説では、胎児が子宮内にいる際に低栄養といったストレスに曝されることにより、エピジェネティクス変化が起こることが原因であると言われている。未だ詳しい作用機序については不明な点も多い。一方で、DNA などの遺伝情報がメチル化やヒストン蛋白の修飾によって耐糖能が著しく低下し、低栄養の状態でも成長しようと適用することで、「儉約型体質」を獲得するという報告がされている⁶。ヒトは、約3万個の遺伝子をもっているが、

この遺伝子に組み込まれた情報は従来、生涯を通じて安定していると考えられていた。しかし、近年、環境因子に影響を受けやすいことが分かってきた。特に胎児・新生児期から乳幼児期にかけての栄養状態が重要であることが分かってきており、こうした従来とは異なる遺伝子発現への変化をエピジェネティクスと呼ぶ⁷。栄養状態によりエピジェネティクス変化を及ぼす例として、Waterlandらは、妊娠中の母マウスの摂取ビタミン量に応じて仔マウスの毛色に変化したことを報告している^{8,9}。また、羊を用いた実験では、羊を受精の8週間前から受精後6日間の間のみ、葉酸やビタミンB₁₂などが欠如した試料を与えた後通常食へ戻した結果、わずか受精後6日間の中に、遺伝子が低メチル化状態となり出生後の血圧調整や耐糖性に大きな変化が得られたという結果が得られている¹⁰。以上のような研究の結果から、胎内での低栄養というストレスに曝されることが、低出生体重児の出生及び成人期における生活習慣病発症に関連があると推測されている。

胎内における低栄養というストレスを受けた児が出生後に影響を受けるということについて検討した疫学研究が、オランダで行われたRavelliらの研究¹¹の、いわゆる「オランダの飢餓研究」である。第二次世界大戦中、ドイツ軍による経済封鎖と厳冬による極度の低栄養状態を経験した妊婦から生まれた子どもがどのように成長していくかを追跡した研究である。この経済封鎖の間は、平均摂取カロリーが660 kcalであり、現在、厚生労働省が出している妊婦の必要摂取エネルギー量は2,000 kcalであることから考えても、妊婦自身の栄養摂取の点から非常に厳しい状況であったことが推測される。この研究では、経済封鎖の後半、胎児期において子宮内で低栄養に曝された子どもは、30年後の肥満が有意に高かったのである。一方で、胎児期には低栄養に曝されず、新生児期において低栄養に曝された子どもは、肥満が少なかった。この研究から、胎児期の低栄養が影響して、成人後の肥満を引き起こす一方で、低栄養に曝される時期が異なると、その影響の結果が変わってくることを示された。このように、胎児期における低栄養は胎児の遺伝子にある種の変化を及ぼす。また、受精の周辺期間においては葉酸やビタミンB群など多様な栄養素が胎児へ影響を与えており、妊

娠の超初期である受精時期は栄養を適切に取ることが非常に重要であることが明らかとなっている¹².

このようにして胎児期に低栄養というストレスに曝された胎児は、少ない栄養でも成長できるようプログラミングされるため、出生後の栄養摂取において、通常の子より多く栄養吸収が行われ、その結果、成人期での疾患発症リスクが上がると言われている¹³。予防医学的観点から、成人期の循環器系疾患を予防するためにはわずか10か月の妊娠期における周産期での介入だけでなく、その前の段階である妊孕性の高まる妊娠前の時期から、低出生体重児の発現要因を意識した健康管理や保健行動が重要と考えられる。

第三節 低出生体重児の発現要因に関する体系的文献レビュー（研究1）

第一項 目的

前節の通り、低出生体重での出生は、成長後の成人期において、生活習慣病を中心とした疾病リスクが増加すると考えられている。したがって、低出生体重児の発現要因を公衆衛生対策の視点から整理し、個人レベル・集団レベルで対処可能な要因を明らかにすることで、具体的な対策につなげる必要がある。そこで本章では、低出生体重児の発現要因とその関連について体系的文献レビューを行い、低出生体重児の発現要因を公衆衛生対策の視点から整理することを目的とした。

第二項 対象・方法

論文の抽出方法について、Figure1に示した。本研究では、PubMed、医学中央雑誌 web を対象として、それぞれ、PubMed では、「low birth weight, infant, risk factors, pre-pregnancy」、（再検索では「low birth weight, infant, risk factors, pregnancy」）、医中誌では、低出生体重児、危険因子、要因を検索語とした。

検索した結果（検索日：2011年8月16日，2018年11月20日再検索）2,218編がヒットした．そのタイトル及び抄録から低出生体重児の発現要因について検討している文献を283編抽出した．抽出された283編の文献について，Large for Gestational Age や早産児を含めた発現要因についての論文は除外した．論文抽出における低出生体重児の定義は，2,500 g 未満で出生した児である．また，論文に関しては2000年以後の文献を採用した．最終的に，42編の文献が抽出された．なお，対象とした論文はTable2, 3に示した．

抽出した42論文について，低出生体重児発現要因を抽出した．抽出された単語について，1) 生物医学的要因，2) 社会経済文化的要因，及び，妊娠前と妊娠中の時間軸で分類した．さらに，現在でも妊婦を対象とした法律に基づく保健指導の中で対策可能な因子と対策困難な因子に分類した．

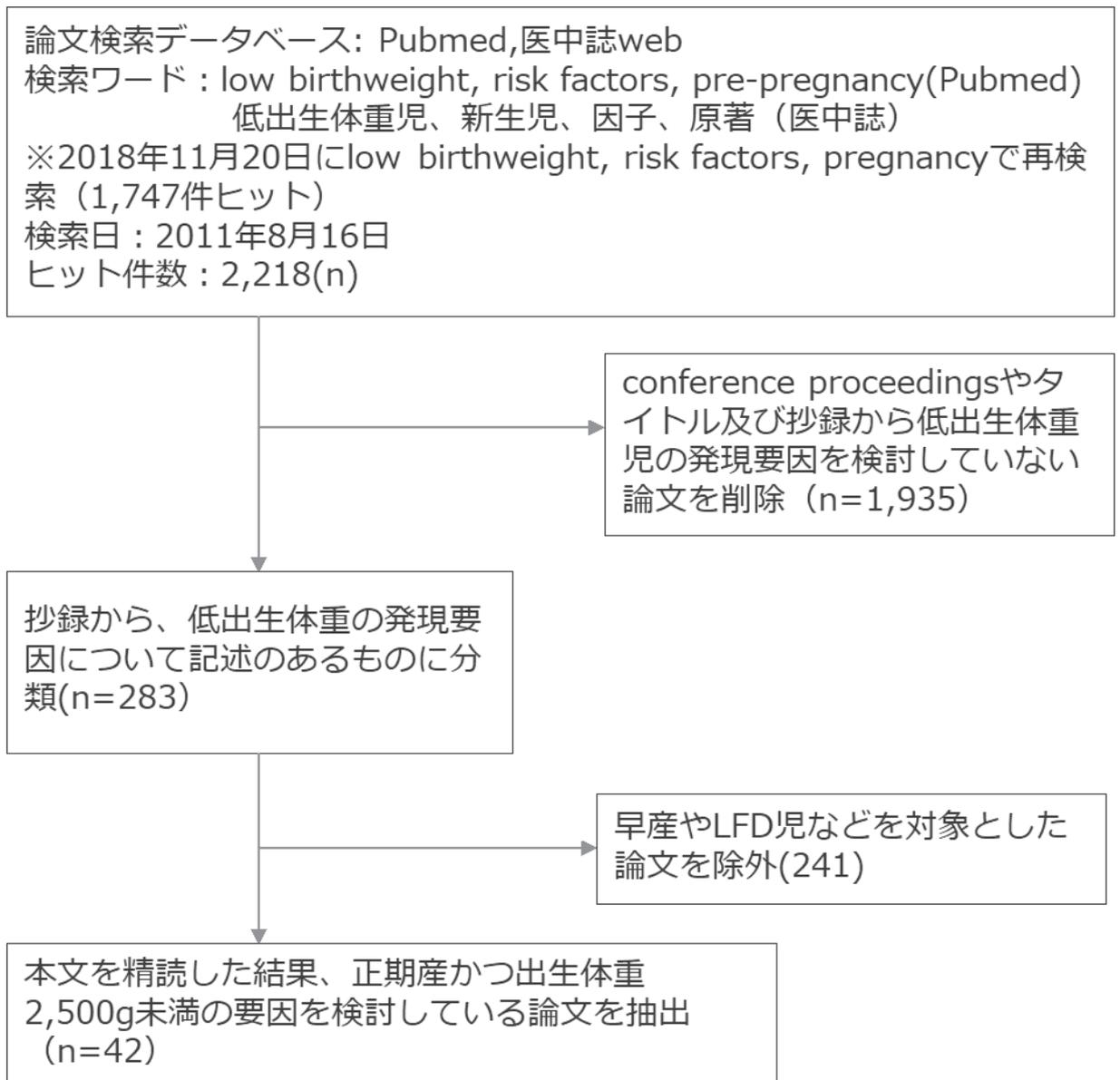


Figure 1 低出生体重児発現要因の論文抽出方法

Table 2 体系的文献レビュー対象論文 (1)

著者	年	対象	指標、要因	結果
Takimoto H	2005	11746名新生児	年齢、体重、BMI、喫煙、早産、飲酒	喫煙、24歳以上、女兒、初産が低出生体重児のリスク因子
Abeysena C	2010	2001年～2002年の妊婦885名 スリランカ	心理的ストレス、行動状況、年齢、体重、学歴、BMI、流産歴	ストレスは関連がない。若年で低BMIの妊婦の長時間立位は低出生体重児のリスク因子
Kuo CP	2010	20歳未満と20～34歳の母親 9880名	若年齢、婚姻歴、移民、学歴、労働、喫煙、飲酒	低出生体重児を出産するリスク因子は若年齢
相澤 志優	2007	1066名の妊婦、1120名の新生児	体重増加量、BMI、年齢、栄養バランス	出生体重と妊娠中体重増加量は正の相関。
Ganesh Kumar S	2010	普通分娩の女性450名	年齢、出産回数、出産間隔、体重	非妊時体重が45kg以下、貧血、20歳以下がリスクを高める
Gingresca C	2011	review	人種	人種は早産、低出生体重と関連がある。在胎週数とは関連なし
Liabsuetrakul T	2011	2006年から2007年の妊婦 1192名	BMI、年齢、人種、学歴、労働、世帯収入	低体重の女性では低出生体重児を出産するリスク高
Suzuki K, Minai J	2007	358名の新生児	出産歴、妊娠合併症、学歴、喫煙、労働	喫煙、家事を一人でこなす、負のイベントはリスク高
Cavalli AS	2000	1714名の妊婦 日本	余暇時間、年齢、体重、喫煙、飲酒	仕事内容、喫煙、非妊時体重はリスク因子
Rosen D, Seng J. S. et al	2007	148名の妊婦	人種、栄養摂取、心理系既往歴、心理的ストレス	配偶者からの暴力や心理的ストレスがある妊婦は低出生体重児出生リスクが2倍
瀧本 秀美	2006	15～29歳の女性30903名 日本	栄養摂取、年齢、BMI、喫煙、飲酒	妊娠前の低体重と妊娠中の低体重増加はリスク因子
津田 淑江	2002	低出生体重児と適正体重児 122名 日本	食生活、栄養状態、年齢、BMI、体重増加量	エネルギー摂取量、タンパク質、脂質の摂取状況は低出生体重児出産婦が有意に低い
Ohmi H	2001	1950年～1970年の低出生体重児	低出生体重児出生率	女性のBMIが減少している時期は低出生体重児出生率上昇
相澤 志優	2004	1880名の妊婦 日本	年齢、体重増加量、妊娠回数、生活習慣	低出生体重児発症率は体重増加量と相関
Frederick IO	2008	2670名の単胎児出産した母親 スウェーデン	人種、婚姻歴、喫煙、早産、妊娠合併症	妊娠前の低BMIは低出生体重児のリスク因子
Fujita N	2005	1204名の妊婦 カンボジア	健診受診回数、出産場所、学歴、世帯収入	初産婦と産科合併症は低出生体重児と関連があった。健診回数とは関連がなかったが傾向が見られた
Teramoto S	2006	916名の妊婦	世帯収入、非妊時体重、出産回数、喫煙、飲酒、コーヒー摂取	低収入が低出生体重児と明らかに関連あり
重田 公子	2008	女子学生とその母親 210名 日本	若年、瘦身、BMI、体重増加量	痩せ女性は低栄養状態で、低出生体重児を出生する傾向
佐田 麻由香	2010	健康な妊婦45名 日本	体重増加量、身長、BMI、血液データ	胎児の発育は適当な母体体重増加量と関連あり
Dubois L	2006	1998年の妊婦2103名 カナダ	早産、性別、片親、社会階層、学歴	喫煙をしていて、社会的経済的地位の低い母親はリスクが6-12倍
Ng MH	2007	都市部の妊婦 436名 カンボジア	周産期ケア、社会経済的指標、BMI、経産回数	周産期ケアを受けない女性はリスクが明らかに高い
横山 正明	2009	歯科検診を受けた妊婦 739名 日本	歯科検診時期、早産、喫煙習慣	喫煙している妊婦は口腔状態が悪く、低出生体重児のリスクも高い
上田 公代	2000	1987年～1995年のデータ 173167名分	居住地域	低出生体重児発生率は都市部に多く、山間部に少ない

Table 3 体系的文献レビュー対象論文 (2)

著者	年	対象	指標、要因	結果
Olafsdottir AS	2006	健康な妊婦408名 F ¹	喫煙、栄養摂取、体重増加量、BMI	妊娠前もしくは妊娠初期に禁煙をすればリスクは高くない
Bai J	2000	7191名の単胎出生児	人種、年齢、母国語、保険	喫煙は明らかな低出生体重児リスク
中村敬	2011	review	体重増加、多胎、喫煙	正期産児が早産児で、体重増加の時期が異なる。胎内環境悪化、喫煙、多胎は低出生体重児のリスク
高橋栄憲ら	2011	review	栄養摂取、栄養素、貧血	低栄養、血清鉄の低い妊婦は有意に出生体重が低い
Khan A, Nasrullah FD, Jaleel R	2016	37週以上の単胎妊娠947名	出生年齢、出産回数、妊婦健診、母体体重、社会経済的状況、喫煙、胎児性別	低出生体重児を出産した母親の7割は妊婦健診を受けていなかった。妊娠初期の低体重、貧血、社会経済的状況が低いことがLBW出生と関連があった。
Bailey BA, Byron AR	2007	経済的に恵まれていない農村の単胎妊娠221名	出生年齢、婚姻歴、教育、収入、体重増加、妊婦健診、喫煙、飲酒、葉物	妊娠中の体重増加が少なく、喫煙している女性はLBW出生リスクが高い。
Tabchareon C, Pnjaroen S, Suwanrath C, Krisanapan O	2009	221名の単胎妊娠	高年齢(40歳以上)、社会経済的状況、産科合併症(糖尿病、高血圧症、早期陣痛)	40歳以上の妊婦は20代~30代と比較し社会経済的状況、産科合併症に差があり、母体の高年齢は独立したLBW出生リスク因子であった。
Rahman LA, Hari NN, Sallah N	2008	624名の妊婦(312名のLBW出産妊婦)	年齢、婚姻歴、教育歴、就業状況、婚姻歴、出生歴、帝王	低出生体重児を出産した母親は正常体重児を出産した妊婦と比較し、妊娠高血圧症に罹患するリスクが5倍高い。
Mwula AS, Sizya S, Rudatsikira E	2011	マラウイ島5024名の妊婦	年齢、婚姻歴、地域、教育歴、社会経済的状況	教育レベルが低く、社会経済的状況が悪い妊婦は低出生体重児を出産するリスクが高い。
Meyer JD, Warren N, Reisine S	2007	コネチカット州出生登録簿 26408人の単胎妊婦	年齢、人種、妊婦健診、就労状況、業種、	就労状況及びの環境と低出生体重児との明らかな関連は見られなかったが、仕事の忙しさとLBW出生が多い傾向があった。
Barbieri MA, Silva AA, Bettoli H, Gomes UA	2000	ブラジル南東部の単胎出生コホートの4698人	年齢、婚姻歴、地域、収入、喫煙、出産回数	母親の妊婦健診の訪問回数が多いことや母親が喫煙していることとLBW出生のリスクを高める。
Herbst MA, Mercer BM, Beazley D, Meyer N, Carr T	2003	8523名の産科にかかっていた女性データ	年齢、人種、健康保険の種類、既往歴	低出生体重児を出産した母親は周産期での罹患率が高く、また無保険である傾向が得られた。
Badshah S, Mason L, McKelvie K, Payne R, Lisboa PJ	2008	1089名の単胎出生児とその家族	年齢、婚姻歴、居住地域、年齢、妊婦健診、出産歴	低出生体重児の出産リスクは、20歳以下の低年齢、人種(移民)、貧血であった。
Dickute J, Padaiga Z, Grabauskas V, Nadiusaistiene R, et al.	2004	1702名の単胎出生児(症例群は3851名)	年齢、婚姻歴、教育歴、収入、居住地域	妊娠中の失業、低収入、低学歴は低出生体重児のリスク因子となることが明らかとなった。
Munbare SSI, Mandankar G, Darade R, Yenge S, Tolani MK, Patole K	2012	2382名の正期産児の母親	年齢、出産間隔、身長、体重増加、出産回数、教育歴	低出生体重児の出産リスクとなるのは出産間隔が36か月以内、低身長、非妊時やせ、体重増加不良であった。
Khoshnood BI, Wall S, Lee KS	2005	NCHSのデータ100万人	人種(アメリカン、メキシコアメリカン、アフリカ系、白人)	低出生体重児の出産リスクを人種別で見ると、メキシコ系アメリカ人が加齢のリスクを最も受け、白人は低い結果となった。
Wenman WMI, Joffres MR, Tataryn IV	2004	2047名の単胎出生の女性	婚姻歴、年収、初産年齢、喫煙、飲酒、栄養摂取、人種	低出生体重児の出産リスクは年収、喫煙、人種(アボリジニ)であった。
Vertore MVI, Gama SG, Lamarca Gde A, et al	2010	96名の低出生体重児と393名の正期産正常体重児	年齢、体重、体重増加量、BMI、収入	低出生体重児のリスクは、妊娠中の低収入および低BMIであった。
Ohsumiya BO, Ofowwe GE	2004	440名の低出生体重児出産の母親	年齢、既往歴、妊娠合併症、健診受診、LBW出産歴、婚姻歴	妊娠状態、健診受診、低出生体重児出産歴が低出生体重児のリスク因子であることが明らかとなった。

第三項 結果

抽出された単語（発現要因）とそれを指摘している論文数を Table4 に示した。25 単語が抽出された。最も多かったのが、年齢で、順に喫煙、体重増加、社会経済的状況、BMI、人種、栄養摂取、出産歴、学歴、婚姻歴、健診受診、高血圧、居住地域、妊娠高血圧症候群、胎盤トラブル、妊娠中の出血、心理的ストレス、労働環境、家族サポート、次の出産までの期間、低出生体重児出産歴、貧血、多胎、胎児の性別、薬物摂取となった。

次に、抽出された 25 の発現要因を保健指導によって対策可能な因子と対策困難な因子に分類した (Figure 2)。

Table 4 低出生体重児発現要因と抽出論文数（複数カウント）

発現要因	論文数
年齢	26
喫煙	16
体重増加	11
社会経済的状況	11
BMI	10
人種	10
栄養摂取	10
出産歴	9
学歴	9
婚姻歴	8
健診受診	6
高血圧	5
居住地域	5
妊娠高血圧症候群	4
胎盤トラブル	3
妊娠中の出血	3
心理的ストレス	3
労働環境	3
家族サポート	3
次の出産までの期間	2
低出生体重児出産歴	2
貧血	2
多胎	2
胎児の性別	2
薬物摂取	2

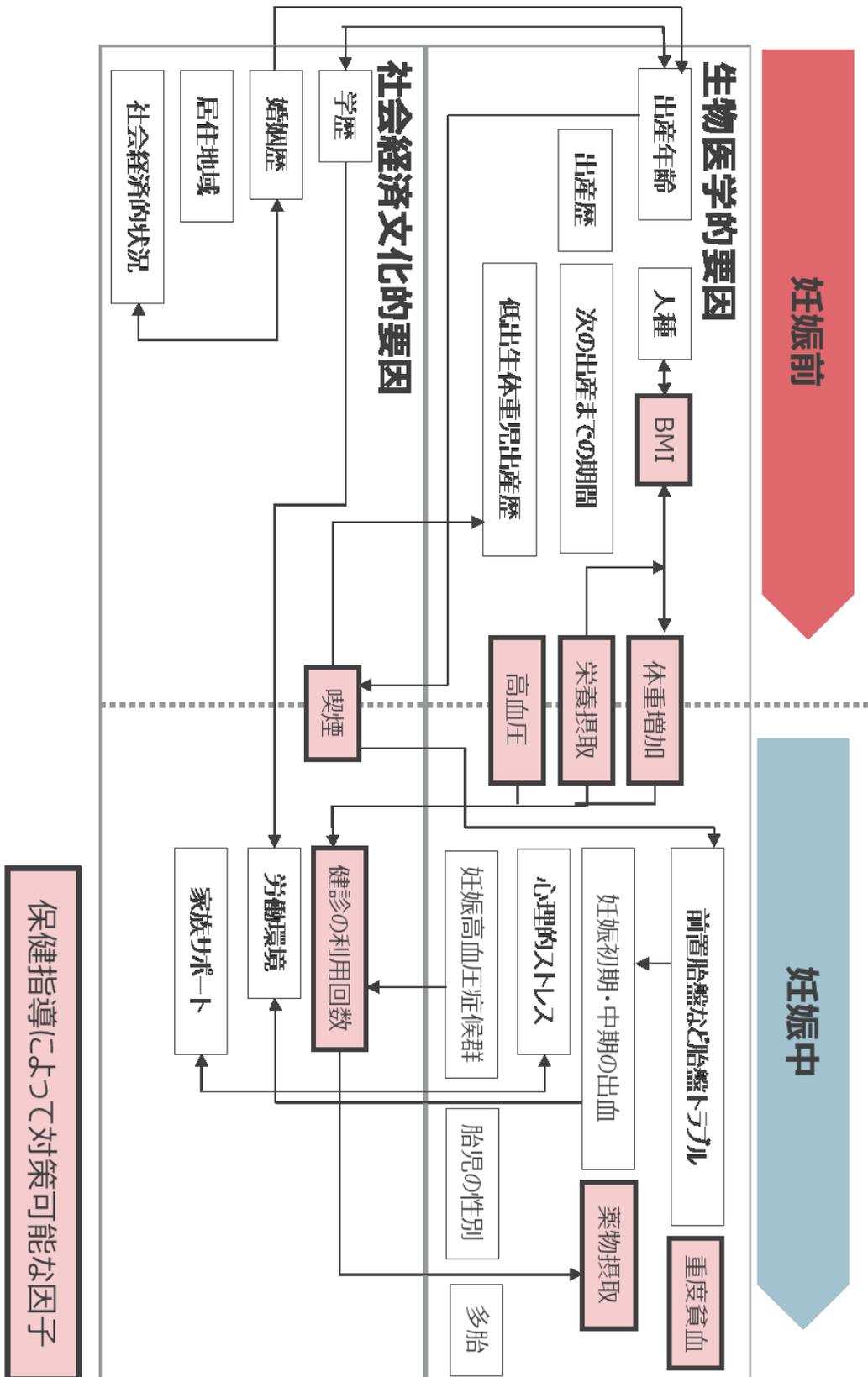


Figure 1 低出生体重児の発現要因の分類

1) 生物医学的要因における妊娠前のみの要因は、年齢、人種、BMI (Body Mass Index) , 出産歴、低出生体重児の出産歴、次の妊娠までの期間であった。妊娠前および妊娠中の因子は、体重増加量、栄養摂取、高血圧であった。さらに妊娠中のみの因子は、妊娠高血圧症候群、妊娠初期もしくは中期の出血、重度の貧血、心理的ストレス、薬物摂取、前置胎盤などの胎盤トラブル、胎児の性別、多胎であった。

2) 社会経済文化的要因における妊娠前のみの要因は、学歴、社会経済的状況、婚姻歴、居住地域であった。妊娠前および妊娠中の要因は、喫煙であった。妊娠中のみの要因は、健診の利用回数、労働環境、家族サポートであった。

1. 生物医学的要因

a) 妊娠前の発現要因

低出生体重児の発現要因として年齢は多くの論文で検討されている¹⁴⁻²³。Takimoto らは、母親の年齢が低すぎることで、もしくは高すぎることで低出生体重児の発現要因となることを報告した²⁴。Abeyseena らは、母親の年齢が1歳上がるごとに低出生体重児の発現リスクが、0.94 (95%CI:0.87-0.98) と低くなることを報告した²⁵。Kuo らは、20歳以下の母親から低出生体重児の出生が他の高い年代の母親と比較して相対危険度が1.50 (95%CI:1.09-2.07) と有意に高い結果になったことについて、低年齢の母親は、瘦身志向により不適切な体重増加をしている結果であると結論づけ、年齢のみがリスク要因ではないことを指摘した²⁶。また、年齢と低出生体重児出生との関連が多く指摘、仮定されている一方で、統計学的に有意な関連がないとする報告²⁶もみられた。Ganesh らは、母親の年齢が20歳未満の場合は、20代、30代と比べて、出生体重児出生の相対危険度が3.96 (95%CI:1.25-12.62) と有意に高いことを報告した²⁷。しかしながら、インドでは、一般的に10代の母親の方が、そうでない母親と比較して低出生体重児の出生率が低いと考えられており、Ganesh らが行った研究結果は、

インド国内の一般の認識とは逆の結果となった²⁷。

人種については、Giurgescu らは、白人と黒人を比較し、黒人の方が低出生体重児および超低出生体重児を出生する傾向があることを報告している²⁸。しかしながら、Liabsuetrakul は、人種によって妊娠前の体格が異なるため、人種よりも重要なのは妊娠前の BMI と妊娠中の体重増加量であることを指摘している²⁹。アジア人は他の人種に比べ痩身であるため、妊娠前に体重過多であった母親から低出生体重児が出生する相対危険度は、0.2 (95%CI:0.04-0.7) と低い結果となったことが報告されている²⁹。加えて、アジア人以外の場合、妊娠前に体重過多である母親は過体重児を出生する傾向にあるという結果を示した²⁹。このように、現在までのところ、低出生体重児の出生のひとつに、人種差が^{18,20,30}考えられる。

妊娠前の母親の体格が痩せである場合、そうでない場合と比較して低出生体重児の出生率が高くなるということが複数の研究^{25,31-34}で指摘されている。母親の体格の指標としては、BMI が使用されている²²。Ohmi らは、1965 年～1998 年までの日本における低出生体重児の傾向と、20 代、30 代女性の BMI の移り変わりが、低出生体重児の増減と同様の傾向がみられ、若年女性の痩身傾向の増加に伴って低出生体重児が増加したと結んだ³⁵。相澤らは、母体の体格について着目し、肥満群では、2,500 g 未満の児を出生したものはいなかったことを報告している³⁶。Frederick IO.らも同様に、高 BMI 群で、低出生体重児を出生したケースがなかったことを報告した³⁷。

妊娠・出産歴と経産回数では、研究者によって相違があるもの検討が行われてきた^{14,16,19,21,30}。Fujita らは、低出生体重児を出産した経験が、次子の低出生体重児の発現因子であることを報告した³⁸。また、Teramoto らは、少ない出産回数で、児の予測体重も小さくなることを報告した³⁹。低出生体重児出産歴や初産が、低出生体重児の出生と関連があると考えられた。

一方で、人工妊娠中絶及び自然流産歴に関しては、出生体重とは関連がないという報告があり³⁹、人工妊娠中絶および自然流産歴と低出生体重児の関連については、さらなるエビデ

ンスの蓄積が求められる。

b) 妊娠前および妊娠中の発現要因

妊娠中の体重増加量と出生体重の関連についてはいくつかの論文で報告^{15,21,22}されている。妊娠中の少ない体重増加量が低出生体重児の出生と関連することを報告している^{36,37,40}。瀧本は、妊娠中の体重増加量を7 kg未満、7~9 kg、9~10.6 kg、10.6~12.8 kg、12.8 kg以上の5段階に分けBMIで痩せ、普通、肥満と分類したときの適切な体重増加を検討した。痩せの場合は、体重増加量が7 kg未満、7~9 kgの両群で低出生体重児の出生率が有意に高くなった。この結果から、体重増加量だけではなく、妊娠前の体格に応じた体重増加を指導する必要があると指摘した³³。また、笹田らは、母親の胎盤や羊水などの重量を除いた母体の実質体重の週あたりの増加量と胎児の週あたりの体重増加には正の相関があったと報告した。しかしながら、母親の全体重増加量と胎児の体重増加量とは統計学的に有意な関連を示さなかったことから、胎児発育の指標として、母体の実質体重増加量が良い指標ではないかと結論付けた⁴¹。

栄養摂取と低出生体重児の発現要因についても近年多くの検討がなされている^{22,42}。高橋らは、妊娠前の摂取カロリー状況や、栄養素摂取状況が胎児の体重増加に関わってくることを報告した⁴³。さらに、鉄と出生体重が関連していることを報告し、妊娠以前から体内鉄貯蔵率の低い女性は、低出生体重児出生の可能性が高まることを報告した⁴³。相澤は、妊娠中に栄養バランスを考えた食事をしている妊婦はそうでない妊婦より、児の出生体重が重くなる傾向があることを報告した⁴⁴。津田らは、低出生体重児出産群と非出産群で、出産婦のエネルギー摂取量、タンパク質、脂質摂取量が、低出生体重児出産婦の方が統計学的に有意に低いことを報告した³⁴。さらに、低出生体重児出産婦は、コンビニエンスストアやスーパーマーケットの惣菜の利用が多く、ダイエット経験やスナック菓子をよく食べる等の傾向があり、食に対する重要性を理解していない可能性を指摘し、幼少期から家庭での食教育の重要

性を指摘した³⁴。中村によれば、出生児の体重と母体の栄養摂取の関係は、在胎週数 36 週前後で変化する。胎児は、妊娠 36 週頃より母体の摂取カロリーの影響を強く受け、栄養摂取の制限により胎児の体重増加が抑制される。つまり、正期産児においては、36 週以後の母親の摂取カロリーによって出生体重が変化するが、在胎週数 36 週未満のいわゆる早産児は在胎週数に比例した出生体重児であることを報告した⁴⁵。

妊娠中の適切な体重増加につながる栄養摂取とその指導が、低出生体重児の出生対策として重要であることが示唆された。

c) 妊娠中の発現要因

妊娠中の合併症として、高血圧、妊娠中毒症、出血、前置胎盤や胎盤早期剥離などの胎盤の問題、貧血などがあるが、それらは単体で現れるわけではなく複合的に表出する。妊娠中に何らかの合併症に罹患した場合、低出生体重児出生の可能性が有意に高くなるという報告がある^{31,38,46}。Cavalli らは、妊娠週数 37 週以前の入院経験がある場合、低出生体重児出生の相対危険度が 3.57 (95%CI: 1.62-7.84) であったことを報告した³²。Ganesh らは、妊娠中に貧血であった場合、低出生体重児の出生率が有意に高いことを報告した²⁷。

精神的要因としては、Suzuki ら³¹は、妊娠中に困惑することがあった、もしくはマイナスイな考え方をしている妊婦は、低出生体重児出生の可能性が統計学的に有意に高くなることを報告した。この研究³¹では、心理的ストレスが、家族サポートと関連していると考察している。同様に、他の研究²⁵でも、家族サポートとの関連が指摘されている。

胎児の性別が、女兒であること、また双胎以上であることが、低出生体重児の発現要因になることが指摘されている^{19,46}。Dubois らは、男児に比べ女兒の方が、低出生体重児の出生率が高かったことを報告した⁴⁷。また Takimoto らは、女兒における低出生体重児出生の相対危険度が 1.52 (95%CI: 1.15-2.01) と男児と比較して高く、また、多胎は単胎と比べて低出生体重出生の相対危険度が、1980 年で、19.2 (95%CI: 11.7-31.4)、1990 年で 20.4 (95%CI: 11.8-

35.2), 2000 年では 49.9 (95%CI: 28.8-86.4)と, 全ての年代で高いことを報告した²⁴.

2. 社会経済文化的要因

a) 妊娠前の発現要因

社会経済文化的要因に関しては, 低収入を低出生体重児の発現要因とする研究^{15-17,22,39,47}が複数報告されている. 両親の教育歴により収入も変化することを指摘した研究^{28,48}もみられる. Suzuki らは, 母親の教育歴が高い場合, そうでない場合と比べて低出生体重児出生の相対危険度が低くなることを報告している³¹. その理由として, 高学歴であることが高収入を得られる職に就く可能性に影響し, そのことが低出生体重児出生の低下につながっていると結論付けている. しかしながら, それぞれの要因との間の詳細な機序については議論が必要である.

婚姻歴については, Dubois らは, 出生時にすでに片親であった場合, 平均出生体重とは関連があるが, 低出生体重児とは関連がなかったことを報告している⁴⁷. 婚姻歴や婚姻状況それのみが要因となっているわけではなく, それに関連した要因が複合的に影響していることが指摘されている. 瀧本らは, 未婚, あるいは離婚歴のある母親は, 喫煙習慣を有することが多く, 喫煙が低出生体重児の出生に影響している可能性を指摘した³³. Kuo らは, 20 歳未満の若年層で, 低出生体重児の出生可能性が高くなることを指摘し, 20 歳以上の母親と比較して, 20 歳未満の母親は, 離婚歴と未婚の割合が統計的に有意に高いことをその理由とした²⁶.

居住地に関して, 上田らは, 出生体重 3.5 kg 以上の児は平地に住んでいるものが多く, 低出生体重児群は大都市圏に高い傾向がみられることを報告している⁴⁹.

b) 妊娠前および妊娠中における発現要因

母親の妊娠中の喫煙が, 低出生体重児の発現要因であることは多数の研究で報告されて

いる^{15,16,19,26,42,50}。Olafsdottirらは、アイスランドで、妊娠中に喫煙をしていた女性は適切な体重増加を得られない傾向にあったと報告している。出生体重は、喫煙群、禁煙群、非喫煙群すべてが3,000gを超えており、喫煙群の出生体重も統計学的に有意に少ないわけではないことを報告し、人種間の問題は避けられないことを指摘した⁵¹。Suzukiらは、周囲の者や同居家族が喫煙していると低出生体重児の出生可能性が統計学的に有意に高くなることを報告した³¹。また、Baiらは、低出生体重児群の母親は、喫煙習慣を有する者が統計学的に有意に多く、さらに仕事を持たず家にいる母親の喫煙率が、仕事を持つ母親に比べて統計学的に有意に高かったことを報告している⁵²。Duboisらは、社会経済的地位が低く喫煙習慣のある母親が低出生体重児を出生する相対危険度を、6.27 (95%CI: 2.45-16.09)と報告し、低喫煙が、出生体重児の終章において社会経済文化的要因となることを指摘した⁴⁷。

一方で、アルコール摂取との関連については、複数の研究^{24,32,33,39}が低出生体重児出生と関連がないことを報告している。

c) 妊娠中の発現要因

多くの研究で、妊娠中の健診受診や保健センターとの関わりの重要性を指摘^{14,20,23,46}している。Ngyらは、妊娠中に保健センターへ3回以上健診を受けている母親は、一回も健診を受けていない母親と比較して、低出生体重児出生の相対危険度が0.06 (95%CI: 0.01-0.39)と統計学的に有意に低くなったことを示した⁵³。Fujitaらの研究では³⁸、保健センター訪問回数と出生体重との関連はみられなかったとしたが、対象となったプノンペンでは病院の数も十分でなく、ヘルスケア施設へのアクセスが不便であるために訪問している妊婦自体が少ないことが影響した可能性を指摘している。横山らは、歯科検診による低出生体重児出産と歯周状態の関連を報告した⁵⁴。

労働条件では、Cavalliらは、妊娠中に肉体労働に従事している母親は、従事していない母親と比較して統計学的に有意に低出生体重児出生が多かったことを報告した³²。Suzukiら

は、家族からのサポートがなく、一人で家事労働を行っている母親と低出生体重児の発現との関連を報告している³¹。Abeyseena らは、妊娠中期における一日の立ち姿勢が 2.5 時間以上である妊婦は低出生体重児出生の相対危険度が 2.26 (95%CI:1.10-4.69) であり、さらに睡眠が 8 時間以下の場合、低出生体重児出生の相対危険度が 2.84 (95%CI:1.49-5.40)であることを報告している²⁵。Rosen らも同様に、妊娠中に配偶者から日常的に家庭内暴力などを振るわれることや家族のサポートを受けられていない状態の妊婦と、そうではない妊婦を比較し、家族のサポートを受けられていない妊婦は低出生体重児の出生率が 2 倍以上となることを報告した⁵⁵。

第四項 考察

体系的文献レビューの結果、低出生体重児の発現要因を、発生的な時間軸上に、生物医学的要因と社会経済文化的要因の 2 つに分類した。低出生体重児の発現要因は、妊娠中の要因だけでなく、妊娠前から妊娠中に継続して胎児に影響を与えている可能性が高かった。

妊婦において、低栄養状態が続く場合、妊婦自身の体重増加は見込めず、結果として低出生体重児の発現可能性を高めることになる。2015 年版の食事摂取基準における妊婦のエネルギー必要量は、非妊時に比べ、妊娠初期で 50 kcal/日、妊娠中期で 250 kcal/日、妊娠後期で 450 kcal/日を負荷するよう示されている⁵⁶。これらは、胎児の発育と母体自身の血液量の増加、乳腺の発達、子宮の増大などに必要とされる量と考えられている。母体内の状況変化を考慮した食生活を送るためには、一日に三食、バランスのとれた適切な食生活が重要であると考えられる。適切な栄養摂取がもたらす妊娠後の体重増加や適切な BMI については、母親学級や妊婦健診における対面指導による保健指導が可能である。

妊娠中の合併症である妊娠高血圧症候群や重度の貧血、妊娠初期や中期の出血は、低出生体重児出生および胎児発育を妨げる要因となる。江口らは、特に妊娠中毒症の重症度および症状別、発症時期が出生体重児に影響する母体要因であると報告している⁵⁷。特に、胎児発

育に影響するのは、重症の妊娠中毒症で、高血圧に蛋白尿を伴っている複合型であることが、同じグループの研究で報告されている⁵⁸。日本では、母子保健法第13条にて、各市町村が必要に応じ、妊産婦に対して健康診査を行うことを規定している。さらに、平成21年から、厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知において、望ましい健診回数、実施時期、各回実施する基本的な妊婦健診の項目を示している⁵⁹。定められた時期に健診を受診し、医師や看護師、保健師から適切な指導を受けることが、低出生体重児の対策となる。神岡は、産婦人科医の適切な指導がなく、禁忌・危険薬物の摂取が、低出生体重児の発現リスクになる⁶⁰と報告している。合併症と同様に適切な時期に健診を受け、医師や専門家による安全な服薬指導を受けることで、妊娠中に避けるべき薬を適切に排除することが可能となる。

胎盤の重要な機能として、エネルギー源の供給、酸素供給がある。前置胎盤といった胎盤トラブルにより、胎盤の機能が低下することで児への酸素やエネルギーの供給が低下し児の発育遅延をきたすと考えられる。機能的な問題のため、予防することは難しいが、ここでも健診の定期受診が、より安全な妊婦生活を送る上で重要となる。

今回明らかとなった妊娠前の学歴などの社会経済文化的要因のいくつかを保健指導で変化させることは難しい。シカゴにおける地域社会研究プログラムでは、黒人の場合、近所の人の経済状態が悪いと出生体重が低く、白人の場合近隣からのソーシャルサポートが希薄であると体重が低くなりやすい傾向が明らかになっている⁶¹。日本においては、都市別の生活・環境要因や医療指標、ソーシャルサポートといった指標との関連を検討している研究はあまりなく、今後の課題と言える。

喫煙は、胎内発育を阻害する要因であると言われており、低出生体重児発現の最たる要因であるとされている⁶⁰。今まで以上の喫煙対策が、低出生体重児の出生対策に繋がると考えられる。

家族サポートについては、母親の家事労働に伴う立ち仕事を家族からの支援により減らすことでリスクが減少するということが報告されている³¹。単純な労働時間・負荷の減少と

いう側面だけでなく、家族の理解や協力体制があることが妊婦の精神的な安定につながるという心理的側面もあると考えられる。こうした側面について、病院や保健センターで行われる父親学級などを通じた保健指導が求められる。

第四節 本章のまとめ

本章では、DOHaD 説について概観し、低出生体重児の発現要因について体系的文献レビューを行った。低出生体重児の発現要因について、生物医学的要因及び社会経済文化的要因の二つの側面での理解の有用性と公衆衛生施策の中で対応可能な要因があることを指摘した。

第二章 従来の研究の課題および本論文の目的

第一節 従来の研究の限界と課題

本節では、低出生体重児の出生およびその後の成人期における生活習慣病を予防するための公衆衛生施策を検討するために、まず、現在までの研究の課題について二つの視点から整理する。

第一項 DOHaD 説に関連したコホート研究の課題

DOHaD 説が提唱されてから様々疫学研究が実施されてきた。しかしながら、すべての人種や地域で当てはまるのかどうかについては不明な点も多い。現段階では、日本人を対象にした DOHaD 説を裏付けるような疫学研究の成果を報告したものはほとんどない。

DOHaD 説が提唱されてから、環境と子どもに関する 10 万人規模のコホート研究が、いくつかの国で行われている (Table 5)。

Table 5 世界各国の母子コホート研究

国	コホート調査名称	リクルート数	状況
アメリカ	National Children's Study (NCS)	約10万人	2000年開始 2014年最終報告を もって終了
デンマーク	The Danish National Birth Cohort (DNBC)	約10万人	1996年開始 継続調査中
ノルウェー	Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)	約10万人	1999年に開始 継続調査中
韓国	Korean Children's Environmental Health Study (KO-CHENS)	約10万人	2015年に開始 継続調査中
イギリス	Life Study	約8万人	2014年開始 2015年リクルート数が 目標に届かず中止
日本	The Japan Environment and Children's Study (JECS)	約10万人	2010年開始 継続調査中

小児環境保健に関する大規模疫学調査の国際的な動向 http://www.env.go.jp/chemi/coah/commission/shiryo/h28_2/pdf/mat06.pdfより抜粋して引用

2015年に中止したアメリカの子ども調査での最終提言⁶²では、本調査で得られたデータは有益で今後子どもと環境の関係性について明らかになる可能性があるとしているが、実

際にデータが分析され、各種疾患との関連要因や機序が解明されるのはこれからであり、得られたエビデンスを政策に反映させるには今後さらに時間を要する。調査内容ごとの小規模な研究の実施とその積み重ねが重要である点にも言及している。

イギリスでは、DOHaD 説の前身となる Baker 仮説の提唱に影響を与えたコホート研究があり、古くから子どもを対象とした追跡研究が実施されている。新たに、2014 年からイギリス史上最大のコホート研究を実施するために母子をリクルートしていたが、目標リクルート数に達することができず、中止することとなった。

大規模コホート研究の実施には、長い年月が必要なだけでなく、適切に人員を集め、追跡をしていかなければならないため非常に大きな労力がかかる。日本でも、環境省が中心となり、国立研究開発法人国立環境研究所、国立研究開発法人国立成育医療研究センターと共に、2011 年 1 月から 2027 年までを予定しているコホート研究、エコチル調査が始まっている。すでにいくつかの研究が成果として報告されている⁶³ が、開始されて間もないため報告数は多くない。日本のコホート研究の課題は、他国のコホート研究と比較して、中心研究施設がないため、各拠点ユニットで検体を収集、分析という過程をとるため、小規模の研究になりがちである。しかしながら、アメリカの子ども調査の結論にもある通り、調査目的を見据え、小規模でも研究とその結果を積み重ねていくことが重要と思われる。

第二項 低出生体重児の出生対策の課題

前章で整理した低出生体重児出生の発現要因のうち、母体における生物医学的要因については、母体側の保健行動によって改善されるものがいくつかある。

DOHaD 説を受け、予防医療や先制医療といった考え方の中で、周産期医療の重要性が指摘されている。ニュージーランドでは、国家レベルでの生活習慣病予防のために、妊娠中から健康教育に取り組んでいる。具体的には、出生前の胎児の発育のために必要な行動、適切な妊婦の栄養摂取、有害物質の回避などを教育している⁶⁴。日本においても、母子保健施策

の中で、自治体による母親学級や、産科の医師や看護師による保健指導が行われている⁵⁹。しかし、Kubotaらは、妊婦を対象とした栄養摂取状況を調査すると、20代の平均摂取エネルギー量が妊娠期に必要な分を満たしておらず、妊娠前の食習慣をそのまま継続していると報告している⁶⁵。DOHaD説に基づいて考えた時、妊娠期においても妊娠前と変化しない食事内容の、いわゆる低栄養の状態であることは、低出生体重児出生の発現となる。また、日本では、健やか親子21という平成13年から平成26年における母子保健の国民運動計画を実施した。その中で、全出生数に対する低出生体重児出生率を減少傾向へという目標を設定したが、健やか親子21が始まってから平成26年まで、低出生体重児出生率は増加し続けており、目標は未達のままこの施策は終了した⁶⁶。その後健やか親子21（第二次）が平成27年から始まり、引き続き基本課題Aとして全出生中の低出生体重児の割合を減少させる目標が設定されているが、その減少には至っていない。

第二節 本論文の目的

本論文では、前節第一項、第二項で示した二つの課題を検討するため、次世代の健康創出という視点を持って日本の公衆衛生施策に対する基礎的知見を得ることを目的として、低出生体重児の出生について、地域相関研究（地理疫学的研究）と症例対照研究（分析疫学）を行った。

第三節 本論文の意義

本研究では、低出生体重による出生が、成人期の生活習慣病や心疾患リスクを高めるといふ問題に対して、低出生体重児の発現要因の分析結果（研究1）に基づいて、社会経済文化的要因および母体側の生物医学的要因を検討した（研究2、研究3）。研究3では、低出生体

重児の発現要因として、母体の血中脂質、とりわけ LDL コレステロールに着目して、症例対照研究を行った。ここでは、国立研究開発法人国立成育医療研究センターで 2011 年から実施しているコホートデータを用いて分析した。これまで、日本国内において、コホートデータを用いた妊婦の LDL コレステロールと低出生体重児の関連を報告したものはみられない。血中脂質を指標とした妊婦への保健指導や健康管理など、今後の母子保健、公衆衛生対策を検討していく上で、新たな知見を提供するものであり、社会的意義の高い研究である。

第四節 本論文の構成

本論文は下記の図のような構成となっている (Figure 3)。第一章で、低出生体重児の発現要因に関する研究動向を示し、その要因について整理をした。第一章での知見に基づいて、第三章では、政府統計情報を用いて、低出生体重児の出生率の推移について地域相関研究を行い、特に周産期医療政策を社会経済文化的要因として検討した。第四章では、国立研究開発法人国立成育医療研究センターの母子コホートデータを用いて、母体の LDL コレステロールに着目した症例対照研究を行い、生物医学的要因からの検討を行った。第五章では、低出生体重児の出生対策として母子保健、公衆衛生行政への提言を含む総合考察を行った。

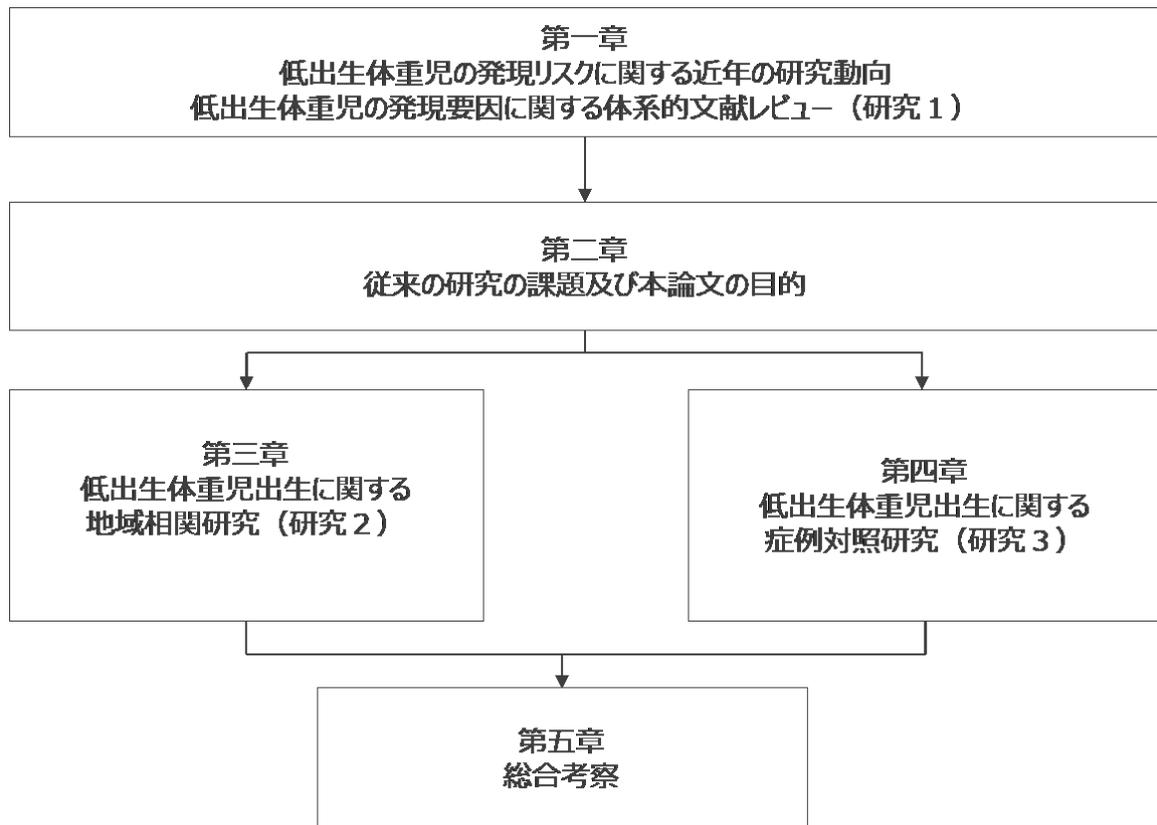


Figure 2 本論文の構成

第三章 低出生体重児出生に関する地域相関研究（研究2）

第一節 目的

成人期における心疾患や糖尿病をはじめとした生活習慣病の予防のために、周産期での予防対策が重要であることは、第二章で述べた。低出生体重児は近年増加しており、低出生体重児の発現要因については、第一章で整理した。その発現要因における社会経済文化的要因の中で、特に「居住地域」に着目して、地理的空間的に検討した論文はあまりない。日本においては、上田らが低出生体重児は大都市圏に多く、低出生体重児が少ない農村部の母親はソーシャルサポートの認知度合いが高く、ストレスが少ないことを報告している⁶⁷。海外では、地域別の低出生体重児の発現要因として、低い医療水準やソーシャルサポートの希薄を報告⁶¹している。

本章では、低出生体重児の出生率について、都道府県に着目した地域相関研究を行い、社会経済文化的要因の中で特に周産期医療政策という点から検討した。

第二節 対象・方法

本研究では、厚生労働省が公開している都道府県別 2,500 g 未満出生率（出生数千対）（以下、低出生体重児出生率）を用いた。都道府県別低出生体重児出生率は、総務省統計局のホームページ、政府統計の総合窓口 e-stat の地域別統計データベースより抽出した。抽出年次は、1975 年、1992 年、2009 年の 3 時点とした。1975 年を最古年とした理由は、研究を開始した 2011 年時点で、e-stat 上に公開されていた低出生体重児出生率の最古のデータが 1975 年であったことによる。同様に 2009 年が最新データとして公表され、入手可能であった。また、1992 年は、1975 年と 2009 年の中間であることが抽出理由である。この 3 つの年にお

ける都道府県別の低出生体重児出生率について、7段階（40以上50未満、50以上60未満、60以上70未満、70以上80未満、80以上90未満、90以上100未満、100以上）で地図上に記し、時間的空間的特徴を可視化した。次に、1975年と1992年、1975年と2009年、1992年と2009年ごとの低出生体重児出生率の増加率を算出した。算出方法は、増加率＝比較年／基準年、とした。例えば、1992年と2009年を比較するとき、1992年が基準年、2009年が比較年となる。

第三節 結果

(1) 1975年都道府県別低出生体重児出生率（出生数千対）（Figure 4）

1975年の低出生体重児出生率の全国平均は58.5であった。都道府県別低出生体重児出生率の高い上位5県は、沖縄県（81.9）、佐賀県（67.1）、宮崎県（67.1）、熊本県（66.4）、高知県（65.7）の順であった。逆に、低い県は、下から、青森県（49.3）、宮城県（49.7）、山形県（52.0）、長野県（52.1）、埼玉県（52.4）であった（Table 6）。沖縄県が飛びぬけて高値であった。低出生体重児出生率の高い県のうち4県が、九州沖縄地方の県であり、低い県上位3県が東北地方であることから、この年の低出生体重児出生率は、南が高く北が低い「南高北低型」であった。

(2) 1992年都道府県別低出生体重児出生率（出生数千対）（Figure 5）

1992年の低出生体重児出生率の全国平均は67.7であった。都道府県別低出生体重児出生率の高い上位5県は、沖縄県（93.3）、福岡県（75.6）、静岡県（75.5）、栃木県（75.3）、佐賀県（75.2）で、この年も沖縄県が大きく高い値を示した。低い県は、徳島県（59.2）、滋賀県（59.2）、山形県（59.3）、新潟県（59.8）、群馬県（60.4）の順で、この5つの県の上に大きな差はみられなかった（Table 6）。

この年は、九州沖縄地方に加えて、静岡、栃木といった本州の県が上位に入ってきていた。一方で、滋賀県や山形県、新潟県といった日本海側の県が低出生体重児出生率の低い地域として浮かび上がった。

(3) 2009年都道府県別低出生体重児出生率（出生数千対）（Figure 6）

2009年の低出生体重児出生率の全国平均は95.80であった。都道府県別低出生体重児出生率が高かったのは、上から、山梨県（116.1）、沖縄県（115.3）、島根県（111.6）、鹿児島県（106.6）、宮崎県（105.7）の順であった。低かったのは、石川県（78.5）、山形県（82.8）、福井県（85.6）、鳥取県（89.0）、新潟県（89.4）の順であった（Table 6）。

これまでの2年とも、沖縄県が最も高かったが、今回山梨県が初めてトップとなった。ただし、これまでと同様に、日本の南部に低出生体重児出生率の高い地域が集積していた。低出生体重児出生率の低い地域については、5県中4県が日本海側に位置する県であった。

(4) 低出生体重児の増加率

1975年と2009年の低出生体重児出生率を比較すると、低出生体重児出生率の増加した都道府県は、高い順に、山梨県（206.6%）、長野県（193.9%）、島根県（188.8%）、青森県（187.2%）、栃木県（183.1%）であった。この上位5県について、他の年次間での増加率と順位を示した。

1975年と1992年で比較すると、山梨県は132.0%の増加率で全体の2位、長野県125.1%の増加率で全体の16位、島根県は122.4%の増加率で全体の11位、青森県は129.6%の増加率で全体の5位、栃木県は131.4%の増加率で全体の3位であった。1992年と2009年を比較すると、山梨県が156.5%の増加率で全体の3位、長野県が154.9%の増加率で全体の6位、島根県が154.4%の増加率で全体の7位、青森県が144.4%増加で全体の19位、栃木県は139.3%の増加率で全体の21位であった（Table 7）。

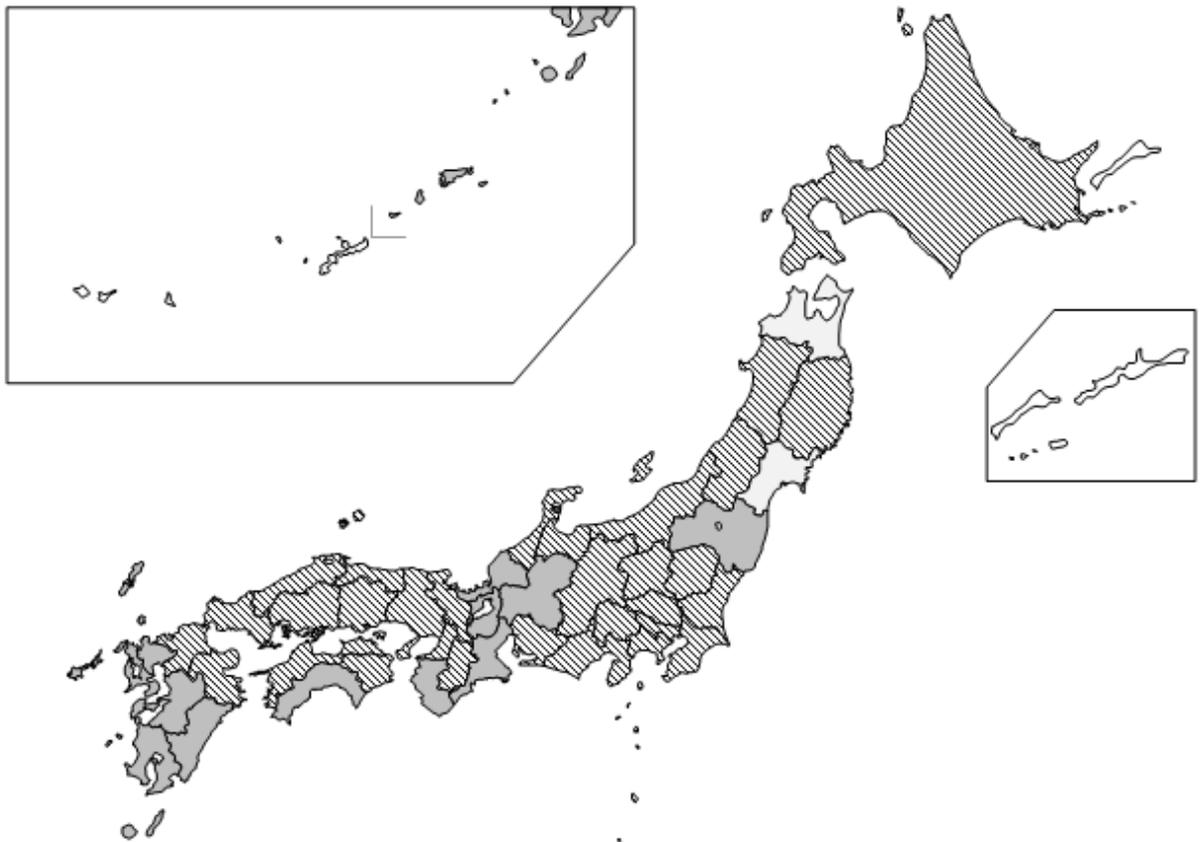
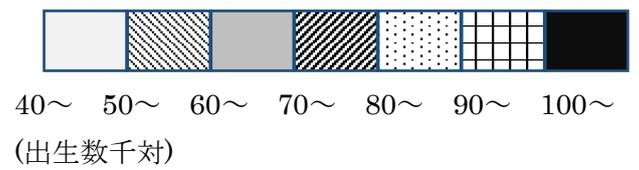


Figure 3 1975年都道府県別低出生体重児出生率（出生数千対）



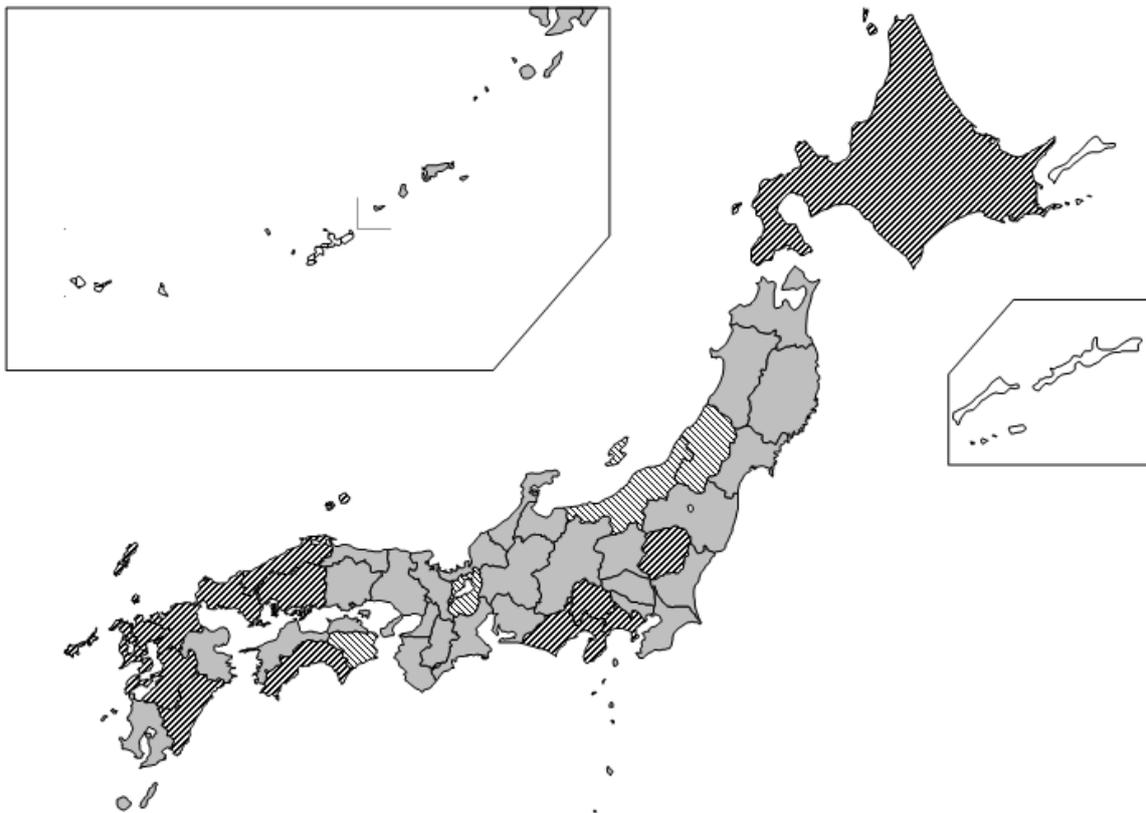
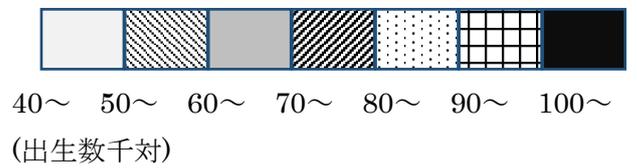


Figure 4 1992年都道府県別低出生体重児出生率（出生数千対）



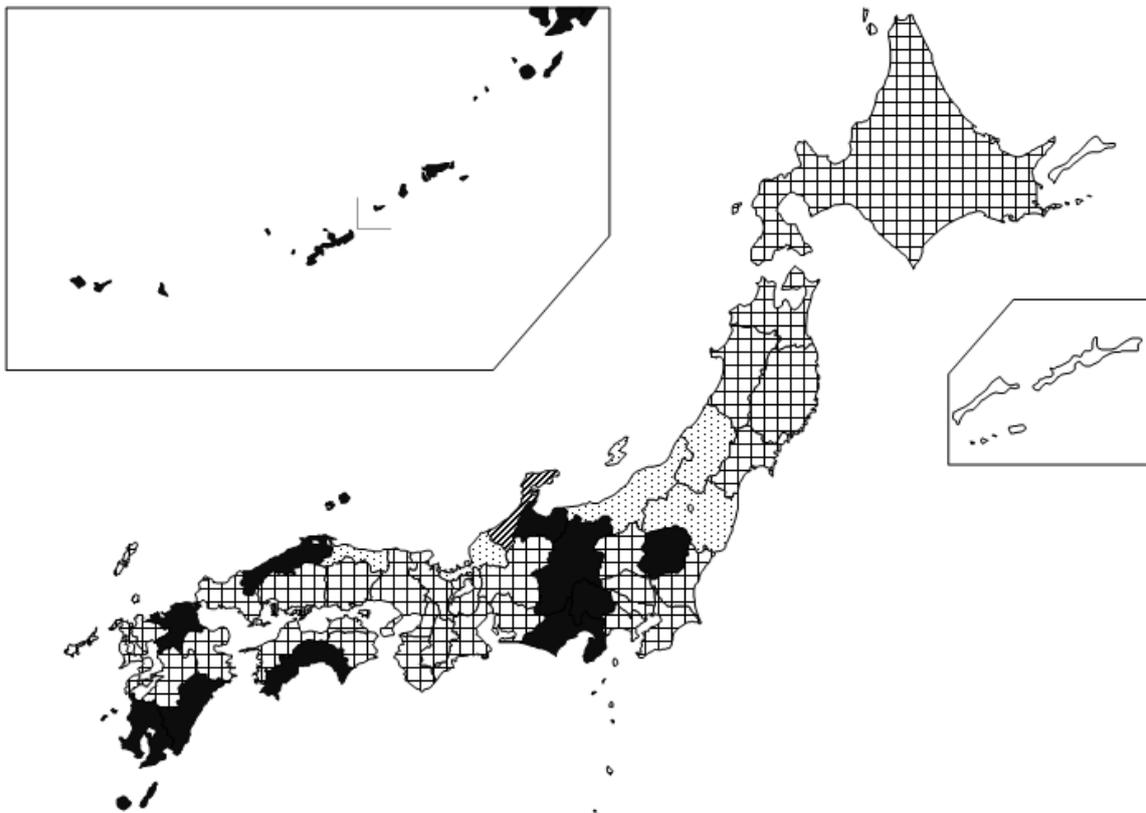


Figure 5 2009年都道府県別低出生体重児出生率

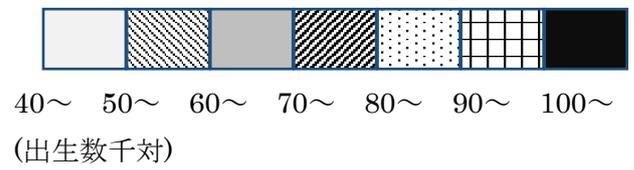


Table 6 都道府県別低出生体重児出生率（出生数千対）色分け表

	1975年		1992年		2009年	
	低出生体重 児出生率	色分け	低出生体重 児出生率	色分け	低出生体重 児出生率	色分け
北海道	57.6		72.7		91.4	
青森県	49.3		63.9		92.3	
岩手県	58.0		66.7		90.4	
宮城県	49.7		65.9		90.9	
秋田県	52.6		61.8		96.2	
山形県	52.0		59.3		82.8	
福島県	60.8		63.5		89.6	
茨城県	55.0		66.2		90.3	
栃木県	57.3		75.3		104.9	
群馬県	55.7		60.4		93.0	
埼玉県	52.4		68.6		94.2	
千葉県	52.7		67.3		92.1	
東京都	53.5		68.7		94.6	
神奈川県	56.6		70.0		96.1	
新潟県	54.8		59.8		89.4	
富山県	59.9		61.9		101.1	
石川県	58.4		66.8		78.5	
福井県	60.3		66.1		85.6	
山梨県	56.2		74.2		116.1	
長野県	52.1		65.2		101.0	
岐阜県	60.1		61.8		93.6	
静岡県	59.4		75.5		103.2	
愛知県	59.4		69.6		99.9	
三重県	61.1		66.1		92.2	
滋賀県	60.4		59.2		92.6	
京都府	57.2		65.9		98.3	
大阪府	59.8		67.8		96.8	
兵庫県	57.2		64.9		96.0	
奈良県	54.1		63.9		92.9	
和歌山県	62.1		66.6		94.3	
鳥取県	56.3		65.5		89.0	
島根県	59.1		72.3		111.6	
岡山県	56.6		69.4		94.0	
広島県	57.0		70.3		97.7	
山口県	59.5		72.9		99.1	
徳島県	59.0		59.2		94.9	
香川県	59.7		63.6		92.2	
愛媛県	59.3		62.8		91.9	
高知県	65.7		73.9		101.0	
福岡県	59.8		75.6		100.1	
佐賀県	67.1		75.2		90.1	
長崎県	60.3		70.6		91.5	
熊本県	66.4		70.8		97.7	
大分県	55.2		64.6		94.0	
宮崎県	67.1		71.0		105.7	
鹿児島県	64.0		69.5		106.6	
沖縄県	81.9		93.3		115.3	

Table 7 都道府県別低出生体重児出生率（出生数千対）における増加率順位表

	1975年と2009年の 増加率（順位）	1975年と1992年の 増加率（順位）	1992年と2009年の 増加率（順位）
山梨県	206.58 (1/47)	132.02 (2/47)	156.46 (3/47)
長野県	193.85 (2/47)	125.14 (16/47)	154.90 (6/47)
島根県	188.83 (3/47)	122.33 (11/47)	154.35 (7/47)
青森県	187.22 (4/47)	129.61 (5/47)	144.44 (19/47)
栃木県	183.07 (5/47)	131.41 (3/47)	139.30 (21/47)

第四節 考察

本研究では、1975年、1992年、2009年の3時点における都道府県別の低出生体重児出生率を可視化するとともにそれぞれの年次間における低出生体重児出生率の増加率を算出し、低出生体重児出生の時間的空間的特徴を示した。

1975年から2009年まで、低出生体重児出生率は全国的に年々増加していた。全国平均では、1975年が、58.5だったのに対し、2009年には95.8となり、およそ倍近い値となっている。この増加の理由の一つとして、周産期医療施設・制度の整備とその充実が挙げられる。

周産期医療水準は、周産期死亡率や死産率によって表される。人口動態統計⁶⁸によると、周産期死亡率（出生千対）は、全国平均でみると1980年が20.2であったのに対し、2009年には4.2となっており、およそ30年の間に5分の1に減少している。妊娠満22週以後の死産率（出産千対）は、1980年が16.4であったのに対し、2008年には4.3となり、同様に4分の1程度に減少している⁶⁹。これに対する最も有力な理由の一つに、全国的な周産期医療水準の向上が考えられる。また、超早期産児といわれる妊娠22週から23週に出生した児は、1980年の106人から2009年には458人の4倍以上に増加している。こうした児は、正常体重児と比較して胎内成長をしていないことから、出生体重が小さくなり、低出生体重児となる。

周産期医療の歴史について、服部の研究⁷⁰によると、周産期医療体制の整備は1954年か

ら始まっており医療システムに着目すると 2007 年までに 6 つの区分に分けられるとしている。その区分のうち第 5 期と位置付けられる 1994 年から 2003 年における周産期医療体制の整備は、周産期医療システムの整備や総合・地域周産期母子医療センターの整備、フォローアップ体制の整備が各都道府県で行われた。その背景には、低出生体重児や早産児といったハイリスク出産が増加したことがある⁷¹。本研究結果においても、周産期医療体制の整備が行われた当初の 1994 年から、周産期医療体制が整備される段階で、低出生体重児は増加していた。つまり、周産期医療体制の整備とともに低出生体重児が増加したと考えるのが妥当と思われる。周産期医療体制が整備されたことで低出生体重児が増加したという新たな問題に対して、2001 年から、「健やか親子 21」において、小児保健の医療水準を維持、向上させ、低出生体重児を減少させるという目標⁶⁶が定められた。各都道府県では、母子保健医療の充実を図り、周産期医療施設の新設や、専門医の招聘などの対策を立てている。周産期医療体制の整備は、前述したとおり都道府県ごとに行われており、医療体制が整う進度はまちまちであった。最終的に、2010 年に山形県と佐賀県に総合周産期医療センターが設置され、全国 85 か所に整備された⁷¹。

本研究において、特に低出生体重児が増加した山梨県、長野県、島根県、青森県、栃木県の 5 県では、周産期医療体制の整備をそれぞれの県内の医療施設を利用して行ってきた。上記 5 県における周産期医療体制の整備についての特徴を示す。島根県、青森県、栃木県では、低出生体重児といったハイリスク分娩は中核病院で行うようにし、それ以外の分娩は助産院や個人病院で行うなど、分娩のリスク別に適切な病院で分娩を行うように整備した。特に栃木県では、2008 年以前は、ハイリスク妊婦を県外に搬送することが多かったが、周産期医療体制の整備が進んだことによって、妊婦の県内応需率が 99.1%と、ほとんどの分娩を県内で完結できるようになった⁷²。他に、分娩を行わなくなった施設では健診だけを行い、分娩は他施設で行うなど、各都道府県で医師の負担軽減や病院間の相互連携が図られた⁷³。

⁷⁵。長野県では、妊婦搬送件数および新生児搬送件数は 2001 年の 389 件から、2009 年には

784 件と増加し、緊急時における病院間の連携が適切に図れていることが推測できる⁷³。

また、山梨県、青森県、栃木県は周産期医療体制の整備によって、病院間の連携が図れ、重症妊婦が適切に搬送されるようになったことで、周産期死亡率が大幅に改善される結果となった。山梨県では、周産期医療体制の整備⁷⁶により、周産期死亡率が1975年は5.6であったが、2007年には3.0で全国1位となった。新生児死亡率も同様に、17.4であったのが大幅に改善し、0.7で全国2位、乳児死亡率は8.5であったのが1.9と改善し全国2位となっており、2012年も同様の結果となっている⁶⁸。青森県に至っては2002年に全国最下位であった周産期死亡率が、現在は15位（同率8位）で、全国的に上位となった⁶⁸。栃木県においても、周産期医療連携センターには搬送先を選定するコーディネーター機能が活用され、病院間の連携が図れたことにより、1975年に18.9と、全国的に最下位に近かった周産期死亡率も大幅に改善し、2009年には4.1と平均並みとなった⁷⁷。それぞれの都道府県において実施された周産期医療体制の整備、とりわけ病院間での相互連携といった情報共有によって、迅速な妊婦および新生児の搬送が行えるようになったことで、新生児死亡率や妊婦死亡率が改善した結果、低出生体重児出生率が増加したと考えられる。

本研究では、都道府県別の低出生体重児出生率の増加率を算出し、低出生体重児出生の地理的空間的な推移とその要因について検討した。今回言及した低出生体重児出生が増加した要因については、文献的資料に基づく考察のみであり、また、3時点での比較について行ったのみであり、統計学的な分析に基づくものではない。

今後は、低出生体重児の出生率について、医療資源を含む公衆衛生指標や他の社会経済文化的要因との関連について統計学的手法を用いた検討が求められる。

第五節 本章のまとめ

本章の結果、都道府県別で見ても低出生体重児は年々増えていること、また低出生体重児

の出生率は都道府県により地域差があることが明らかとなった。全国的な低出生体重児の増加や地域差の要因について、社会経済文化的要因のうち特に周産期医療政策から検討した。低出生体重児出生率が著しく増加していた地域では、周産期医療体制の整備が実施されていた。医療技術は、年々進歩しており、周産期医療体制も今後も継続して充実が図られる状況下では、今後も低出生体重児が増加する可能性は高い。

次章では、低出生体重児の中でも特に将来的な生活習慣病罹患リスクが高いと考えられている small for gestational age 児（以下、SGA 児）について、症例対照研究を行い、母子保健、公衆衛生行政対策で対応可能な因子として母体の LDL コレステロール値に着目した検討を行った。

第四章 妊娠中期の母体の血中脂質と低出生体重児出生との関連

(研究3)

第一節 本章の目的

第一項 背景

近年、日本の低出生体重児数は増加傾向にあるが、低出生体重児の中でも、特に将来的な生活習慣病罹患の点で注目されているのが、在胎週数に比して出生体重の小さい児、SGA児である。SGA児などの母親の胎内での成長が順調でない児は、成人期における心疾患や2型糖尿病のハイリスク群になると考えられ、DOHaD説との関連が最も高いとされている⁷⁸⁻⁸⁰。SGA児は、出生後の1年から2年の間に、遺伝的に適切な体型に戻ろうとし、急激な体重獲得をする⁸¹。しかし、出生後の急激な体重獲得が原因で、成人期における心疾患や2型糖尿病に罹るリスクが上昇すると言われている^{82,83}。その理由として、SGA児は子宮内において低栄養状態に曝されるため、インスリン作用が低下もしくはインスリン抵抗性が現れることが挙げられる⁸⁴。胎内で低栄養状態にある時、優先的に脳や心筋に糖が送られ、筋肉へのインスリン抵抗性が胎児の内にプログラミングされると考えられている。さらに、筋肉へのインスリン抵抗性が出生後も継続されるため、成人期における2型糖尿病に罹るリスクが上昇する⁸⁵。こうした、子宮内低栄養の状態に曝されたのちに出生した児が、出生後に代謝障害を起こす結果については、ラットを対象とした報告がある。子宮内発育遅延により出生したラットは、出生後の肝における脂質代謝障害が起こり、出生後の高コレステロール血症の発生につながる可能性が報告されている⁸⁶。

以上から、胎児期における適切な栄養摂取、すなわち妊娠期の栄養摂取は、ヒトにおいても成人期の生活習慣病対策の面からも重要と考えられる。次項では、コレステロールが身体へ与える影響について整理した。

第二項 体内でのコレステロールの変動⁸⁷

血中コレステロールは、体内で厳密に制御されているわけではなく、食事によって変動する。高血圧症患者用の食事や、薬物による治療は、LDL コレステロールの減少や、HDL コレステロールの増加に効果的であることが、臨床試験により明らかにされている⁸⁸。この LDL コレステロールに影響を及ぼすと考えられているのが、飽和脂肪酸である。飽和脂肪酸の源は、乳製品や肉製品、ココナッツ、パーム油であり、専門家の多くは、飽和脂肪の摂取を総カロリーの 10%未満に制限するよう忠告している。血中脂質の調整には、運動習慣が影響していることが考えられているが、コレステロール値の変動に対し、直接的に作用するわけではない。したがって、コレステロールのコントロールには、栄養摂取が重要となる。

第三項 妊娠中の母体のコレステロールの変化

母体の血中脂質濃度は、妊娠により著しく変化する。妊娠血清中の遊離脂肪酸、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールの濃度は妊娠の進行にともなって上昇する⁸⁹。特に、中性脂肪と LDL コレステロールが、大きく増加する。妊娠中期からは、脂質の蓄積が行われるようになり、妊娠中期以降インスリン抵抗性が上昇し、胎児発育が促進される⁸⁹。妊娠後期からは、胎児の栄養要求増加に従い、母体の脂質蓄積量は減少する⁸⁹。

妊娠マウスを用いた母体コレステロールの胎児への移送についての研究で、山本らは、母体由来のコレステロールが胚へ、胎盤形成後も、胎児に移送されることを報告している⁹⁰。同様に、妊娠マウスにおける HDL コレステロールの容量が、胎児の出生体重やステロール代謝に影響を与えることが報告⁹¹されている。ヒトを対象とした研究で、血中コレステロールの濃度が、妊娠初期の母子間で正相関し、胎児の脂肪斑の面積とも正相関することが報告^{92,93}されている。また、妊娠中であってもコレステロール値は、食事などの生活習慣の指導により改善することが報告されている^{94,95}。母体のコレステロール値が低い場合には、胎

児においてもコレステロール値が低いことが推測される。さらに、母体のコレステロール値と児の出生体重との間には相関関係にあることから、コレステロール値の低い母体から出生する児の出生体重が低くなる傾向になると考えられる。

第四項 母体から胎児へのコレステロール移送⁹⁶

母体から胎児への栄養分の移送は、胎盤を通じて行われる。母体のコレステロールの胎児への移送は、複雑かつ多数の受容体やトランスポーターの発現が知られている。移送されたコレステロールによる胎児への脂肪沈着の90%以上が、妊娠期最後の10週間で生じると言われている⁹⁷。前述の通り、胎児発育の主たる栄養素は糖や脂質であり、母体は胎児に十分なエネルギーを供給するために、母体自体の糖及び脂質代謝動態を大きく変化させ、母体の糖不足分を中性脂肪やコレステロールの脂質を分泌することで補う⁹⁸。

母体の脂質の状態と胎児の出生体重との関連について、Vrijkotteらは、母親の妊娠初期における中性脂肪が低いほど、児の出生体重が低いことを報告した^{79,80}。この結果について彼らは、妊娠初期における母体の中性脂肪の量により脂肪酸の量が調節されたことが、胎児の発育に影響を及ぼしたと考察している⁸⁰。他の研究では、妊娠初期だけでなく妊娠中期の母体の中性脂肪と出生体重をBMIで調整した分析によって、妊娠中の母体の中性脂肪と児の出生体重との間の関連を報告している⁸¹⁻⁸³。

中性脂肪は、直接胎盤を通過できないため、胎盤において分解され転送された脂肪酸は非エステル化脂肪酸として胎児に移送される⁹⁹。胎盤を通じたコレステロール移送、それによる胎児成長は胎盤の機能として最も重要であるが、胎児の成長に脂肪酸やコレステロールがどこまで貢献しているかは不明な点も多い。胎児は、子宮内発育の段階で母体の脂質代謝の影響を受け、出生後は、自身の経口摂取による脂質代謝へと適応していく。早産や胎盤からの栄養不足による胎児の発育遅延は、出生後の発育にも影響を及ぼすため、胎児期の栄養摂取は母体側の意図的積極的であることが重要である⁹⁹。

第五項 目的

血中脂質を構成する血中脂質タンパクである HDL コレステロールと過体重児出生とは関連があると言われている⁸³⁻⁸⁵。マウスを用いた実験では、高 HDL コレステロールと SGA 児の出生に関連があるという結果が報告されている⁹¹。もう一つの血中脂質タンパクである LDL コレステロールと SGA 児の出生については、海外では SGA 児を出生した母体で、LDL コレステロールが高い傾向があることが報告されている¹⁰⁰。一方で、SGA 児出生と関連のある胎児発育遅延症を持つ児を出産した母親の LDL コレステロールが低いことを報告^{101,102}している研究がある。しかしながら、日本国内の妊婦を対象にして、これらの関連を検討したものはみられない。

そこで、本研究では妊娠中期の妊婦の LDL コレステロールと SGA 児出生との関連について明らかにすることを目的とした。

第二節 対象・方法

第一項 成育母子コホートについて

本研究における対象者は、国立研究開発法人国立成育医療研究センター（以下、成育医療研究センター）において行われた母子両方を対象とした長期大規模コホート研究、通称「成育母子コホート」において、成育医療研究センターで出産する予定のすべての妊婦（母親）、その妊婦（母親）が出産した児、ならびにその父親のうち同意の得られた者とした。なお、この「成育母子コホート」は、2003 年より始まった疫学研究である。調査期間は、妊娠期から出産、児が生後 1 か月になるまでの第一期、生後 1 か月から 6 歳に達するまでの第二期、6 歳から 18 歳になるまでの第三期に分かれている。

「成育母子コホート」では、母子を次の A から D の 4 群に分類している。A 群は、SGA 児もしくは早産児。B 群は、A・C 群のコントロール（母親の年齢、在胎週数、出産回数から

抽出). C 群は, 妊娠合併症を有する母親の子ども及び ART(生殖補助医療)による妊娠で生まれた児である. D 群は, A・B・C 群以外のすべての児である.

第二項 対象者及び変数

本研究のアウトカムは, SGA 出生とした. SGA の判断基準は, 出生児の身長及び体重が在胎週数から考えて平均の 10 パーセントイル未満であったものを対象とした. 本研究の対象者は, 「成育母子コホート」の第一期調査うち, 2013 年 10 月までに出産した母親 1774 名とした. そのうち, 研究途中で研究参加取りやめた母親は 513 名であった. 本研究における母親のデータについては, 抽出の際に母親の氏名, 住所などの情報にはアクセスせず, 個人情報特定できないようにした.

さらに, SGA 児出生と関連があると考えられる疾患の妊娠高血圧症 (n=91), 妊娠高血圧腎症 (n=1), 妊娠糖尿病 (n=1), 自己抗体疾患 (膠原病: PSL (n=1), 抗リン脂質抗体症候群 (n=1), 甲状腺疾患: thyroid disease (n=9), basedow (n=2), SLE (n=1)), 心疾患 (n=3) を罹患している女性は除外した. さらに, 妊娠 37 週未満の早期産となった女性 (n=111) を除外した. また, 抽出された女性のうち, 妊娠中期ごろ (妊娠日数 91 日目~202 日目まで) に採血し, 血液データの得られた母親を分析の対象とした.

LDL コレステロール及び HDL コレステロールは, 酵素法 (直説法), 中性脂肪は, 酵素法 (遊離グリセロール消去法), 血糖は, 酵素法 (GK-G6PD 法) を用いてそれぞれ測定した. BMI (body mass index) は, 非妊時の推定体重および身長から算出した. 体重増加量は, 非妊時の推定体重と分娩時の体重から算出した. 分娩時年齢, 妊娠中の体重増加量, BMI, 在胎週数については, SGA 児出生と関連する変数として用いた.

なお, 本研究は, 成育医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号 417 番).

第三項 統計解析

本研究では、母親の LDL コレステロール値と SGA 児出生との関連を明らかにすることを目的とした。除外基準を、次の疾患（妊娠高血圧症、妊娠高血圧腎症、妊娠糖尿病、自己抗体疾患、心疾患）を有している者、早産とした。SGA 児を出産した母親を症例群、正常体重児を出産した母親を対照群として分析を行った。t 検定によって、症例群対照群の血液データの比較を行った。カイ二乗検定により、両群の喫煙及び胎児の性別について比較を行った。分娩時年齢、体重増加量、非妊時 BMI、在胎週数、HDL コレステロール、中性脂肪、血糖を調整因子として、ロジスティック回帰分析により、妊娠中期における LDL コレステロール値と SGA 児出生との関連を分析した。統計学的有意水準は 0.05 未満とした。分析には SPSS ver. 20.0 を使用した。

第三節 結果

症例群（SGA 群）110 人、対照群（非 SGA 群）1,078 人で合計 1,188 人であった。症例群は、全体の 9.3%、対照群は 90.7%であった。血液検査の実施日における妊娠日数は、平均 176 ± 10 日であった。

Table 8 は、母親及び胎児の基本属性を示した。血液データについては、データの得られた 815 人を使用した。LDL コレステロールの平均値は、症例群 127.0 ± 27.4 mg/dl で、対照群 137.0 ± 32.7 mg/dl であった。HDL コレステロールの平均値は、症例群 81.8 ± 14.4 mg/dl、対照群 82.6 ± 14.8 mg/dl であった。中性脂肪の平均値は、症例群 178.9 ± 74.3 mg/dl、対照群 182.2 ± 69.7 mg/dl であり、血糖の平均値は、症例群 114.7 ± 26.5 mg/dl、対照群 114.4 ± 22.3 mg/dl であった。分娩時の平均年齢は、症例群 35.1 ± 4.7 歳、対照群 34.0 ± 3.7 歳であった。妊娠中の体重増加量の平均値は、症例群 8.3 ± 3.2 kg、対照群 10.3 ± 3.3 kg であった。また、非妊時 BMI の平均値は、症例群 19.5 ± 2.2 kg/m²、対照群 20.2 ± 2.4 kg/m² であった。

t 検定の結果，症例群は対照群と比較して妊娠中の体重増加量が統計学的に有意に多かった ($p<0.001$)．分娩時年齢は，症例群が対照群に比べて，統計学的に有意に高く ($p=0.021$) ，非妊時 BMI は対照群よりも症例群の方が有意に低く ($p=0.004$) ，在胎週数では，症例群が対照群と比べて有意に短かった ($p<0.001$) ． LDL コレステロールでは，症例群の方が対照群よりも有意に低かった ($p=0.012$) ．一方で，HDL コレステロール，中性脂肪，血糖においては 2 群間に統計学的に有意な差はみられなかった．

Table 8 基本統計量

	SGA 群 (症例群)		非 SGA 群 (対照群)		p
	N	mean (SD)	N	mean (SD)	
分娩時年齢 (per year)	110	35.1 (4.7)	1,078	34.0 (3.7)	0.02
体重増加量 (per 1 kg)	110	8.3 (3.2)	1,078	10.3 (3.3)	0.00
非妊時 BMI (per 1 kg/m ²)	110	19.5 (2.2)	1,078	20.2 (2.4)	0.00
在胎週数 (per 1 week)	110	38.5 (1.1)	1,078	39.3 (1.0)	0.00
	n (a)	mean (SD)	n (a)	mean (SD)	p
LDL-C (per 1 mg/dl)	73	127.0 (27.4)	761	137.0(32.7)	0.01
HDL-C (per 1 mg/dl)	73	81.8 (14.4)	761	82.6 (14.8)	0.68
中性脂肪 (per 1 mg/dl)	73	178.9 (74.3)	761	182.2 (69.7)	0.70
血糖値 (per 1 mg/dl)	73	114.7 (26.5)	761	111.4 (22.3)	0.30
	n (b)	%	n (b)	%	p
喫煙					
はい	9	8.7	32	3.2	0.01
いいえ	94	91.3	980	96.8	
性別 (胎児)					
男児	44	39.3	579	52.3	0.01
女児	68	60.7	528	47.7	

(a,b) 得られなかったデータを欠損値として扱った

次に多重ロジスティック回帰分析を行った。本解析では、症例群 73 例、対照群 742 例、合わせて 815 例を分析の対象とした。

多重ロジスティック回帰分析を行った結果を Table 9 に示した。統計学的に有意(p<0.05)となった因子は、在胎週数、分娩時年齢、妊娠中体重増加量、LDL コレステロールであった。調整オッズ比は、在胎週数 0.48 (95%CI: 0.37-0.64)、分娩時年齢 1.14 (95%CI: 1.06-1.24)、妊娠中の体重増加量 0.83 (95%CI:0.76-0.91)、LDL コレステロール 0.99 (95%CI:0.98-0.99)で

あった。本研究の結果，妊娠中期における母体の低 LDL コレステロール値と SGA 児出生との間に，統計学的に有意な関連が認められた。

Table 9 ロジスティック回帰分析の結果

	Crude Odds Ratio ^(a)			Adjusted Odds Ratio ^(b)		
	OR ^(a)	(95% CI) ^(a)	p	OR	(95% CI)	p
分娩時年齢 (per year)	1.14	(1.06, 1.23)	0.00	1.14	(1.06, 1.24)	0.00
体重増加量 (per 1 kg)	0.80	(0.74, 0.87)	0.00	0.83	(0.76, 0.91)	0.00
非妊時BMI (per 1 kg/m ²)	0.97	(0.86, 1.09)	0.57			
在胎週数 (per 1 week)	0.46	(0.35, 0.59)	0.00	0.48	(0.37, 0.64)	0.00
LDL-C (per 1 mg/dl)	0.99	(0.98, 1.00)	0.01	0.99	(0.98, 0.99)	0.00
HDL-C (per 1 mg/dl)	1.00	(0.98, 1.01)	0.70			
中性脂肪 (per 1 mg/dl)	1.00	(1.00, 1.03)	0.68			
血糖値 (per 1 mg/dl)	1.01	(1.00, 1.02)	0.23			

(a) 単変量解析

(b) 分娩時年齢、体重増加量、BMI、在胎週数、HDL-C、中性脂肪、血糖値にて調整

(c) Odds Ratio=オッズ比

(d) 95% Confidence Interval=95%信頼区間

SGA=73, 非SGA=742

第四節 考察

本研究の結果から、妊娠中期の母体の低 LDL コレステロール値と正期産 SGA 児出生との間に統計学的に有意な関連が認められた。SGA 児の出生予測因子として、血液データを使用した方法は、現在まで用いられてはいない。子宮内胎児発育遅延を伴う妊娠においては、母親の LDL コレステロールが低くなるとの報告^{101,102}からも、コレステロール値が将来的に SGA 児出生の予測因子として、かつ妊婦の健康管理、保健指導時の一指標として有効的な活用が期待できる。

子宮内胎児発育遅延の評価は、妊娠 18 週よりも前における超音波診断による妊娠週数の確定が重要であるとされており、現在妊婦健診で行われている。Chervenak らは、妊娠中期における大横径の測定が妊娠期間の推定に有効な手段であるとしている¹⁰³。また、超音波診断から計測される胎盤の大きさにより子宮内発育遅延を予測する研究¹⁰⁴など、妊娠中からの発育遅延の診断基準を検討した研究が報告されている^{105,106}。超音波診断において推定された胎児の体重が 10 パーセンタイルよりも下回った場合に超音波パルスドプラー法を用い、血流検査により胎児の血流の異常を発見できる¹⁰⁷としており、超音波診断は、子宮内における胎児発育遅延の診断に有効であることが示されている。しかしながら、妊娠中における胎児発育遅延を診断する明確な基準は定まってはいない。

Catov らは、SGA 児を出産した母親の LDL コレステロール値が、AGA 児を出産した母親と比較して、妊娠初期から妊娠後期まで一貫して有意に低いことを報告しており¹⁰⁸、本研究の結果と一致した。

通常、女性は、妊娠するとエストロゲン分泌が減少することから、妊娠前と比較してコレステロール値が高くなる¹⁰⁹。妊娠中のコレステロール値の変化について、Sattar らは、正常の妊婦は、妊娠 10 週から 35 週にかけて 70%ほど、200 mg/dl から 350 mg/dl まで上昇していたことを報告している⁸⁴。本研究では、SGA 児を出産した母親の LDL コレステロール値は、非 SGA 児出産群と比較して、統計学的に有意に低かった。

Morteza らは、妊娠高血圧腎症を伴わない子宮内胎児発育遅延を伴う妊娠は、正常妊娠と比較して統計学的に有意に LDL コレステロールが低くなることを報告している。この結果について Morteza らは、子宮内胎児発育遅延を伴う妊娠がインシュリン抵抗性と関連があるとし、インシュリン抵抗性の基礎となるホルモンが、LDL コレステロールを消費することで中性脂肪を一定に保つことが、結果に影響したと考察している¹¹⁰。Satter らは、妊娠中の LDL コレステロール値が正常に上昇した妊婦には合併症がなかったが、正常に上昇しなかった妊婦と子宮内胎児発育遅延と間の関連を報告している¹⁰⁹。これらの研究結果から、子宮内胎児発育遅延には、LDL コレステロールが消費されている状態、すなわち LDL コレステロールが低値の状態と関連していると考えられる。また、前述の通り、コレステロールは、母体から胎児に移送されることから、母体のコレステロールの状態と胎児のコレステロールの状態は同様の変化をしていると考えられる。母体から胎児へ栄養成分が移送される際に介する胎盤や、臍帯の疾患の有無が影響している可能性も考えられる^{111,112}が、本研究では、胎盤や臍帯の状態が悪化することにより引き起こされる諸疾患、妊娠高血圧症候群などは除外して分析している。これら以外の要因として、胎児側の染色体異常などが要因として考えられるが、その頻度は SGA 児全体の 10%未満であり¹¹³、本研究結果への影響は大きくないと考えた。

したがって、本研究結果は、妊娠高血圧症といった諸疾患による胎児発育抑制の影響ではなく、母体の低 LDL コレステロールの状態が胎児発育に作用し、その結果、SGA 児の出生と関連したと考えられた。

本研究では、妊娠中期の母体の血液を用いたが、妊婦健診の目的が、胎児の発育異常を早期に発見することから考えたとき、妊娠早期の SGA 児出生予測とそれへの対応がなされることが望ましい。妊娠マウスを用いた実験で、母体から胎児へのコレステロール移送は、妊娠後早期に行われている結果⁹⁰から考えても、妊婦においても妊娠初期のコレステロール値を活用した SGA 児の出生予測や保健指導のあり方については、さらなる研究の蓄積が求

められる。今後は、妊娠期の全期を通じた母体のコレステロール値の変動とその影響要因の解明と合わせて、LDL コレステロール値の保健指導への利活用のあり方の検討が求められる。

第五節 本章のまとめ

本研究の結果、低出生体重児、とりわけ SGA 児の出生に、在胎週数が短いこと、体重増加量が少ないこと、年齢が上がること、そして妊娠中期の母親の低 LDL コレステロール値が関連していることが明らかとなった。LDL コレステロール値は、食生活を中心とした生活習慣によって改善することが明らかとなっており、母子保健、公衆衛生対策の中で現在行われている保健指導で対応可能な指標として、その利活用が期待できる。

第五章 総合考察

第一節 本論文のまとめ

本論文は、低出生体重児の発現要因を検討し、次世代の健康創出という視点を持った日本の母子保健、公衆衛生対策に対する基礎的知見を得ることを目的とした。

本研究では、まず、低出生体重児の発現要因について体系的文献レビューを行い、抽出された要因について、生物医学的要因および社会経済文化的要因、さらに発生的にみた妊娠前から妊娠中にかけて連続する時間軸で分類した。整理された要因を考慮して、低出生体重児の出生率の推移を地域相関研究（地理疫学的研究）によって、地理的空間的な特徴を把握した。近年、地理疫学的研究では、疾病構造を地理的空間的な特徴から捉えた上で地域格差など社会経済指標と組み合わせた評価を行っている^{114,115}。本研究でも、都道府県別の低出生体重児出生率の地理的特徴を踏まえた上で、1975年から2009年までの推移を社会経済文化要因のひとつである周産期医療政策から検討した。低出生体重児出生率が大きく増えた地域では、他の地域に先行して周産期医療体制の整備が進んでいた。今後も医療技術の進展と周産期医療体制の充実が予想でき、妊婦に対する保健指導・健康管理を含む母子保健対策がさらに重要と考えられた。

次に、妊娠中期の妊婦のLDLコレステロール値とSGA児出生との関連について明らかにすることを目的として、症例対象研究を行った。低出生体重児の出生は、母体の低LDLコレステロール値と関連していることを明らかにした。現在、妊婦健診の血液検査項目の中に血中脂質は含まれていないが、今後妊婦健診の中でコレステロール測定が実施されることによって、妊婦の健康管理及び低出生体重児の出生対策への応用が期待できることを指摘した。

第二節 本研究から得られた知見と公衆衛生的意義

本研究では、低出生体重児の発現要因について、母体の低 LDL コレステロール値と低出生体重児、特に SGA 児出生との関連が明らかとなった。血中脂質を指標とした妊婦への保健指導や健康管理など、今後の母子保健、公衆衛生対策を検討していく上で、新たな知見を提供するものである。

LDL コレステロールを含む血中脂質は、食事内容によって変動する。以下、現状行われている母子保健の内容について、栄養学的視点から概観する。

日本では、妊娠が分かると、母子保健法に基づいて、妊婦定期健康診査、いわゆる妊婦健診が推奨されており¹¹⁶、各自治体で助成制度が整備されている。この妊婦健診制度は、日本の周産期死亡率、新生児死亡率を世界トップレベルに押し上げた要因のひとつと考えられている。妊婦健診は、妊娠初期から妊娠 23 週までは 4 週間に 1 回、24 週から 36 週までの妊娠中期で 2 週間に 1 回、36 週以降の妊娠後期には 1 週間に 1 回実施される。健診内容は、妊娠週数によって異なるが、毎回、問診や尿検査、体重測定、血圧測定、外診もしくは内診が行われ、体重などの身体的状態に合わせて、医師からの指導や看護師からの日常生活に対する指導が行われる。また、こうした対面指導と合わせて、妊娠判明時に居住する自治体への届け出によって母子健康手帳が交付される。この母子健康手帳には、妊婦健診の内容を医師が記録していくほか、妊婦生活における留意事項など健康的な妊婦生活を送るうえで重要な情報が記載されている。その中で、妊娠中の栄養摂取の大切さやどのような食品を摂取すべきかについて、図解されている¹¹⁷ (Figure 7)。

発見を目的とした検査となっている。

Table 10 日本産婦人科が推奨する妊婦健診項目とその目的

時期	内容	目的
毎回	問診	妊娠管理を行っていくうえで、ハイリスク妊娠を抽出するために実施 固定情報として本人の年齢や職業、生活習慣などのほか、家族歴、既往歴、月経歴、 分娩歴などを問う
	尿検査	尿蛋白、尿糖を測定し、腎臓の不調及び妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病の早期発 見のために実施
	体重測定	全身状態の管理、および妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病などのハイリスク妊娠の早 期発見、管理のために実施
	血圧測定	
	外診	全身状態の管理
妊娠15週まで毎回	内診（腔鏡診）	腔鏡診により腔炎や出血の有無を確認、子宮の大きさや硬度も確認する。また内診に より頸管無力症の有無の確認を行う。
妊娠4か月以降	腹囲測定	胎児発育の確認
	浮腫検査	妊娠高血圧症候群の早期発見のため実施
妊娠中期以降	子宮底長測定	流産・早産の予防、妊娠高血圧症候群発症の予防、早期発見、内科合併症の発症 予防、早期発見、胎児異常の早期発見及び管理
	内診	
	血液検査	各種感染症、特にトキソプラズマ症や風疹の早期発見を目的に実施。ほか、血糖値 による妊娠糖尿病の初期スクリーニングのために行う。
	子宮頸がん検査	感染症への罹患確認
	クラミジア検査	

Takeshita T, 産科疾患の診断・治療・管理「妊婦健診」日本産婦人科学会誌2007;59(11)N-656-N662より改変して引用

このように、現在の妊婦健診項目の中でも、血液検査が実施されており、その余剰検体を活用して血中脂質、特に LDL コレステロールを測定し、得られたデータを保健指導や健康管理に活用することは、低出生体重児の出生対策の一つと考えられる。

妊娠中の保健指導や健康管理だけではなく、妊孕性の高まる時期から教育する取り組みが始められている。2006年にアメリカ疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention : CDC）が、2013年には世界保健機関（World Health Organization: WHO）が、女性や夫婦になる前のパートナーに対して将来の妊娠に向け、適切な時期に適切な知識、情報を与えることを目的としたプログラムの必要性を説き、推奨している^{120,121}。国際産婦人科連合（Fédération International de Gynécologie et de Obstétrique; FIGO）妊孕性の高まる時期に

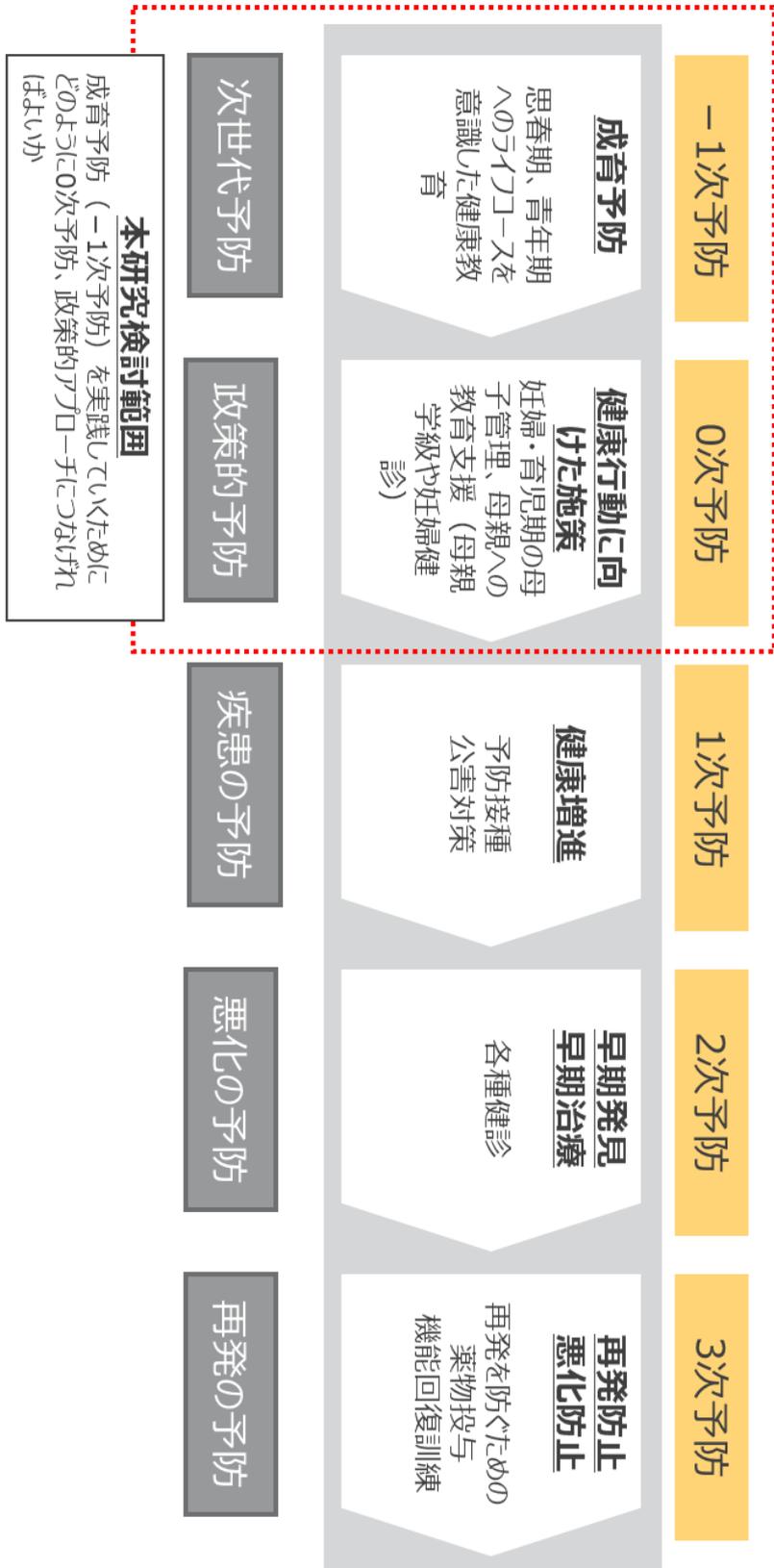
における栄養摂取の重要性について指針を示すなど¹²²、世界的に妊娠期の前の段階からの健康教育のための施策が重要であるという認識が広がりつつある。日本では、小橋が、従来の1次予防、2次予防、3次予防だけでなく、子の成育環境改善のための親支援、それ以前の思春期、青年期での教育の重要性を説いている¹²³。また、そうした妊娠期よりも前の段階から健康教育を行うことを-1次予防、妊娠期における健康教育を0次予防と定義づけており (Figure 8)、低出生体重児の出生対策としても十分傾聴に値する。現在行われている妊娠期の保健指導に加えて、本研究での知見は、今後学校健康教育での展開も検討されるべきと考える。なお、学校健康教育で展開する場合は、教育学、保健学、心理学、産科婦人科医、小児科医、保健師など様々な関係者が連携して、カリキュラム開発、教材開発を行う必要がある。

参考事例として、ニュージーランド・オークランド大学では、思春期から妊孕性の高まる時期における次世代の健康教育を実施するプログラム^{64,124}を作成している。Liggins Education Network for Science (LENScience) という、対面用テキストだけでなく e-learning を取り入れた独創的な食育を実施している¹²⁵。このように、妊娠期においてのみ低出生体重児の出生対策を行うのではなく、妊娠期以前の段階から教育を実施していくことが求められる。

日本では、2008年には日本学術会議から、「出生前・子どものときからの生活習慣病対策」¹²⁶が刊行され、思春期・若年女性の痩せ、および妊娠中の栄養管理について、厚生労働省・関連学会などの一層の教育・啓発の必要性が記載されている¹²⁵。また、思春期から妊娠についての正しい知識、情報の提供を目的として、2015年11月、成育医療研究センターにプレコンセプションケアセンターが開設された¹²⁷。同センターでは、若年女性の栄養状態の改善だけでなく、出産年齢の高齢化、女性のキャリア形成、生殖医療技術向上に伴う生活習慣病や慢性疾患を有した女性の妊娠増加といった、日本の抱えている周産期課題にアプローチすること、またこうした早い段階からのケア、予防が必要であるという理念を浸透させ

ることをミッションとして掲げている¹²⁸。

今後は、こうした先進的医療研究施設と公衆衛生行政、そして学校健康教育との有機的な連携によって、低出生体重児への対策がより有効に機能すると考えられる。



小橋元 スイナス一次予防から始まる子どものライフコースに配慮した成育予防より改変して引用

Figure 7 子どものライフコースを意識した母子保健施策

なお、現在、所沢市では Table 11 に示したように、妊婦健診の助成券を配布し、各健診時に助成を行っている¹²⁹。日本全国、各自治体において同様の助成を行っており、妊娠初期から分娩まで、妊婦自身による金銭的負担への配慮がされている。助成内容には、血液検査項目も入っているが、基本的に血算や血糖までが助成対象であり、コレステロール値などは測定されず助成対象になっていない。本研究で明らかとなったように、母体の低 LDL コレステロール値と低出生体重児の出生に統計学的に有意な関連があることを考えたとき、妊婦健診の項目にコレステロール測定を加えることを提案したい。

所沢市の一般健診の場合、問診から一般健診項目、血液検査まで実施して 10,000 円である¹³⁰。現在、公表されている医療機関での血中脂質の検査料金は 2,000 円程度¹³¹であり、今後普及度や検査技術の進展によっては、さらに低価格となる可能性も考えられる。

妊娠中のコレステロール値は、生活習慣によって改善されるという報告⁹⁰がされていることから、妊娠初期からの健康管理指標として保健指導での活用が期待される。こうしたコレステロール値を健康管理指標とした保健指導は、糖尿病や脂質異常症といった疾患に対してすでに行われており^{132,133}、それらの知見は、妊婦への保健指導時に応用可能と考えられる。

しかしながら、妊娠中のコレステロール値の推移については、未だ不明確な点も多く、妊娠期のどの時期の血液検査の結果を利用するのかについては、今後の研究の成果と政策的な議論が必要となる。

Table 11 所沢市の妊婦健康診査の助成内容

助成券	主な健診内容	負担上限額	時期
HIV抗体検査	HIV抗体検査	2,300円	妊娠初期
子宮頸がん検診助成券	子宮頸がん検診（細胞診）	3,500円	妊娠初期
基本的な妊婦健康診査	問診、診察、検査計測（子宮底長、腹囲、血圧、浮腫、尿化学検査、体重）保健指導	5,000円～14,000円程度 （時期により異なる）	2週に1回～1週に1回
血液検査	ABO血液型、Rh血液型、不規則抗体、梅毒血清反応検査、血算、血糖	3,000円	妊娠初期 妊娠中期（血算・血糖） 後期（血算）
風疹ウイルス抗体検査		1枚目の助成券に含まれる	妊娠初期
HBs抗体検査		2枚目の助成券に含まれる	妊娠初期
HCV抗体検査		3枚目の助成券に含まれる	妊娠初期

所沢市妊婦健康診査の公費助成 <http://www.city.tokorozawa.saitama.jp/kosodatekyouiku/kosodate/shussan/boshi3.html> より抜粋して引用

第三節 本論文における限界と課題

本論文における課題として、以下の3点について検討する。

一つ目は、研究3において、妊娠中期の血液データを用いている点である。第四章で言及した通り、妊娠中の母体のコレステロールは、胎児の発育に影響を与えていると考えられている一方で、コレステロールが妊娠期間中のどの時期に最も胎児の発育に影響を及ぼすかについては不明な点が多い。今後、妊婦と胎児の健康管理のための指標として、母体の血中脂質の測定値を活用するためには、妊娠初期から後期にかけて血中脂質の推移に関する知見の集積が必要である。現在、妊婦健診の中で行われている血液検査では、血中脂質を測定していないが、妊娠初期、中期、後期の3時点で血液検査が義務化されている。少なくともその際の余剰検体を活用することで、妊婦に対しては新たな侵襲的負担を与えることなく血中脂質の推移を明らかにすることが可能である。

二つ目に、提言した内容を社会実装するには、医療経済学的な点を考慮する必要があるが、その点については本研究の中でできていない。これまで、低出生体重児の出生対策については、肥満研究のように、医療経済学的な視点から検討^{134,135}したものはみられない。

また、低出生体重児本人や低出生体重児を出産した母親とその家族が、低出生体重に対して負の感情を持つようなことがないような社会の仕組みや体制の検討が不可欠となるが、それに関する検討も今後の課題として残った。

三つ目は、本研究は、疫学的研究手法を用いており、本課題に対しては、今後、分子生物学的なメカニズムの解明につながる実験研究が必要である。一方で、分子レベルでの作用機序の解明を待たずに疫学研究の成果によって、公衆衛生対策を検討し、住民の健康や安全に関する成果を上げることについては、疫学研究の過去の実績をみても明らかである^{136,137}。

参考文献

1. 厚生労働省. 疾病、傷害及び死因の統計分類. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/sippe/>.
Updated 2015 年 2 月. Accessed 9 月 11 日, 2018 年.
2. 厚生労働省. Icd10 (2013 年版) 第 16 章周産期に発生した病態.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/sippe/dl/naiyou16.pdf>. Updated 2015 年 2 月. Accessed 9 月 11 日, 2018 年.
3. 篠塚 憲男. 産婦人科検査法 胎児発育・児体重推定. 日産婦会誌. 2007;59(6):N-168-N-173.
4. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. BMJ. 1995;311(6998):171-174.
5. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. BMJ. 1989;298(6673):564-567.
6. Itoh H KN. Low birth weight and risk of obesity-potential problem of japanese people. Current Women's Health Reviews. 2009;5(4):212-219.

7. 高柳 俊光. 早産児のフォローアップ外来から DOHaD を考える. 日小児科医会報.
2017(53):70-75.
8. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: Targets for early nutritional effects on
epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol.* 2003;23(15):5293-5300.
9. 荒木 裕貴, 日野 信次朗, 中尾 光善. 先制医療における栄養の役割 ライフコースヘル
スケア 食事はメモリーされる 栄養・代謝とエピゲノム. *Diabetes Fronti.*
2017;28(6):617-621.
10. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood
pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(49):19351-19356.
11. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and
early infancy. *N Engl J Med.* 1976;295(7):349-353.
12. 福岡 秀興. 【次世代への予防医療 DOHaD を活かす】 DOHaD からみた母体環境. 産
科と婦人科. 2017;84(10):1155-1160.
13. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: Evolution, development, and patterns of
disease. *Science.* 2004;305(5691):1733-1736.

14. Badshah S, Mason L, McKelvie K, Payne R, Lisboa PJ. Risk factors for low birthweight in the public-hospitals at peshawar, NWFP-pakistan. *BMC Public Health*. 2008;8:197-2458-8-197.
15. Bailey BA, Byrom AR. Factors predicting birth weight in a low-risk sample: The role of modifiable pregnancy health behaviors. *Matern Child Health J*. 2007;11(2):173-179.
16. Barbieri MA, Silva AA, Bettiol H, Gomes UA. Risk factors for the increasing trend in low birth weight among live births born by vaginal delivery, brazil. *Rev Saude Publica*. 2000;34(6):596-602.
17. Dickute J, Padaiga Z, Grabauskas V, Nadisauskiene RJ, Basys V, Gaizauskiene A. Maternal socio-economic factors and the risk of low birth weight in lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2004;40(5):475-482.
18. Herbst MA, Mercer BM, Beazley D, Meyer N, Carr T. Relationship of prenatal care and perinatal morbidity in low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):930-933.
19. Khan A, Nasrullah FD, Jaleel R. Frequency and risk factors of low birth weight in term pregnancy. *Pak J Med Sci*. 2016;32(1):138-142.

20. Meyer JD, Warren N, Reisine S. Job control, substantive complexity, and risk for low birth weight and preterm delivery: An analysis from a state birth registry. *Am J Ind Med.* 2007;50(9):664-675.
21. Mumbare SS, Maindarkar G, Darade R, Yenge S, Tolani MK, Patole K. Maternal risk factors associated with term low birth weight neonates: A matched-pair case control study. *Indian Pediatr.* 2012;49(1):25-28.
22. Vettore MV, Gama SG, Lamarca Gde A, Schilithz AO, Leal Mdo C. Housing conditions as a social determinant of low birthweight and preterm low birthweight. *Rev Saude Publica.* 2010;44(6):1021-1031.
23. Tabcharoen C, Pinjaroen S, Suwanrath C, Krisanapan O. Pregnancy outcome after age 40 and risk of low birth weight. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(5):378-383.
24. 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(4):314-322.
25. Abeysena C, Jayawardana P, Seneviratne Rde A. Effect of psychosocial stress and physical activity on low birthweight: A cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(2):296-303.

26. Kuo CP, Lee SH, Wu WY, Liao WC, Lin SJ, Lee MC. Birth outcomes and risk factors in adolescent pregnancies: Results of a taiwanese national survey. *Pediatr Int.* 2010;52(3):447-452.
27. Ganesh Kumar S, Harsha Kumar HN, Jayaram S, Kotian MS. Determinants of low birth weight: A case control study in a district hospital in karnataka. *Indian J Pediatr.* 2010;77(1):87-89.
28. Giurgescu C, McFarlin BL, Lomax J, Craddock C, Albrecht A. Racial discrimination and the black-white gap in adverse birth outcomes: A review. *J Midwifery Womens Health.* 2011;56(4):362-370.
29. Liabsuetrakul T, Southern Soil-Transmitted Helminths and Maternal Health Working Group. Is international or asian criteria-based body mass index associated with maternal anaemia, low birthweight, and preterm births among thai population? an observational study. *J Health Popul Nutr.* 2011;29(3):218-228.
30. Rahman LA, Hairi NN, Salleh N. Association between pregnancy induced hypertension and low birth weight; a population based case-control study. *Asia Pac J Public Health.* 2008;20(2):152-158.
31. 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(4):438-444.

32. Cavalli AS, Tanaka T. Maternal leisure-time physical activities are not determinant risk factors of low birthweight babies: A cross-sectional study of 1,714 pregnant women. *Environ Health Prev Med.* 2000;5(2):72-80.
33. 瀧本 秀美. 妊娠と栄養・代謝 妊娠中の適切な栄養管理をめざして 妊娠期の低栄養の現状と改善への提言. *日本産科婦人科学会雑誌.* 2006;58(9):1514-1518.
34. 津田 淑江, 小寺 俊子, 大家 千恵子. 妊娠前の母親の食生活・栄養状態と低体重児出産との関連. *日本家政学会誌.* 2002;53(10):1009-1020.
35. 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(6):1269-1271.
36. 相澤 志優, 関本 美穂, 高山 ジョニー郎. 電子カルテを用いた疫学研究の試み 妊娠中体重増加量と低出生体重児との関係. *医療情報学.* 2004;24(3):383-390.
37. Frederick IO, Williams MA, Sales AE, Martin DP, Killien M. Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and other maternal characteristics in relation to infant birth weight. *Matern Child Health J.* 2008;12(5):557-567.

38. Fujita N, Matsui M, Srey S, Po CS, Uong S, Koum K. Antenatal care in the capital city of cambodia: Current situation and impact on obstetric outcome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31(2):133-139.
39. Teramoto S, Soeda A, Hayashi Y, Urashima M. Physical and socioeconomic predictors of birthweight in japan. *Pediatr Int.* 2006;48(3):274-277.
40. 重田 公子, 笹田 陽子, 檜村 修生. 母親の瘦身志向が次世代の健康に与える影響. 東京農業大学農学集報. 2008;53(1):41-45.
41. 笹田 麻由香, 岩田 銀子, 河口 明人. 胎児発育および新生児出生体重に及ぼす妊婦の体重増加に関する研究. *母性衛生.* 2010;51(1):92-98.
42. Wenman WM, Joffres MR, Tataryn IV, Edmonton Perinatal Infections Group. A prospective cohort study of pregnancy risk factors and birth outcomes in aboriginal women. *CMAJ.* 2004;171(6):585-589.
43. 高橋 秀憲, 藤森 敬也. 【成人病胎児期発症説からみた母体・胎児の栄養管理】 妊娠前および妊娠時の母親の低栄養と出生体重低下. *小児科臨床.* 2011;64(11):2287-2296.
44. 相澤 志優. 妊娠中体重増加量と新生児アウトカムとの関係に関する研究. *母性衛生.* 2007;48(1):114-121.

45. 中村 敬. 【成人病胎児期発症説からみた母体・胎児の栄養管理】 出生体重低下の現況とその背景. 小児科臨床. 2011;64(11):2274-2285.
46. Olusanya BO, Ofovwe GE. Predictors of preterm births and low birthweight in an inner-city hospital in sub-saharan africa. *Matern Child Health J.* 2010;14(6):978-986.
47. Dubois L, Girard M. Determinants of birthweight inequalities: Population-based study. *Pediatr Int.* 2006;48(5):470-478.
48. Brown SS. Can low birth weight be prevented? *Fam Plann Perspect.* 1985;17(3):112-118.
49. 上田 公代, 上田 厚, 尾道 三一. 低出生体重児の発生・増加に関連する地域要因の解析. 公衆衛生. 2000;64(12):910-915.
50. 加藤 則子. 【出生体重】 出生体重に関連する母体側要因 環境要因,経済要因. 周産期医学. 2003;33(6):693-696.
51. Olafsdottir AS, Skuladottir GV, Thorsdottir I, Hauksson A, Steingrimsdottir L. Combined effects of maternal smoking status and dietary intake related to weight gain and birth size parameters. *BJOG.* 2006;113(11):1296-1302.

52. Bai J, Wong FW, Gyaneshwar R, Stewart HC. Profile of maternal smokers and their pregnancy outcomes in south western sydney. *J Obstet Gynaecol Res.* 2000;26(2):127-132.
53. Ngy MH, Nakamura K, Ohnishi M, et al. Improved perinatal health through qualified antenatal care in urban phnom penh, cambodia. *Environ Health Prev Med.* 2007;12(5):193-201.
54. 横山 正明, 米津 隆仁, 横山 正秋, et al. 徳島県における妊婦歯科健診受診者の口腔保健の現状および低体重児出産との関連性. *口腔衛生学会雑誌.* 2009;59(3):190-197.
55. Rosen D, Seng JS, Tolman RM, Mallinger G. Intimate partner violence, depression, and posttraumatic stress disorder as additional predictors of low birth weight infants among low-income mothers. *J Interpers Violence.* 2007;22(10):1305-1314.
56. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2015年版) の概要.
<https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000041955.pdf>. Updated 2014. Accessed 12月20日, 2018.
57. 江口 勝人, 瀬川 友功, 木元 正和. 【出生体重】 出生体重に関連する母体側要因 妊娠合併症. *周産期医学.* 2003;33(6):709-712.
58. 日高 敦夫, 中本 収, 江口 勝人, 古橋 信晃, 山口 賢二. 重症妊娠中毒症と胎児発育障害 重症妊娠中毒症ケースカード調査(no.4). *日本妊娠中毒症学会雑誌.* 1998;6:183-193.

59. 厚生労働省. 子ども・子育て関連法における妊婦健診の位置づけ.
https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu_Shakaihoshoutantou/0000035240.pdf. Updated 2015. Accessed 12月15日, 2018.
60. 神岡 英機. 胎児の発育について. 小児科臨床. 1975;28(7):p917-931.
61. Aveyard P, Manaseki S, Chambers J. The relationship between mean birth weight and poverty using the townsend deprivation score and the super profile classification system. Public Health. 2002;116(6):308-314.
62. National Children's Study (NCS) Working Group. Final report.
https://acd.od.nih.gov/documents/reports/NCS_WG_FINAL_REPORT.pdf. Updated 2014.
Accessed 9月12日, 2018.
63. 環境省. 子どもの健康と環境に関する全国調査エコチル調査「成果発表一覧」.
<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/results/publications.html>.
64. Pitte T. Submission to health committee of parliament of new zealand.
<https://www.parliament.nz/resource/0000196267>. Updated 2012.

65. Kubota K, Itoh H, Tasaka M, et al. Changes of maternal dietary intake, bodyweight and fetal growth throughout pregnancy in pregnant Japanese women. J Obstet Gynaecol Res. 2013;39(9):1383-1390.
66. 厚生労働省 . 第 2 回中間評価報告書. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0331-13a.html>. Accessed 8 月 10 日, 2013.
67. 上田 公代, 尾道 三一, 原田 幸一, 上田 厚. 低出生体重児出生の地域特性と妊婦の健康およびライフスタイル環境との関連. 熊本大保健紀. 2008(4):1-12.
68. 厚生労働省統計局. 地域の総合統計窓口 e-stat 「地域別統計データベース」 . <http://www.e-stat.go.jp/SG1/chiiki/Welcome.do>. Accessed 8 月 23 日, 2013.
69. 財団法人, 母子衛生研究会. 母子保健の主なる統計 第 10 表 「出生時の体重別, 出生数及び割合 (昭和 26 年～平成 22 年)」 . 東京: 母子保健事業団; 2011.
70. 服部 司. 地域周産期医療の現状と課題. 日未熟児新生児会誌. 2009;21(1):13-21.
71. 紫牟田 佳. わが国の周産期医療体制のありかた—産科医療保障制度の現状と課題—. 熊本県立大学アドミニストレーション大学院紀要. 2011 年 3 月(第 8 号):23-50.

72. 渡辺 博, 泉 章, 多田 和, 大島 教, 松原 茂. 栃木県周産期医療連携センターの活動報告. 日本周産期・新生児医学会雑誌 = Journal of Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine. 2009;45(4):1212-1214.
73. 長野県公式ホームページ. 「第5次長野保健医療計画」.
<http://www.pref.nagano.lg.jp/iryo/kenko/iryo/shisaku/5jikeikaku/5ji-kekaku.html>. Accessed 8月5日, 2013.
74. 島根県公式ホームページ. 「島根県の周産期医療体制」.
<http://www.pref.shimane.lg.jp/life/kenko/kenko/hoken/syuusanki.html>. Accessed 8月5日, 2013.
75. 青森県周産期協議会. 「青森県周産期システム（案）」.
<http://www.pref.aomori.lg.jp/soshiki/kenko/iryo/files/syuusanki-keikaku.pdf>. Accessed 8月23日, 2013.
76. 原量宏. 地域の医療ネットワーク—シンポジウムIII 第43回日本母性衛生学会総会—. 母性衛生. 2002;9;43(3):46-46.

77. 渡辺 博. 栃木県の取り組み--栃木県周産期医療連携センターの活動報告 (日産婦医会
関ブロ協議会 シンポジウム 地域における産婦人科医療の提供を守るための取り組み).
関ブロ会報. 2010(28):35-38.
78. 医療情報学研究所(編). 病気が見える vol.10 産科. 3rd ed. 東京: メディックメディア;
2013.
79. Vrijkotte TG, Algra SJ, Brouwer IA, van Eijnsden M, Twickler MB. Maternal triglyceride levels
during early pregnancy are associated with birth weight and postnatal growth. *J Pediatr.*
2011;159(5):736-742.e1.
80. Vrijkotte TG, Krukowski N, Hutten BA, Vollebregt KC, van Eijnsden M, Twickler MB. Maternal
lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: The ABCD
study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3917-3925.
81. Nolan CJ, Riley SF, Sheedy MT, Walstab JE, Beischer NA. Maternal serum triglyceride, glucose
tolerance, and neonatal birth weight ratio in pregnancy. *Diabetes Care.* 1995;18(12):1550-1556.
82. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum triglyceride at 24--
32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens.
Obstet Gynecol. 2001;97(5 Pt 1):776-780.

83. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, et al. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med.* 2005;22(1):21-25.
84. Sattar N, Greer IA, Galloway PJ, et al. Lipid and lipoprotein concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):128-130.
85. Clausen T, Djurovic S, Henriksen T. Dyslipidemia in early second trimester is mainly a feature of women with early onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2001;108(10):1081-1087.
86. Liu X, Qi Y, Tian B, et al. Maternal protein restriction induces alterations in hepatic tumor necrosis factor- α /CYP7A1 signaling and disorders regulation of cholesterol metabolism in the adult rat offspring. *J Clin Biochem Nutr.* 2014;55(1):40-47.
87. 医療情報科学研究所. 病気がみえる vol.3 糖尿病・代謝・内分泌. Vol 3. 4th ed. メディックメディア; 2014:320.
88. 石崎 泰樹, 丸山 敬. イラストレイテッド生化学 原書 6 版 (リップンコットシリーズ). 6th ed. 丸善出版; 2015.
89. 医療情報科学研究所. 病気が見える Vol10 : 産科. 3rd ed. メディックメディア; 2013.

90. 山本 周美. 次世代の健康に配慮した妊婦の脂質栄養管理. 脂質栄養学. 2014;23(1):63-69.
91. McConihay JA, Honkomp AM, Granholm NA, Woollett LA. Maternal high density lipoproteins affect fetal mass and extra-embryonic fetal tissue sterol metabolism in the mouse. J Lipid Res. 2000;41(3):424-432.
92. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. J Clin Invest. 1997;100(11):2680-2690.
93. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of early lesions in children (FELIC) study. Lancet. 1999;354(9186):1234-1241.
94. Hoppu U, Isolauri E, Koskinen P, Laitinen K. Maternal dietary counseling reduces total and LDL cholesterol postpartum. Nutrition. 2014;30(2):159-164.

95. Khoury J, Henriksen T, Christophersen B, Tonstad S. Effect of a cholesterol-lowering diet on maternal, cord, and neonatal lipids, and pregnancy outcome: A randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1292-1301.
96. 岡田 知雄. 【生体機能における脂質の重要性】 周産期における脂質の役割. *オレオサイエンス.* 2011;11(10):365-371.
97. Duttaroy AK. Fetal growth and development: Roles of fatty acid transport proteins and nuclear transcription factors in human placenta. *Indian J Exp Biol.* 2004;42(8):747-757.
98. 鈴木 佳克, 山本 珠生, 若槻 明彦. 【妊婦の栄養-今、妊婦は赤ちゃんのために正しい食事をしているのか】 妊婦・胎児の糖代謝、脂質代謝. *周産期医.* 2016;46(12):1469-1474.
99. Edison RJ, Berg K, Remaley A, et al. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol. *Pediatrics.* 2007;120(4):723-733.
100. Parlakgumus HA, Aytac PC, Kalayci H, Tarim E. First trimester maternal lipid levels and serum markers of small- and large-for-gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(1):48-51.

101. Pecks U, Brieger M, Schiessl B, et al. Maternal and fetal cord blood lipids in intrauterine growth restriction. *J Perinat Med.* 2012;40(3):287-296.
102. Pecks U, Caspers R, Schiessl B, et al. The evaluation of the oxidative state of low-density lipoproteins in intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31(1):156-165.
103. Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, et al. How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(4):678-687.
104. Ghosh Sanjib Kumar, Raheja Shashi, Tuli Anita, Raghunandan Chitra, Agarwal Sneh. Can maternal serum placental growth factor estimation in early second trimester predict the occurrence of early onset preeclampsia and/or early onset intrauterine growth restriction?: A prospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(5):881-890.
105. 早田 桂, 小松 玲奈, 三村 朋子, et al. 妊娠 20 週前半時の超音波胎盤検査にて fgr を抽出し、出生体重を推測する方法. *産婦人科の実際.* 2010;59(13):2213-2218.
106. 早田 桂, 小松 玲奈, 関野 和, et al. 妊娠中期胎児スクリーニング時の超音波胎盤計測より、胎児発育不全症例を検出する方法. *日本周産期・新生児医学会雑誌.* 2011;47(4):911-917.

107. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(4):1262-1270.
108. Catov JM, Patrick TE, Powers RW, Ness RB, Harger G, Roberts JM. Maternal leptin across pregnancy in women with small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):558.e1-558.e8.
109. Sattar N, Greer IA, Loudon J, et al. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: Threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2483-2491.
110. Morteza A, Abdollahi A, Bandarian M. Serum nitric oxide synthases and lipid profile of the mothers with IUGR pregnancies uncomplicated with preeclampsia. does insulin resistance matter? *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(2):139-142.
111. 大寺 由佳, 諸隈 誠一, 福嶋 恒太郎, 和氣 徳夫. 【SGAをめぐる諸問題】 SGAの疫学と発症要因 総論. *周産期医.* 2010;40(2):153-155.
112. 川口 里恵, 上出 泰山, 種元 智洋, et al. 【SGAをめぐる諸問題】 SGAの主な発症要因 母体要因 妊娠高血圧症候群. *周産期医.* 2010;40(2):157-163.

113. 種元 智洋, 久保 隆彦. 【SGAをめぐる諸問題】 SGAの主な発症要因 胎盤・臍帯の異常. 周産期医. 2010;40(2):165-169.
114. 泉 清彦. 空間的な要素を考慮した疫学研究：地理情報システムと空間疫学の紹介.
<http://www.jata.or.jp/rit/tj/363p8.pdf>. Updated 2015. Accessed 12月15日, 2018.
115. 蓑輪 眞澄, 三浦 宜彦. 【第22回日本がん疫学研究会 古くて新しい課題】 がんの地理疫学 がんの地理疫学 これまでの経験. 癌の臨床. 1999;45(12):1243-1252.
116. 厚生労働省. 母子保健及び子どもの慢性的な疾病についての対策「すこやかな妊娠と出産のために」. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken10/>. Accessed 10月1日, 2018年.
117. 厚生労働省. 妊産婦のための食生活指針.
<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/dl/h0201-3b02.pdf>. Updated 2006年. Accessed 10月1日, 2018年.
118. Takimoto H, Mito N, Umegaki K, et al. Relationship between dietary folate intakes, maternal plasma total homocysteine and B-vitamins during pregnancy and fetal growth in japan. Eur J Nutr. 2007;46(5):300-306.

119. 竹下 俊行. 産科疾患の診断・治療・管理 妊婦健診. 日産婦会誌. 2007;59(11):N-656-N-662.
120. Johnson K, Posner SF, Biermann J, et al. Recommendations to improve preconception health and health care--united states. A report of the CDC/ATSDR preconception care work group and the select panel on preconception care. MMWR Recomm Rep. 2006;55(RR-6):1-23.
121. WHO, Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health. Preconception care: Maximizing the gains for maternal and child health.
https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/preconception_care_policy_brief.pdf
. Updated 2013. Accessed 12,4, 2018.
122. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, et al. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think nutrition first". Int J Gynaecol Obstet. 2015;131 Suppl 4:S213-53.
123. 小橋 元. 循環器「循環器疾患予防の新展開:疫学から地域医療へ」 予防段階、遺伝と環境、世代を切れ目なく繋ぐ循環器疫学研究 成育予防医学の視点から. 日臨生理会誌. 2017;47(4):84.

124. The University of AUCKLAND. The liggins education network for science.
<https://www.lenscience.auckland.ac.nz/en.html>. Accessed 12 月 19 日, 2018.
125. 佐田 文宏. 【DOHaD 入門:DOHaD と衛生学】 DOHaD と疫学. 日衛誌. 2016;71(1):41-46.
126. 臨床医学委員会・健康・生活科学委員会合同生活習慣 病対策分科会（編）. 提言「出生前・子どものときからの生活習慣病対策」.
<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-t62-4.pdf>. Updated 2008. Accessed 12 月 19 日, 2018.
127. 荒田 尚子. 【女性ホルモンとアンチエイジング】 プレコンセプションケア. アンチ・エイジ医. 2018;14(3):347-352.
128. 荒田 尚子. 【母性内科の最前線】 プレコンセプションケアと産後フォローアップ
妊娠前後の母性内科の役割. 医のあゆみ. 2016;256(3):199-205.
129. 所沢市 健康推進部. 妊婦健康診査の公費助成について.
<http://www.city.tokorozawa.saitama.jp/kosodatekyouiku/kosodate/shussan/boshi13.html>.
Updated 2017 年 5 月 15 日.

130. 所沢市市民医療センター. 定期健康診断.
<http://www.city.tokorozawa.saitama.jp/iryu/kenkokenshinnogoannai/teiki.html>. Updated 2018 年
8 月 21 日.
131. 医療法人社団慶友会 吉田病院. 健康診断・審査料金表. <https://www.keiyukai-group.com/health-support/diagnosis/price/>. Updated 2016 年. Accessed 10 月 1 日, 2018 年.
132. 多田 紀夫. 【職域におけるメタボリックシンドローム対策と特定健診・保健指導】
メタボリックシンドロームにおける脂質異常症の治療. 成人病と生活習慣病.
2010;40(5):491-496.
133. 大竹 明. 【子どもから防ぐ成人病・生活習慣病】 子どもの脂質異常症とその対策.
成人病と生活習慣病. 2014;44(1):58-62.
134. Thompson D, Brown JB, Nichols GA, Elmer PJ, Oster G. Body mass index and future
healthcare costs: A retrospective cohort study. *Obes Res.* 2001;9(3):210-218.
135. 栗山 進一, 辻 一郎. 健康増進の医学的・経済的効果. *体力科学.* 2003;52(2):199-205.
136. 中村 好一. 【川崎病】 川崎病 21 世紀への展望 疫学の立場から. *小児診療.*
2001;64(8):1129-1132.

137. 山中 克己, 豊島 英明. 【現場における研究のすすめ】 疫学研究の歴史と成果. 公衆衛生. 1997;61(11):794-799.

本論文に関連した業績

学位論文

1. 芹澤加奈. 低出生体重児の出生, 障害および疾病リスクに関する生態学的研究 2013年
早稲田大学大学院人間科学研究科修士論文

学術論文

1. 芹澤加奈, 扇原 淳. 低出生体重児出生率の地域差に関する検討. 厚生の指標 2015;
62(7): 19-24.
2. Serizawa K, Ogawa K, Arata N, Ogihara A, Horikawa R, Sakamoto N. Association between low maternal low-density lipoprotein cholesterol levels in the second trimester and delivery of small for gestational age infants at term: A case-control study of the National Center for Child Health and Development Birth cohort. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine, 2017;
30(12) :1383-7.

学会発表 (国際会議)

1. Serizawa K, Ogihara A. 2014, A Study on Geographical Difference of Low Birth Weight Rate in Japan. 27th Annual Meeting Seattle, Society of Pediatric and Perinatal Research, June 2014; Washington, USA.
2. Serizawa K, Ogihara A. 2014, Relationship between LBW infant rate by prefecture and biological socio-economic factors in Japan: an ecological study. The International Epidemiological

Association World Congress of Epidemiology, August 2014; Anchorage, USA. International Journal of Epidemiology, Volume 44, Issue suppl_1, 1 October 2015, Pages i173.

学会発表（国内学会）

1. 芹澤加奈, 扇原 淳. 低出生体重児の発現要因に関する体系的文献レビュー, 第 53 回日本社会医学会総会, 2012 年 7 月, 大阪, p.259.
2. 芹澤加奈, 扇原 淳, 稲葉 裕. GIS を用いた低出生体重児に関する地理的空間的分析, 第 71 回日本公衆衛生学会総会, 2012 年 10 月, 山口, p.415.
3. 芹澤加奈, 扇原 淳, 稲葉 裕. 低出生体重児出生率と生物社会経済指標に関する地域相関研究, 第 54 回日本社会医学会総会, 2013 年 7 月, 東京, p.124.
4. 田中加奈, 扇原 淳, 稲葉 裕. 低出生体重児の出生後の疾病および障害に関する体系的文献レビュー, 第 72 回日本公衆衛生学会総会, 2013 年 10 月, 三重, p.388.

謝辞

本論文は、多くの方に多大なるご尽力をいただき、約六年間の研究をまとめることができました。すべての研究及び論文執筆にご指導いただきました皆様へ心から感謝申し上げます。

はじめに、指導教員として多くのご指導、ご尽力いただきました早稲田大学人間科学学術院の扇原淳教授に心より感謝申し上げます。研究指導の間に、私自身が妊娠、出産というライフイベントを迎えてしまい通学が難しくなってしまった時でも、多大なるご配慮をいただき、感謝以外の言葉が見当たりません。次に、副査の東邦大学看護学部の坂本なほ子准教授には、坂本先生が国立成育医療研究センター疫学研究室室長の頃から、私を研究補助員として勤務させていただき、疫学研究の基礎、社会人としての基礎を教えていただきました。すべての研究に真摯に、本気で取り組む坂本先生の姿勢に非常に影響を受けました。本当にありがとうございました。

本研究の審査過程におきまして、多くのご指導とご指摘を賜りました早稲田大学人間科学学術院の小野充一教授、掛山正心教授、そして今泉和彦教授に心より感謝申し上げます。今まで学んでいた視点とはまた異なる視点でのご指摘をいただき、視野が広がりました。本当にありがとうございます。

最後に私事ではありますが、博士号取得に向け長きにわたり応援してくれた両親、家族に最大限の感謝の気持ちを表します。特に、最愛の娘である乙嘉と明凜、夫の存在があったからこそここまで頑張ることができました。本当にありがとうございました。