

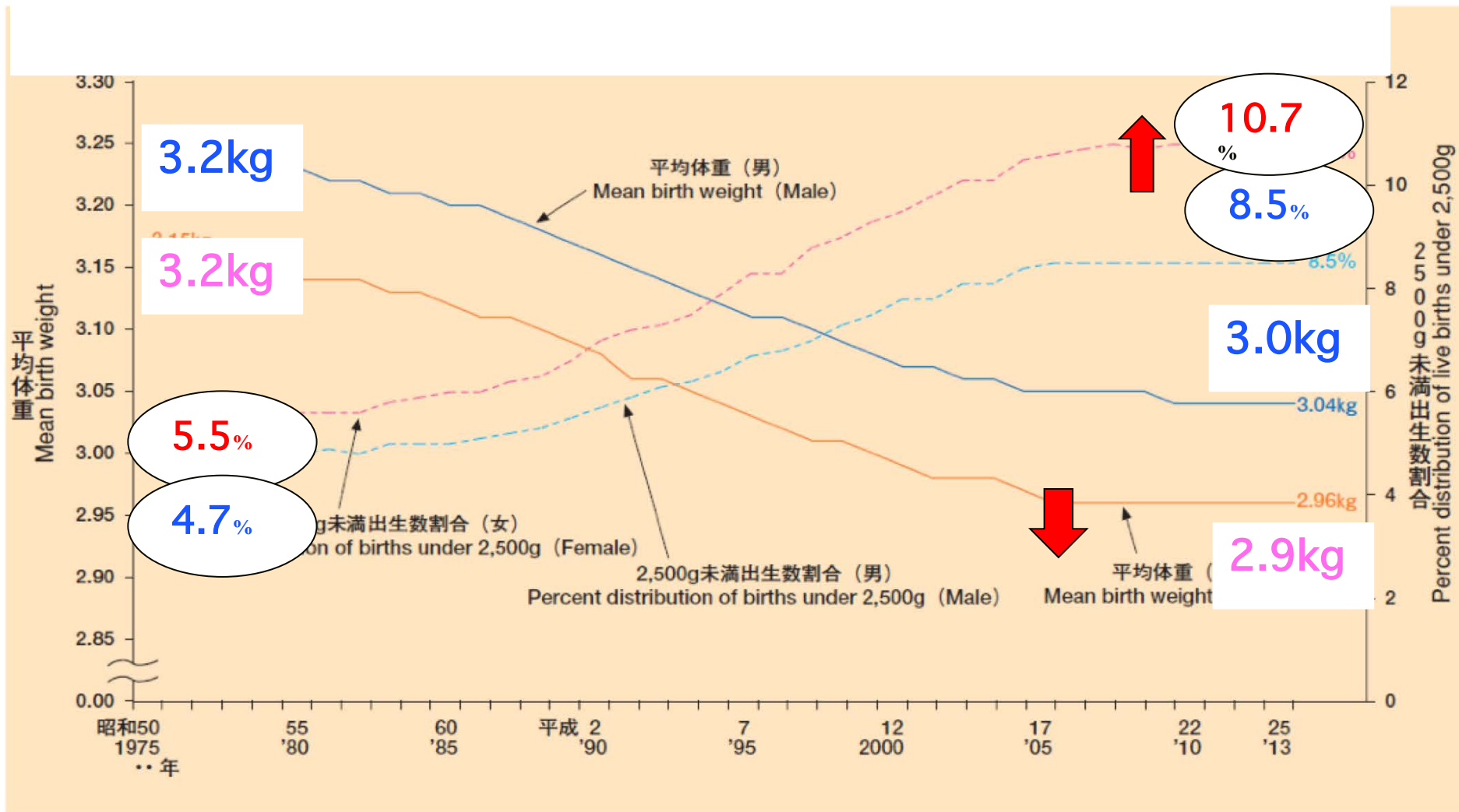
人生のベストスタートは胎内の健康づくりから



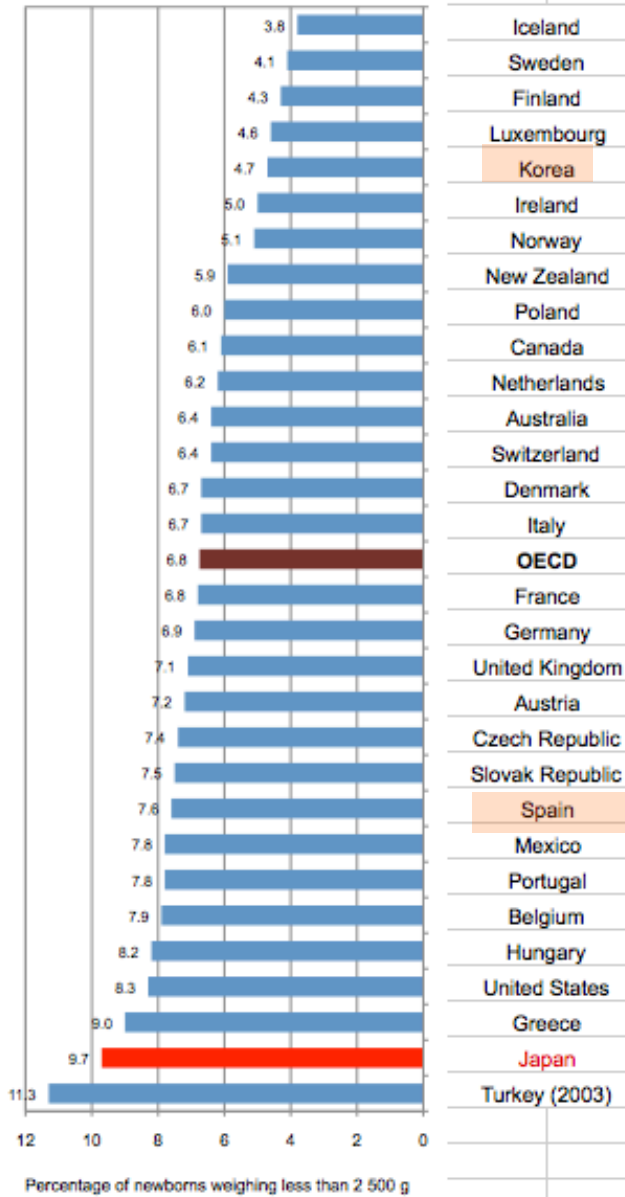
1. 低出生体重児は増加している。
平均出生体重は低下している。
2. 低出生体重児が増加している要因を探る。
3. DOHaD仮説（Barker説）
4. 胎児期から栄養、体重、ストレス管理など
生活習慣病の予防が大切

平均出生体重：減少傾向から横ばい

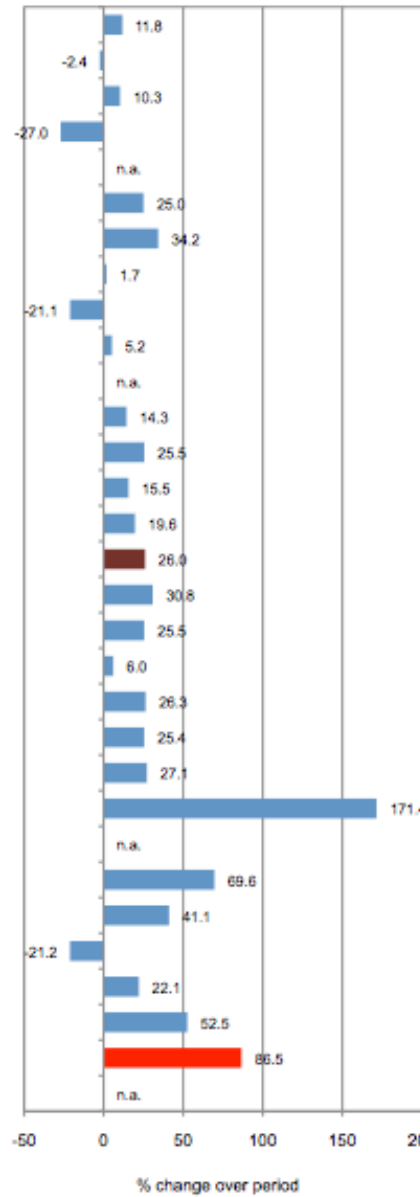
低出生体重児：増加から横ばい



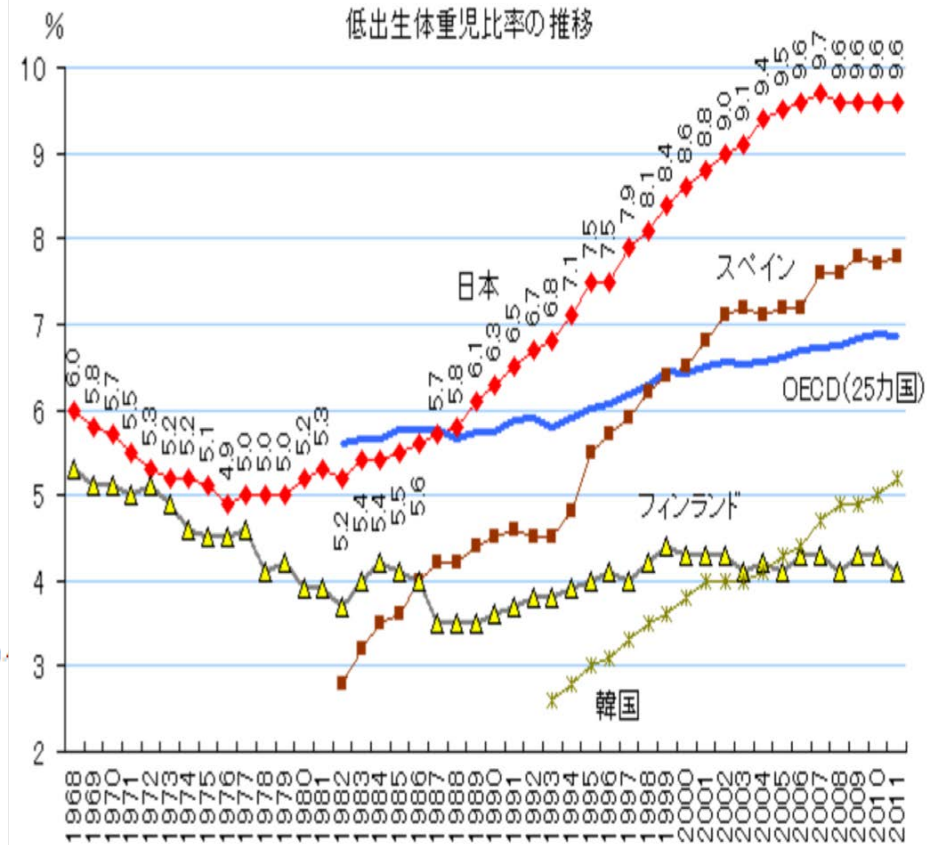
1.9.1. Low birth weight infants, 2007
(or latest year available)



1.9.2. Change in proportion of low birth weight infants, 1980-2007

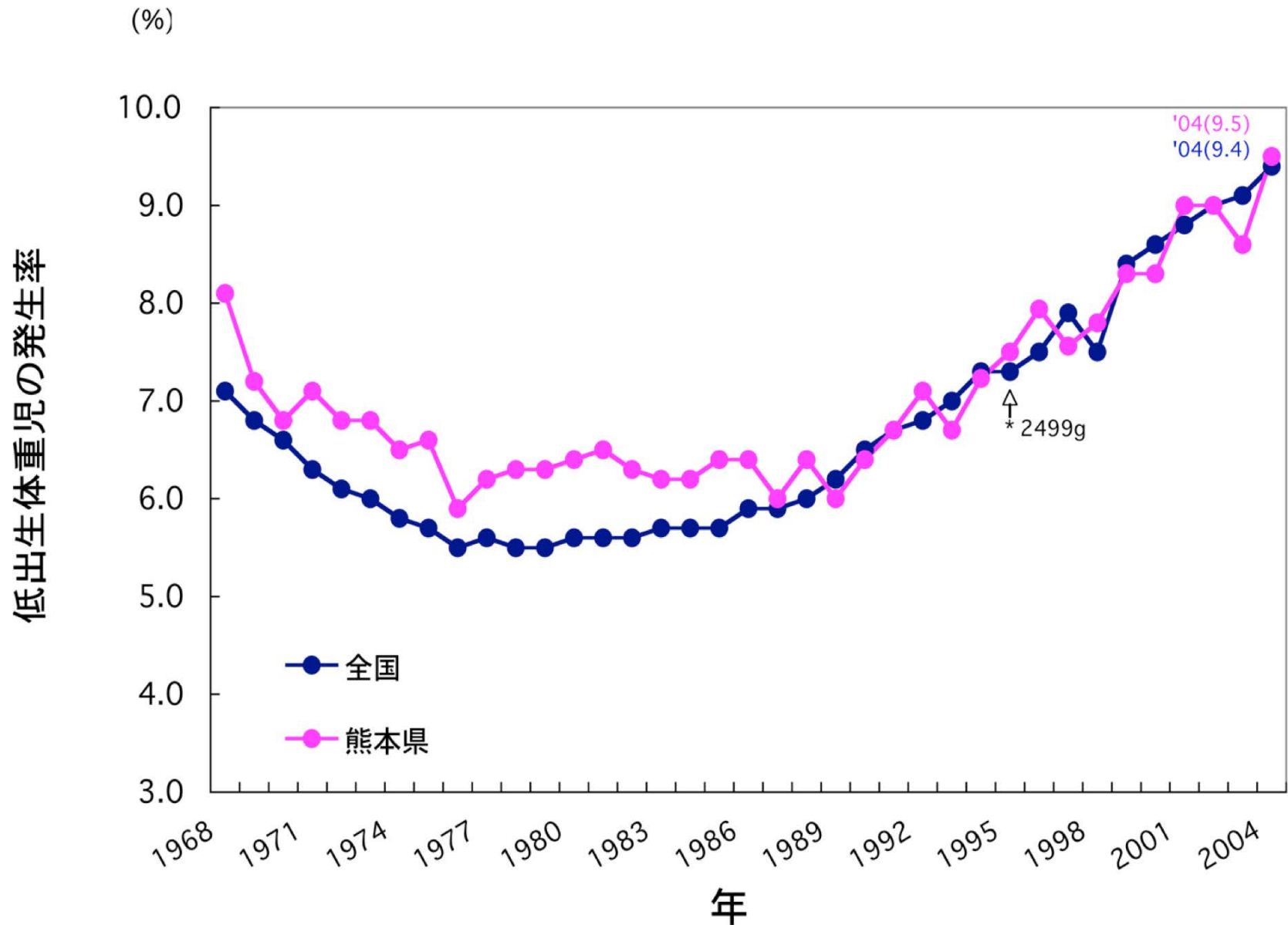


低出生体重児(2500g未満)出生割合 (OECD 35加盟国)



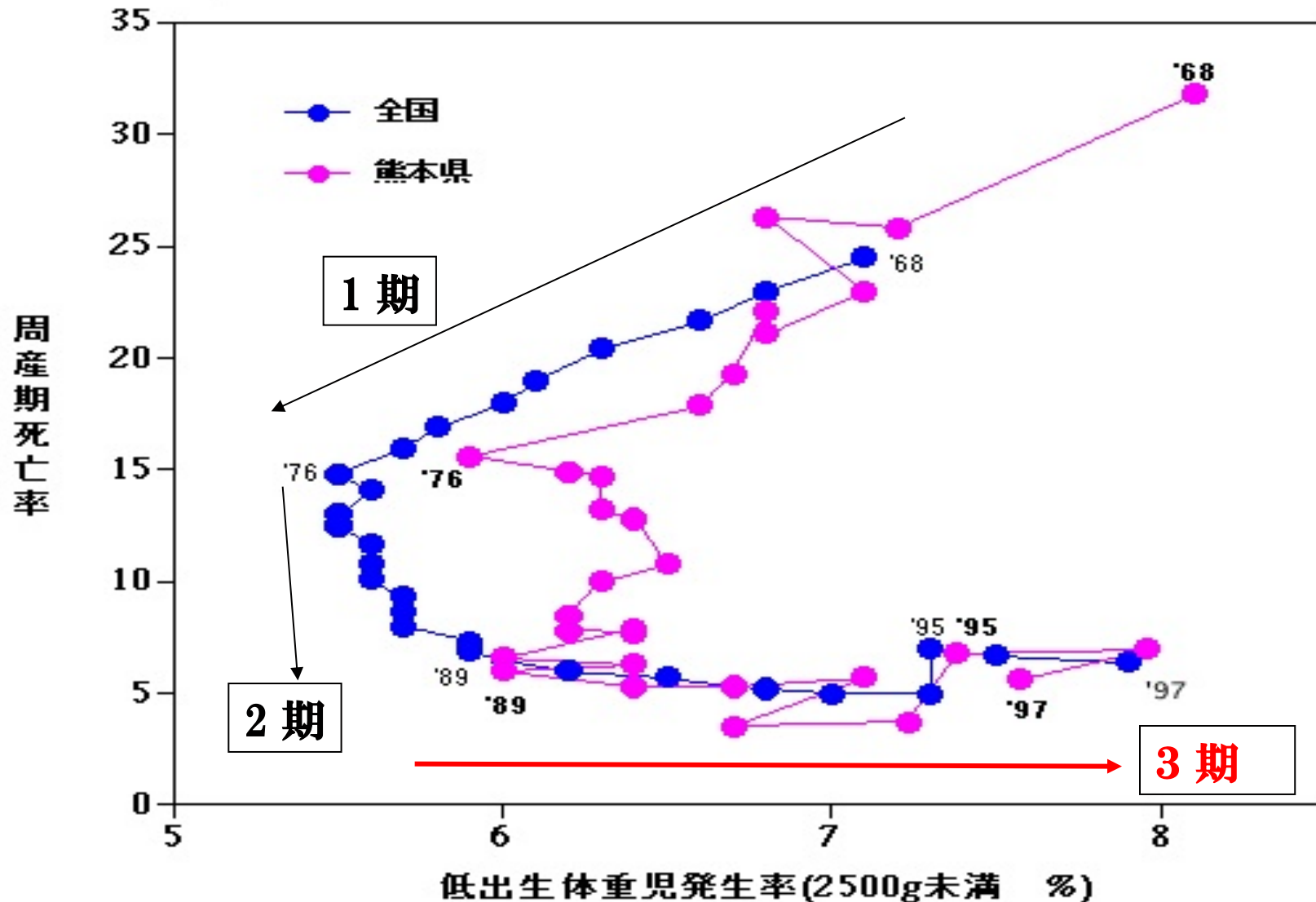
OECDは「Organisation for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構」本部はフランスのパリ

低出生体重児発生率の年次推移(1968年～2004年)



低出生体重児出生率と周産期死亡率の相関の年次推移

(出生千対)



1995-1997年の周産期死亡率は「出産（出生+妊娠22週以後の死産）千対」で計算
 低出生体重児は2500g以下

赤ちゃん復権

新しい母子医療を求めて

<6>

妊娠から出産までの間、新しい八十九人も発見されている。うち生命は母体のなかで育まれるが、百五十八人が精検検査を受けた。母体健康で重要なこととして、しかし、妊婦健診の効果と必要妊婦健診がある。

性と呼ばれる割には、県下の実四十一年に出された厚生の通情もお察し限。受診回数そのも知によれば、①妊娠七カ月までは少ない、経費がかさむなど、月一回②妊娠八カ月から九カ月まではさまざな問題がある。

妊婦健診

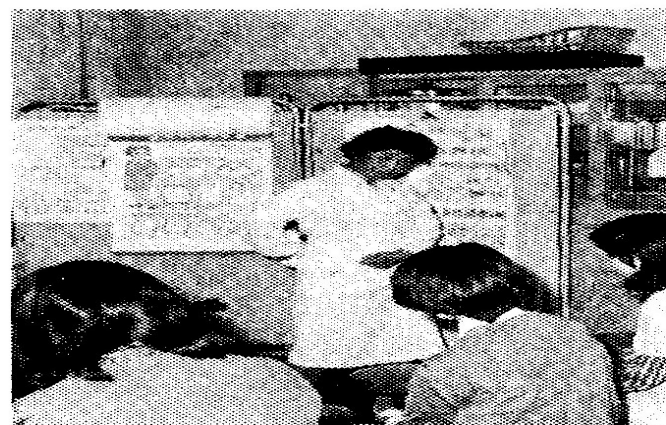
では週間に一回③妊娠十カ月までは週に一回④計十四、五回市田町のAさん(三)は妊娠八妊婦健診を実施するようになった。七月下旬が出産予定だ。今アップした。

授後の保健婦さんでもある熊本では、一度に百千円分だったが、五十三年度から千四百円に上りついで、またまたの感がある。

健康は、血液、血色素、血圧、の、いざ自分が当事者になつてみると、尿などが調べられ、妊娠中毒症など母体の異状を事前にチェックする。Aさんは、上司の許可をもらって、勤務先近くの病院に健診された。全労連が千五百円分の県産衛生課の五十年度の調を運びに行く。「共かせぎで勤受診券一枚が支給されることになる。約二万五千人の妊婦健診務があり、休暇を取って行かなくては、約二万五千人の妊婦健診の結核、高血圧、タンパク尿、むならなどとしたら、私だつても、だれでもいじめる。気難しくみなさんの異状が八百五十三人、進入して受けないかも」とAさんは、妊婦健診を受けられるようになる。またまたの感がある。

九州各県の妊婦健診を比べても遅れをうけても給付状況を福岡県が二万三千円、沖縄県が一万八

母体の異状をチェック



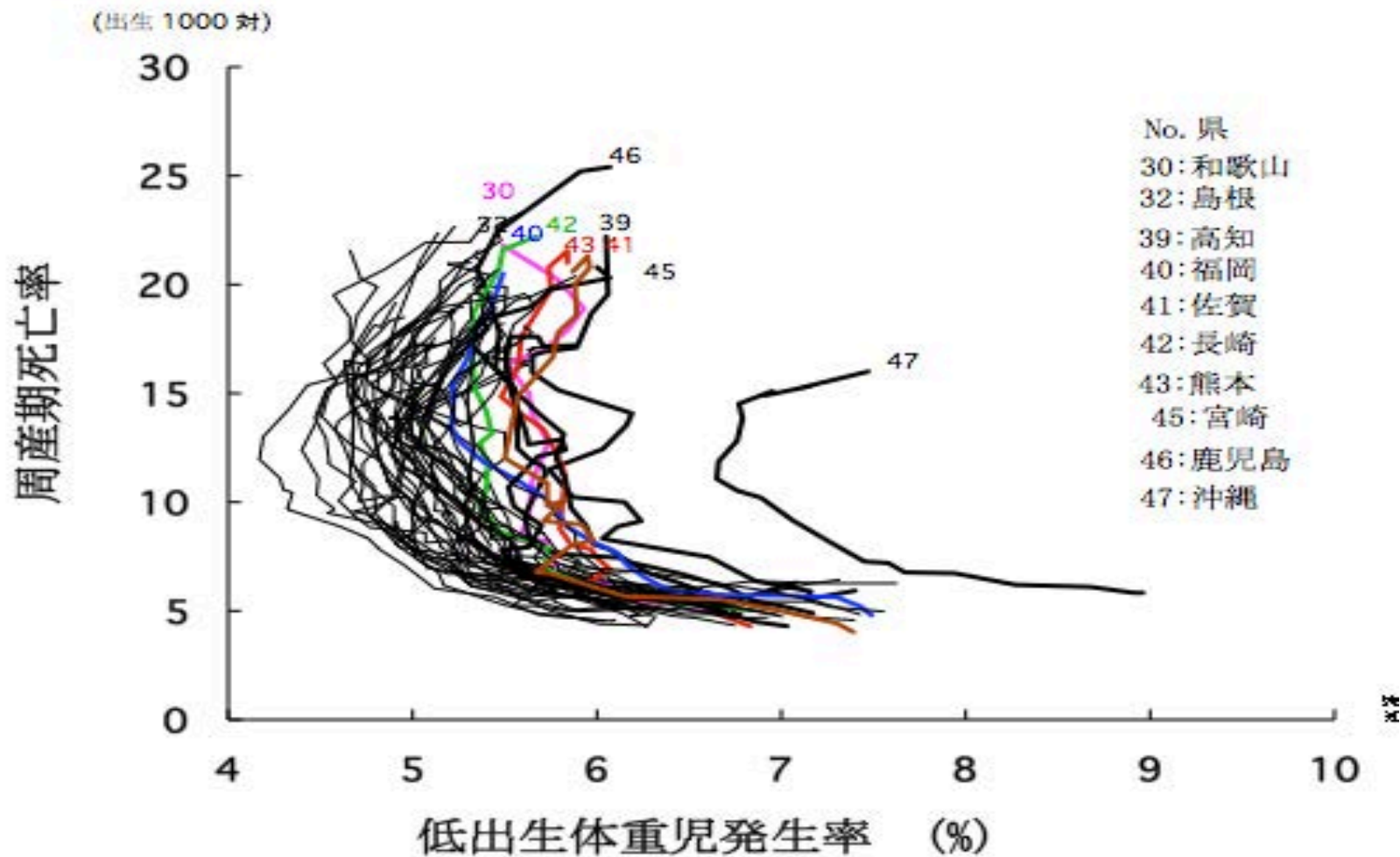
厚生省推奨 受診回数 14~15回(s41)

熊本市	: 無料受診券 2枚	2100-2400円(s52)
熊本市以外	: 無料受診券 1枚	2400円(s53)

九州各県と比較して、よりかなりの遅れ

を取り扱った人が多く... 必要を思っ... 県公衆衛生課... 財政... 型に行は産... ないない...

1972-1994



低出生体重児発生率と周産期死亡率との相関(47都道府県)

研究方法

1.1974～1997年における熊本県の低出生体重児発生の疫学的及び産科的特性

- 1) 出生体重の分布と動向
- 2) 低出生体重児の地域別解析、市町村、医療圏、生活圏、農業経済地帯
- 3) 妊娠週数別低出生体重児の発生
- 4) 農業経済地帯区分別、妊娠期間別、低出生体重児発生
- 5) 低出生体重児の発生に関する産科的要素の解析:
妊娠週数別、性別、母の年齢別、単複胎別、妊娠期間別、死産歴の有無別、
ロジステック解析 (the StatView-J 5.0 software program , SAS institute, Inc. 1998)

2. 低出生体重児に関与する詳細な地域特性：

妥当な基準で採録、算定された公的資料より：

自然環境、保健/医療/福祉/産科、母子保健/政策、人口因子、経済/産業、生活環境、教育。
クラスター解析 (the NAP ver. 4.0 program for Macintosh , Aoki S. 1994).

3. 低出生体重児を規定する地域指標とその構造モデルの設定とその妥当性

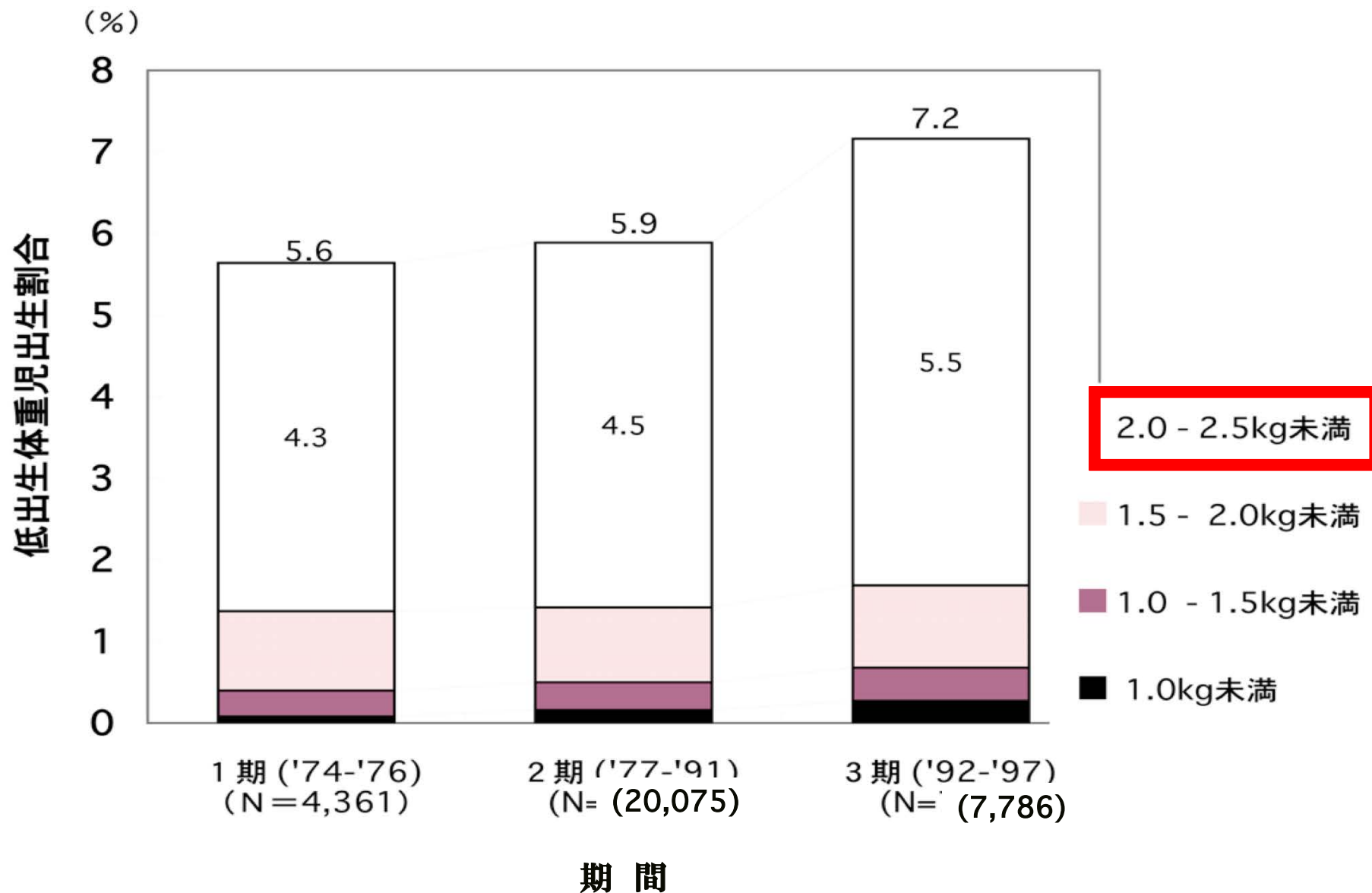
重回帰解析 (the StatView-J 5.0 software program , SAS institute, Inc. 1998)

共分散構造解析 (the Amos 4 software program , SPSS Japan Inc. 1999)

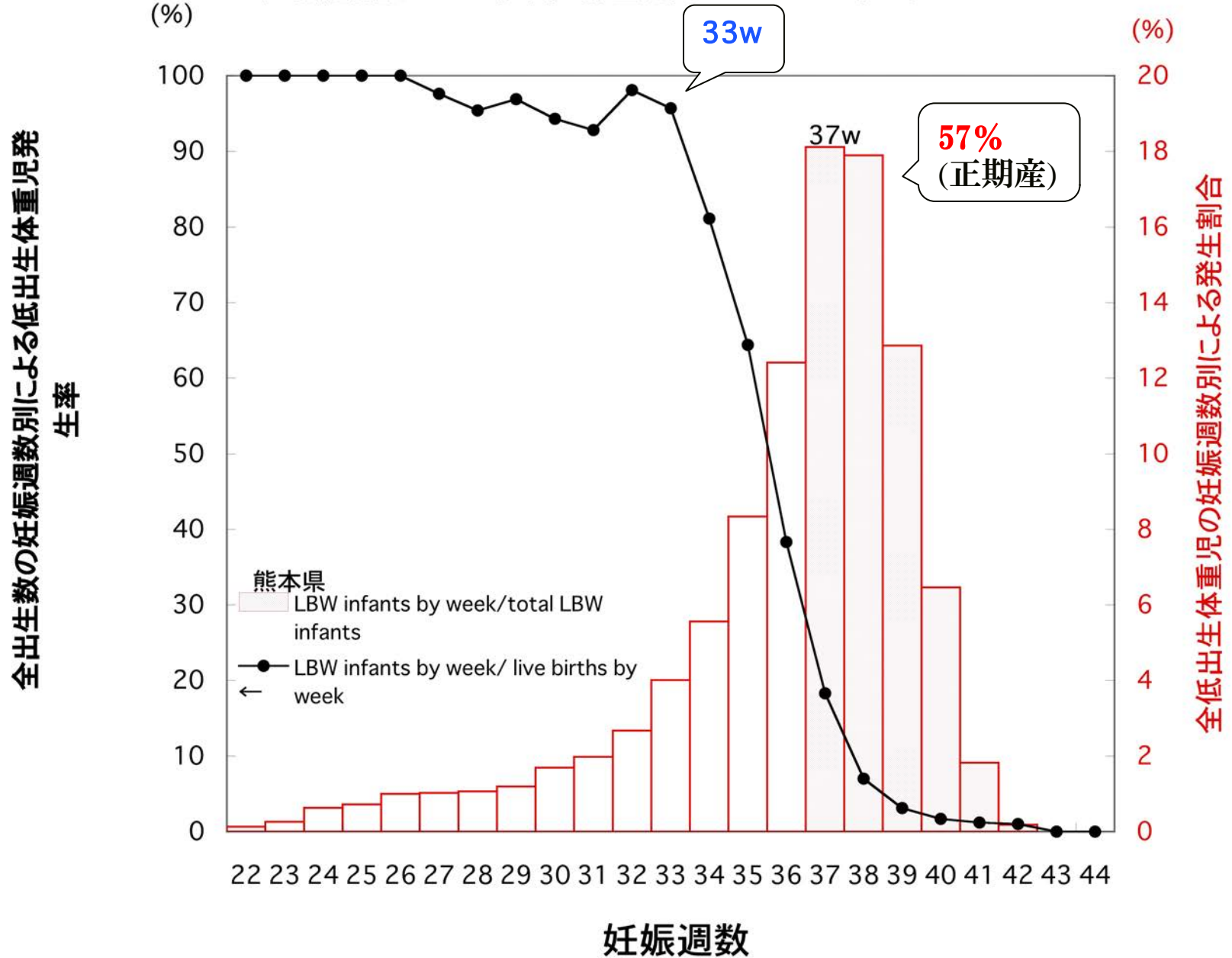
モデルに基づいて実態調査

4. そのモデルをもとにの熊本県を代表値として実態調査(質問紙法)
ケースコントロールスタディ(低出生体重児群と成熟児体重群)
5. 面接法:FGI(Focus Group Interview)による調査;松橋町、御船町
6. 前向きコホートスタディ(妊婦(胎児)～出生時、1.6ヶ月歳、3.0歳)
病院や地域で実施

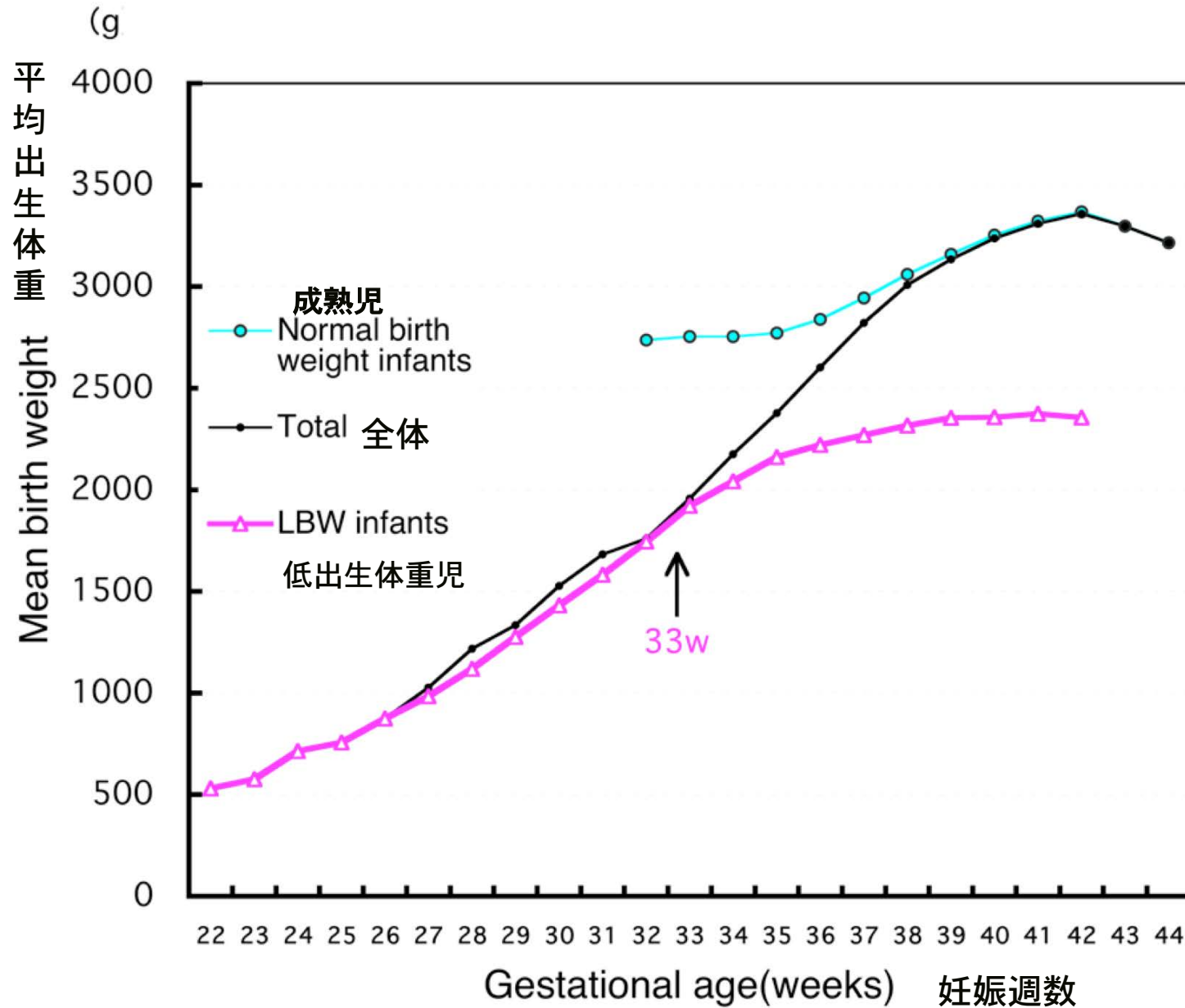
低出生体重児500g階級別による 出生割合



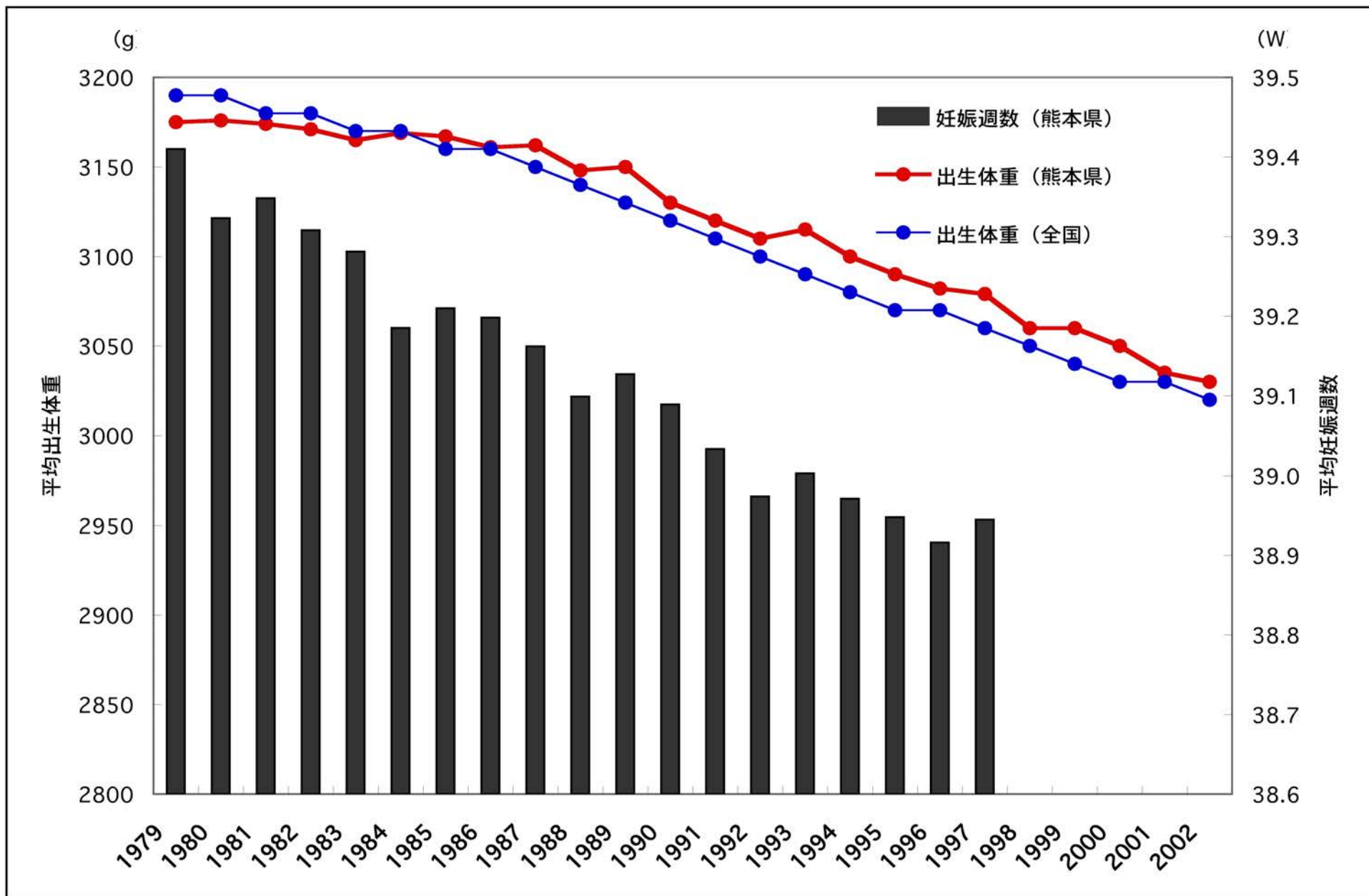
妊娠週数別による低出生体重児発生 -1992年から1997



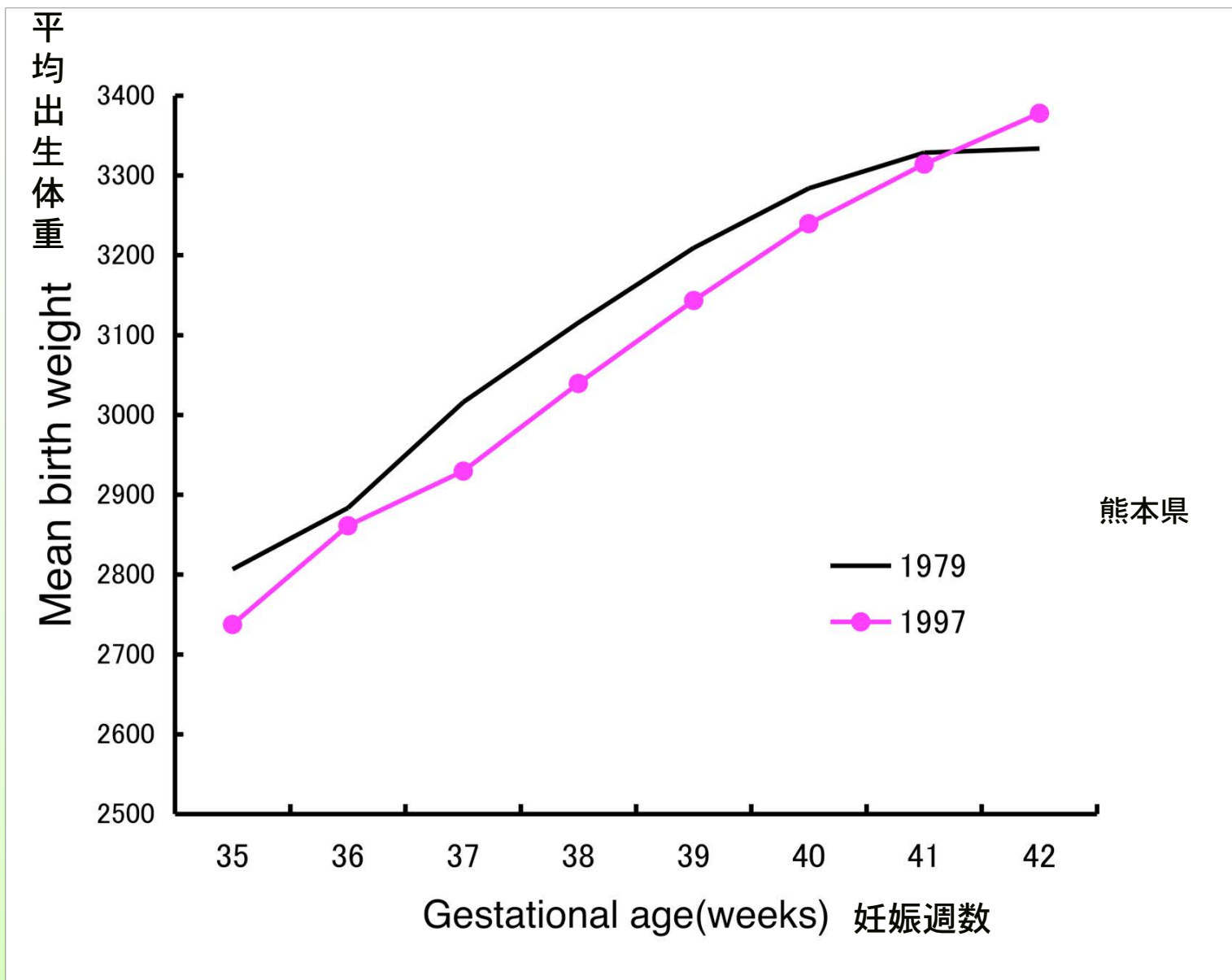
体重別による妊娠週数別平均出生体重（熊本県：1992-1997年合計）



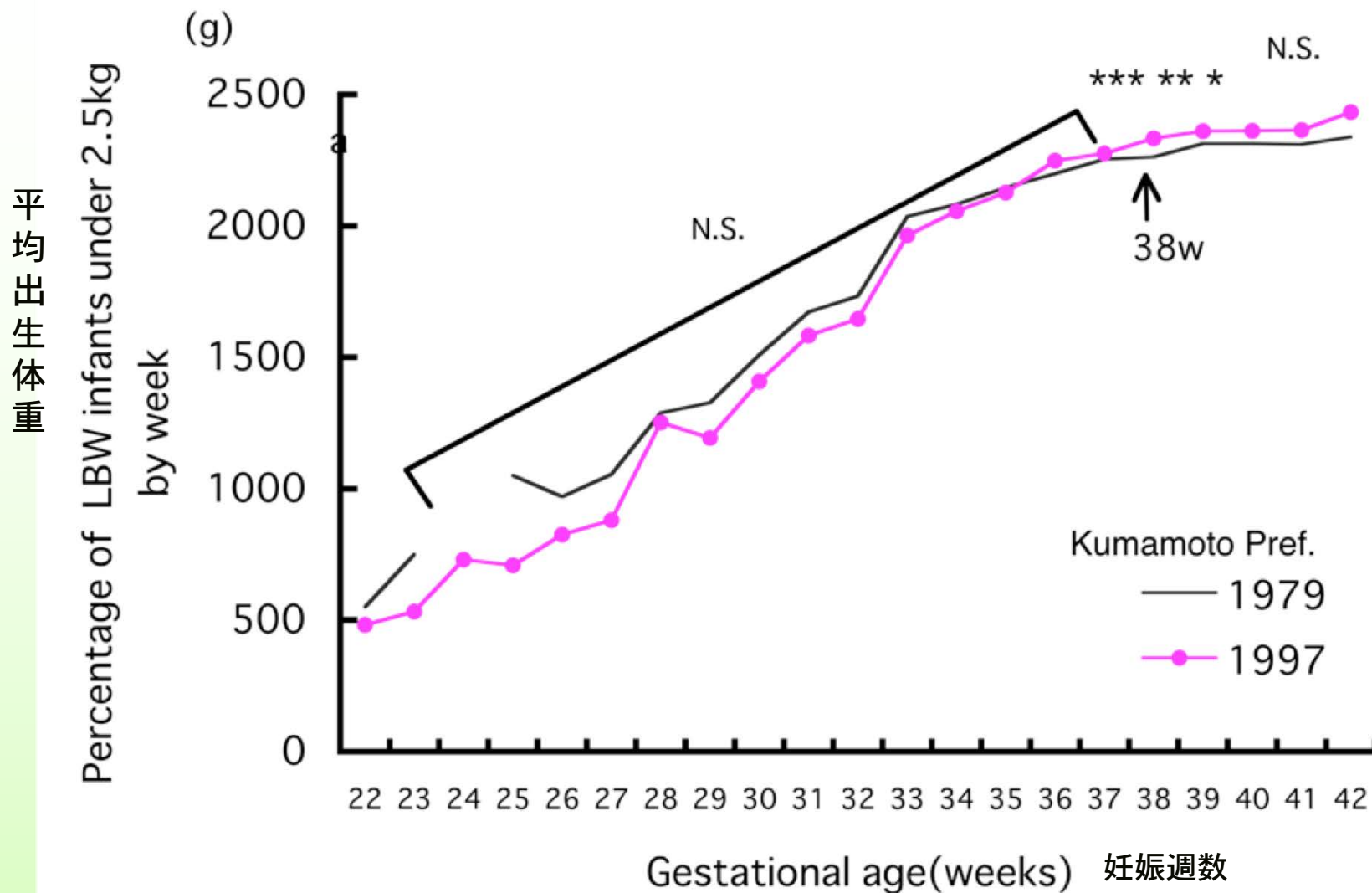
妊娠週数と平均出生体重の年次推移



成熟児の妊娠週数別平均出生体重児の比較（熊本県1979年と1997年の比較）



低出生体重児の妊娠週数別平均出生体重（熊本県1979年と1997年の比較）



(2) 農業地域類型区分・市町村図

Kumamoto Pref.

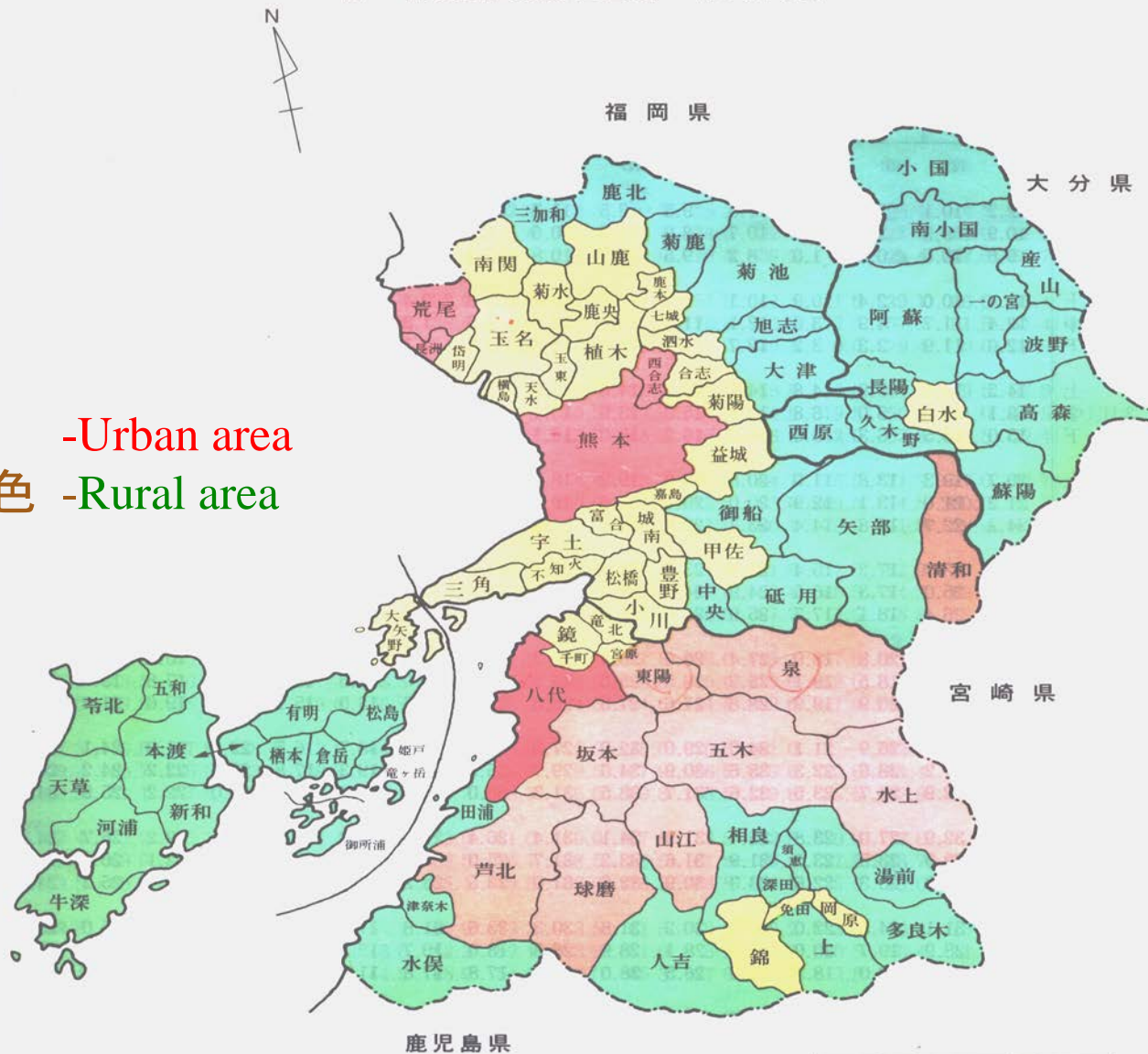
地域区分

都市部：赤色

農村部：黄、緑、茶色

-Urban area

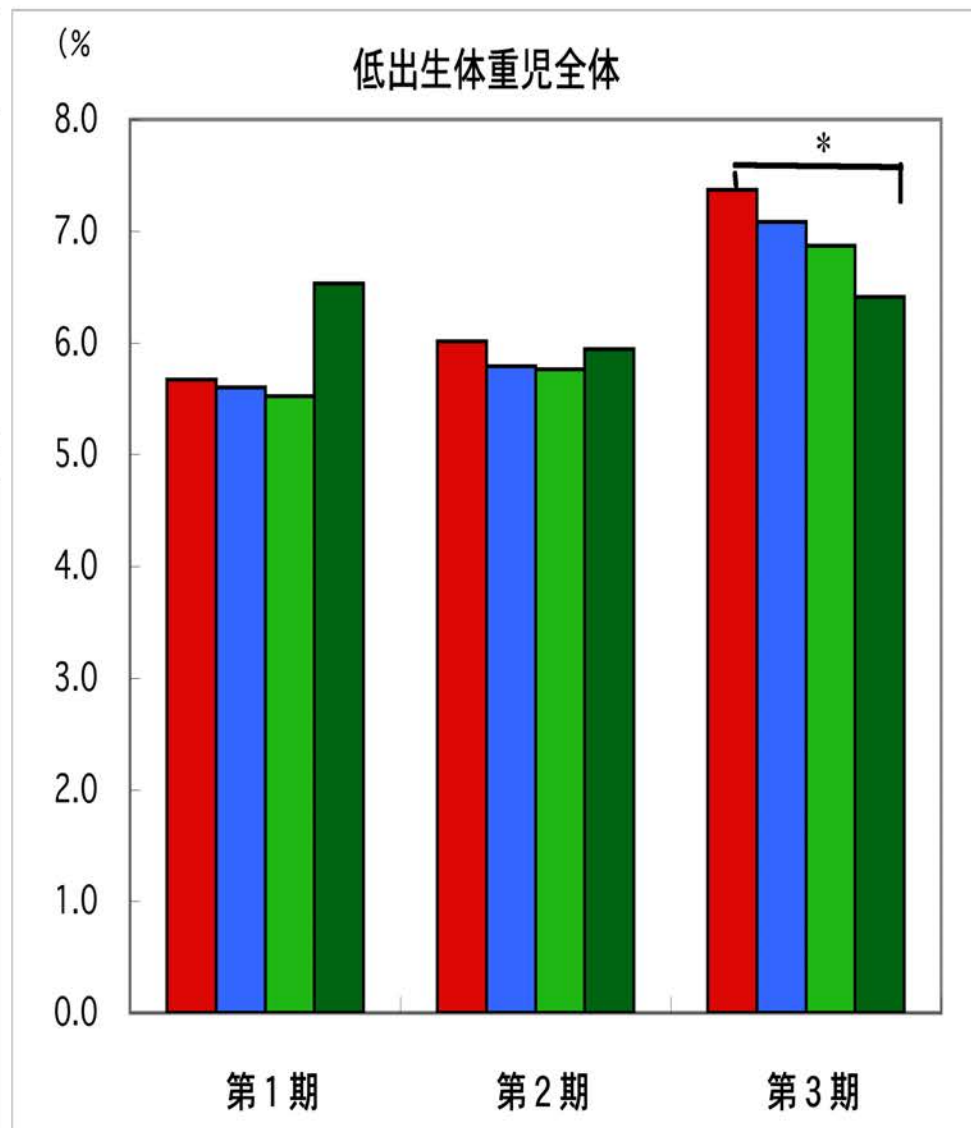
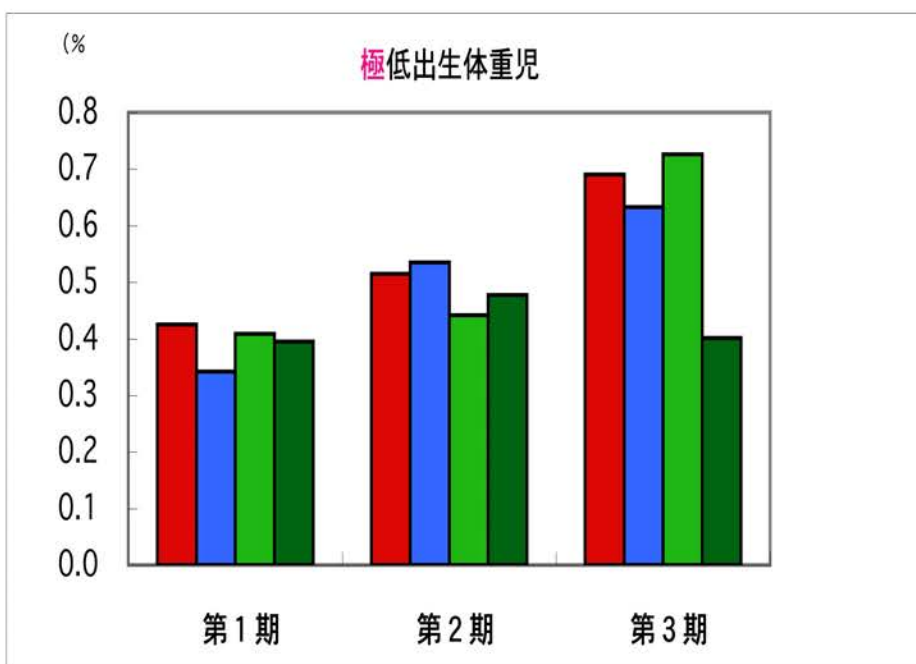
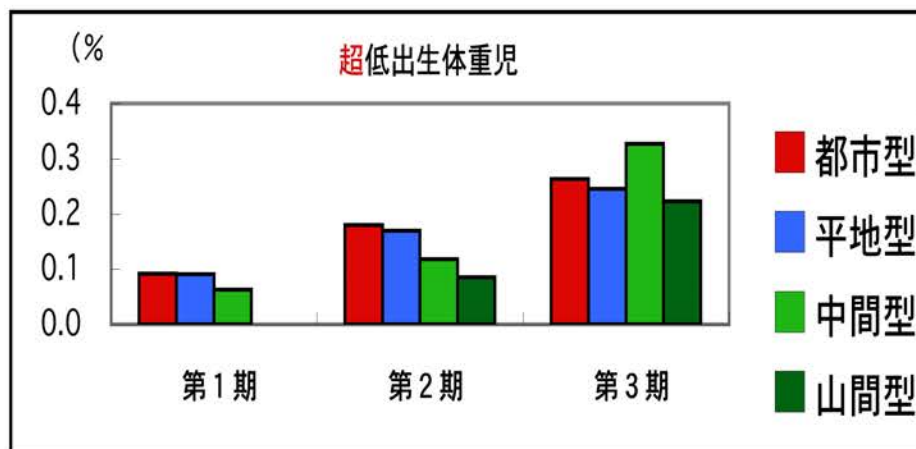
-Rural area



凡 例	
	都市的農業地域
	平地農業地域
	中間農業地域
	山間農業地域

注) 平成の大合併前の94市町村図

低出生体重児の時期別、農業・経済地帯別発生率



低出生体重児の時期別および産科要因別による発生率

Obstetrical characteristics		1 Period			2 Period			3 Period		
		percentage of live births (%) (L B W /Total)	OR	Wald Chi-square test	percentage of live births (%) (L B W /Total)	OR	Wald Chi-square test	percentage of live births (%) (L B W /Total)	OR	Wald Chi-square test
Parity (singleton only)	1st	6.02 (2005/33277)	1		6.39 (8701/136247)	1		7.37 (3436/46596)	1	
	2nd and over	4.44 (1921/43209)	0.72	***	4.55 (9134/200357)	0.70	***	5.31 (3196/60188)	0.70	***
Sex	Male	5.02 (1999/39772)	1		5.47 (9571/174922)	1		6.69 (3749/56000)	1	
	Female	6.29 (2362/37524)	1.26	***	6.33 (10504/165932)	1.16	***	7.66 (4037/52717)	1.15	***
Maternal Age	19y under	10.03 (83/827)	1		8.88 (311/3502)	1		8.65 (140/1618)	1	
	20-34y	5.47 (4030/73666)	0.51	***	5.74 (18372/320043)	0.62	***	6.93 (6685/96372)	0.78	**
	35y over	8.85 (248/2802)	0.87	N.S.	8.04 (1392/17307)	0.89	N.S.	8.96 (961/10725)	1.03	N.S.
Plurality	Singleton	5.13 (3926/76486)	1		5.29 (17835/336604)	1		6.21 (6632/106784)	1	
	Plurality	53.70 (435/810)	21.43	***	52.7 (2240/4250)	19.91	***	59.7 (1154/1933)	22.37	***
Period of Gestation	Pre-term	(月数表現のため省略)			59.25 (7316/12347)	38.08	***	61.7 (3323/5382)	35.3	***
	Full-term	NO data			3.67 (9822/267077)	1		4.37 (4449/101865)	1	
	Post-term				1.59 (188/11787)	0.42	***	0.97 (14/1470)	0.21	***

OR:odds ratio

Total live births 77,296

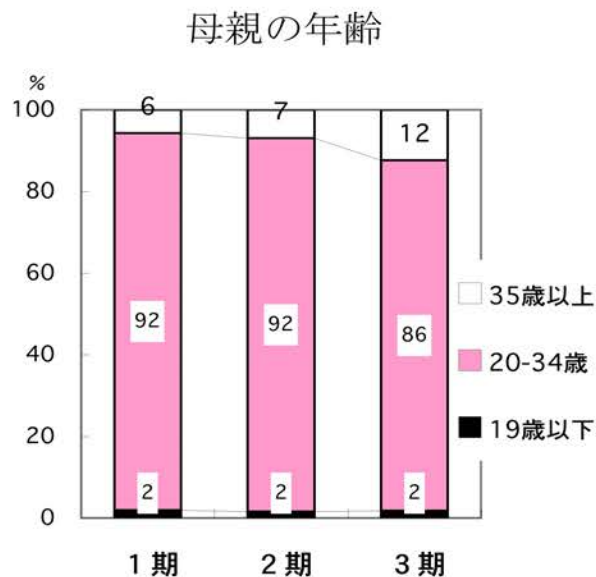
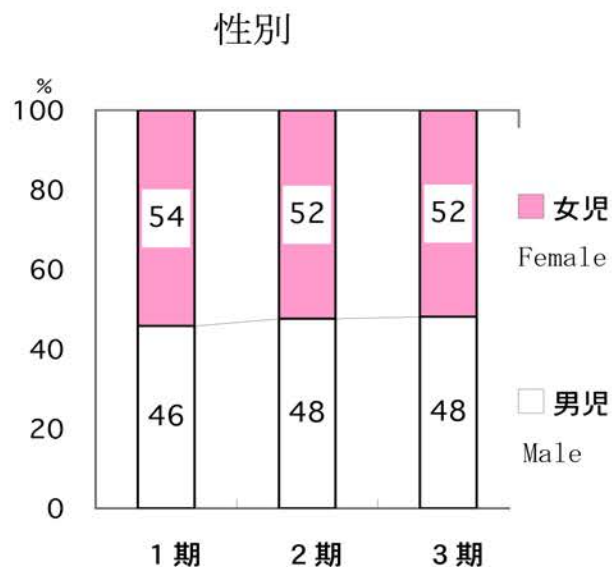
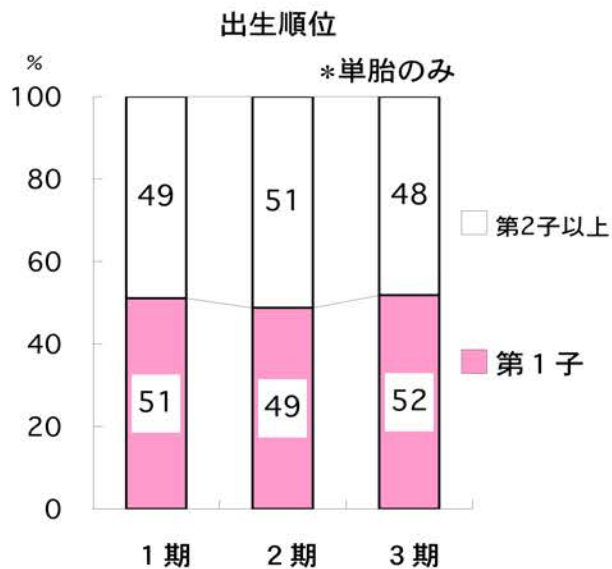
Total live births 340,854

Total live births 108,717

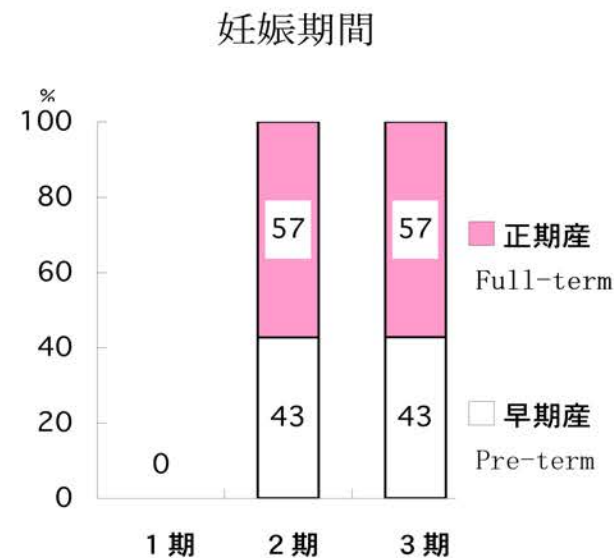
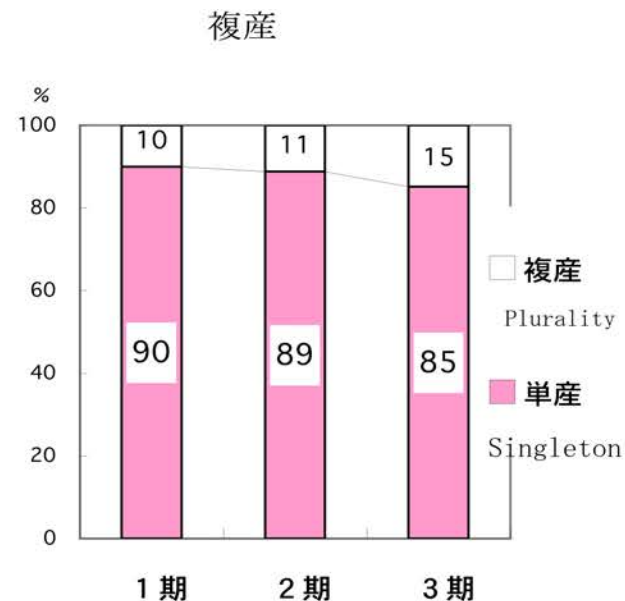
** : p < .01, *** : p < .001

N.S. : not significant

3期において産科要因の大きな変化はみられない



(熊本県)
 1期：74～'76の全LBW数4,361件より
 2期：77～'91の全LBW数20,075件より
 3期：92～'97の全LBW数7,786件より



低出生体重児の時期及び産科要因別発生割合

表1 低出生体重児の時期別および農業圏別による発生率

期 日	農業経済地帯区分	発生割合		(単変量ロジスティック回帰解析)				
		% (低出生体重児/全対象出生数)	χ^2 検定	OR	95% CI	Wald 検定		
1期 74-'76	都市型	5.67 (2028/35743)	N.S.	1	0.91-1.06	N.S.		
	平地型	5.60 (1051/18755)		0.98				
	中間型	5.52 (1133/20519)		0.97				
	山間型	6.53 (149/2279)		1.16			0.97-1.38	p=0.08
2期 77-'91	都市型	6.01 (9351/155578)	N.S.	1	0.92-0.99	*		
	平地型	5.79 (5085/87778)		0.96				
	中間型	5.76 (5078/88055)		0.95			0.92-0.99	**
	山間型	5.94 (561/9443)		0.98			0.90-1.07	N.S.
3期 92-'97	都市型	7.37 (3950/53601)	*	1	0.90-1.01	N.S.		
	平地型	7.08 (1970/27810)		0.95				
	中間型	6.87 (1722/25061)		0.92			0.87-0.98	**
	山間型	6.41 (144/2245)		0.85			0.72-1.02	p=0.08

1974~1976の総出生数77,296件より算出

1977~1991の総出生数340,854件より算出

1992~1997の総出生数108,717件より算出

OR:オッズ比

CI:信頼区間 上限-下限

*: p<.05, **:p<.01, ***p<.001

N.S.: not significant

72項目の地域統計指標のクラスター図

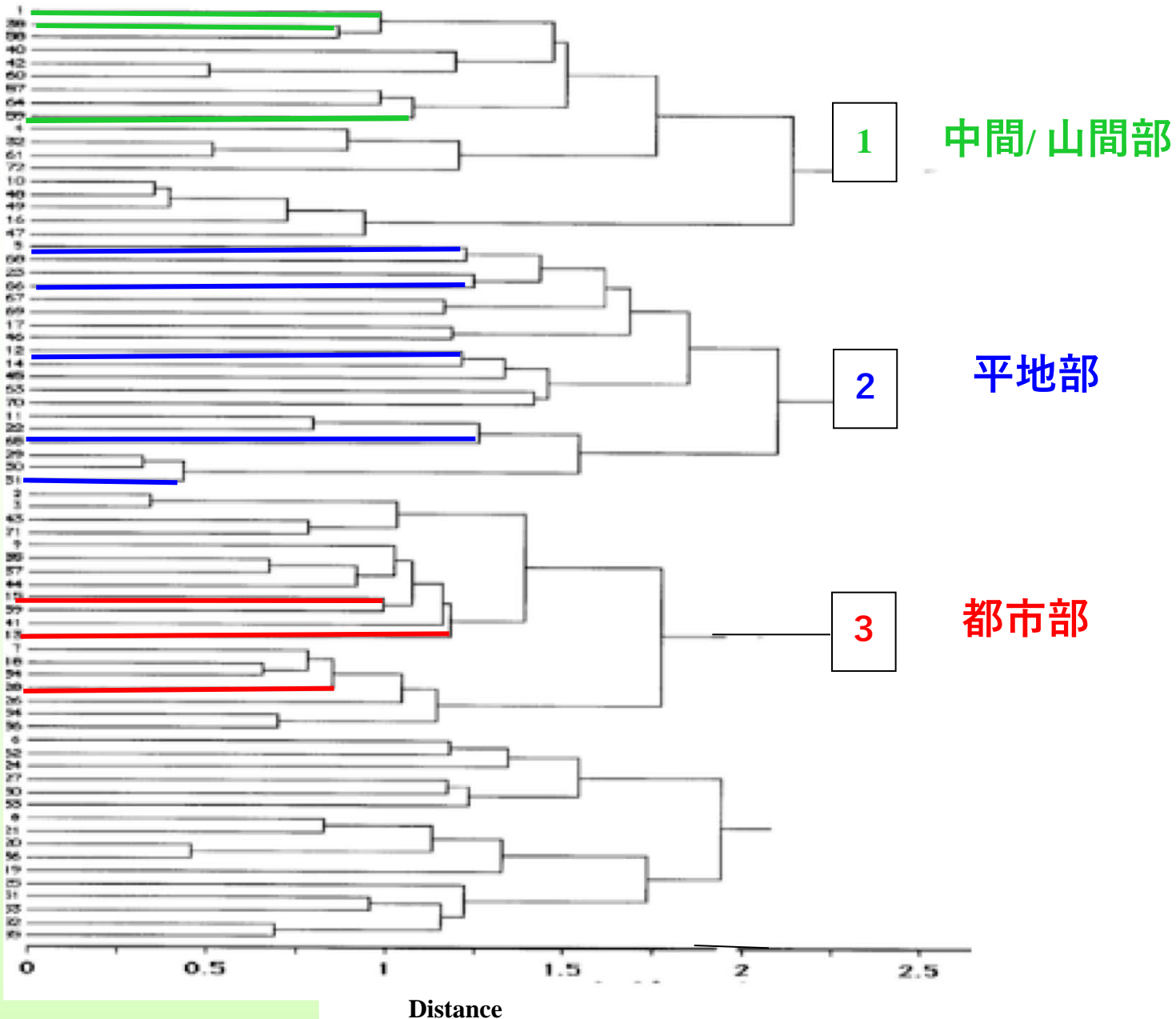
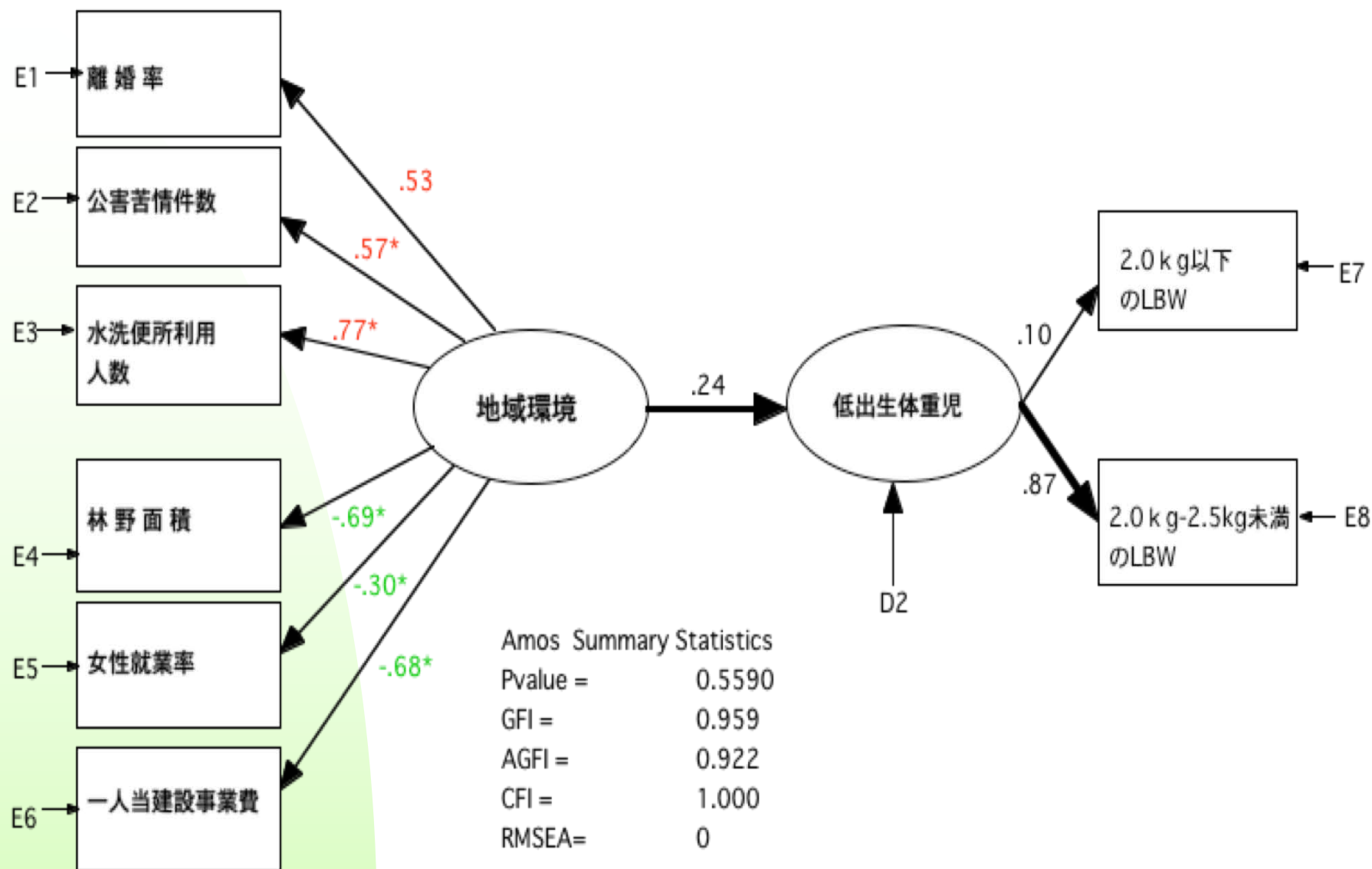


図 共分散構造モデル



研究概念の枠組み

2004.10.15
上田公代



図 妊娠中の生活と生活満足

Conceptual framework for the relationships between birth-weight and related factors

ケース・コントロール調査

結 果

対象の属性

項 目 (単位)	低出生体重児	正常体重児	p 値
対 象 数	(N=309)	(N=410)	
母親の年齢	30.1 ± 4.57	30.0 ± 4.65	N. S. (t検定)
母親の身長 (cm)	157.3 ± 5.51	158.3 ± 5.34	p<0.05 (t検定)
妊娠前体重 (kg)	50.3 ± 8.85	51.9 ± 7.92	p<0.05 (t検定)
妊娠直前の肥満度の割合			
BMI 18.5< (%)	30.2	17.9	p<0.05 (χ ² 検定)
18.5 ≥ ~25< (%)	63.0	76.5	
25 ≥ (%)	6.8	5.6	
出産直前の体重 (kg)	59.0 ± 9.16	61.7 ± 8.05	p<0.05 (t検定)
妊娠中の体重増加量			
肥満度別 (妊娠37週以			
BMI 18.5< (kg)	9.1	10.1	p=0.09 (t検定)
18.5 ≥ ~25< (kg)	9.4	10.1	p=0.09 (t検定)
25 ≥ (kg)	6.2	6.1	N. S. (t検定)

BMI: Body Mass Index

妊娠中のストレス

都市部

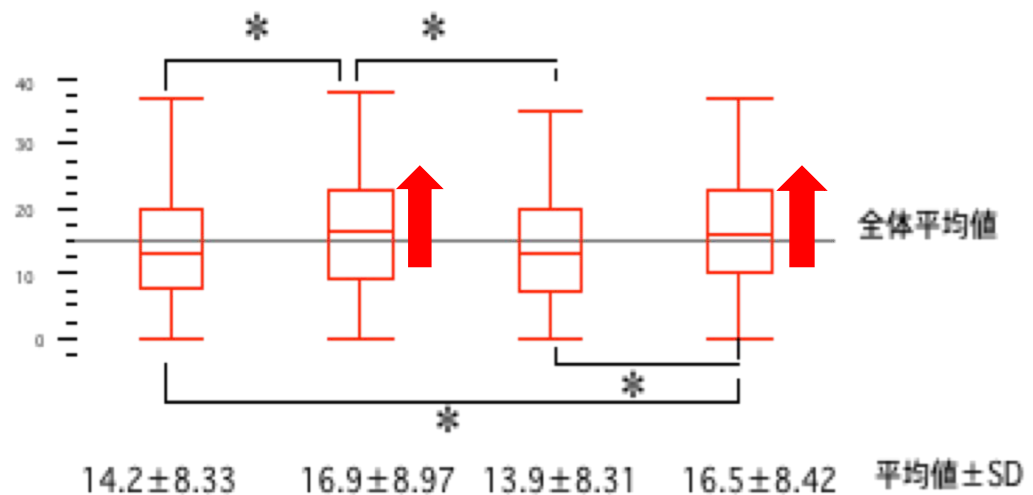
農村部

正常児 低出生体重児 正常児 低出生体重児

日常生活の出来事(合計)

各ペアN.S.

妊娠中の不安(合計)



*, $p < 0.05$, 各ペアの Wicoxon 検定

前向きコホート調査

【結果】

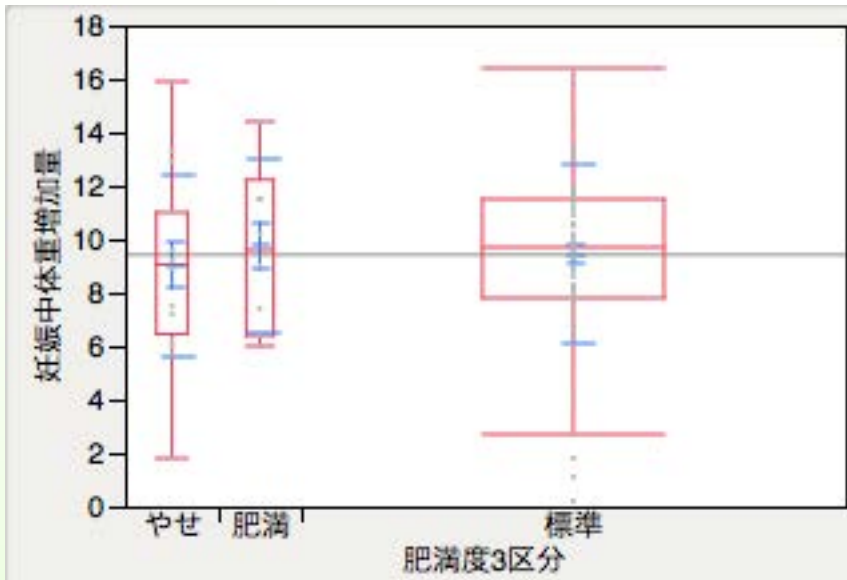
妊娠37週以上の正期産低出生体重児

項目 (単位)		対象の属性		p 値(Wilcoxon検定)
		低出生体重児群	正常体重児群	
対象数		N=25	N=123	
		M±SD	M±SD	
出生体重(g)		2390±65	3112±32	p<.0001
出産週数(w)		38.0±0.9	39.5±1.0	p<0.05
母親の年齢		32.7±4.0	32.6±4.5	N.S.
母親の身長(cm)		156.6±4.9	158.6±4.9	N.S.
妊娠前体重(kg)		51.9±5.5	52.7±8.4	N.S.
BMI(妊娠前)		21.5±3.0	20.8±2.6	N.S.
BMI	18.5< 人(%)	5(20.0)	16(13.0)	N.S. (χ ² 検定)
	18.5 ≥ ~25< 人(%)	16(64.0)	93(75.6)	
	25 ≥ 人(%)	4(16.0)	14(11.3)	
出産直前の体重(kg)		61.8±6.0	62.1±8.9	N.S.
妊娠中の体重増加量(kg)		9.9±2.9	9.4±3.3	N.S.
妊娠時期	初期 人(%)	4(16)	33(27)	N.S. (χ ² 検定)
	中期 人(%)	13(52)	53(43)	
	末期 人(%)	8(32)	37(30)	



BMI別による妊娠期の体重増加量

正常体重児(NBW)群(N=123)



M±SD

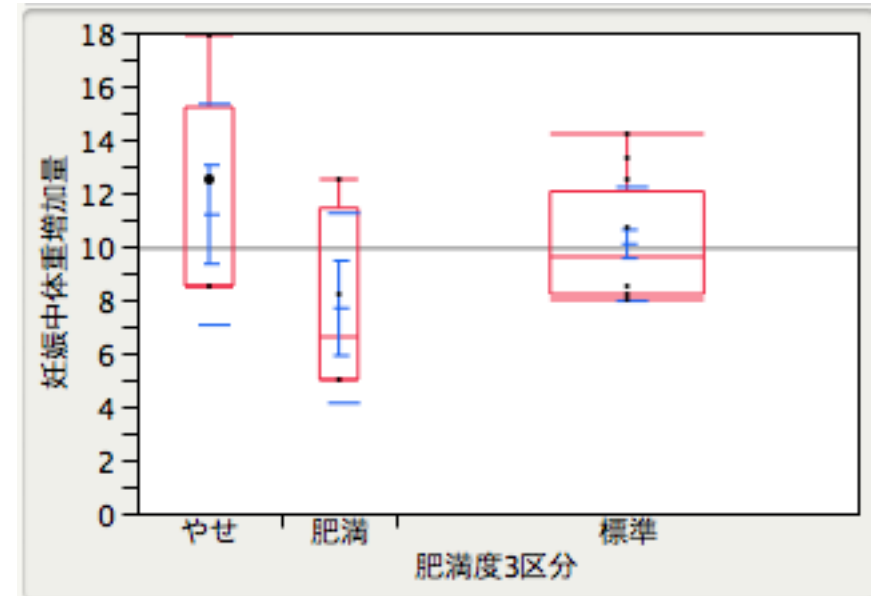
やせ(Underweight) : 9.1 ± 3.4kg(N=16)

肥満(Overweight) : 9.7 ± 3.2kg(N=14)

標準(Normal weight) : 9.4 ± 3.3kg(N=93)

(N. S., Wilcoxon検定)

低出生体重児(LBW)群(N=25)



M±SD

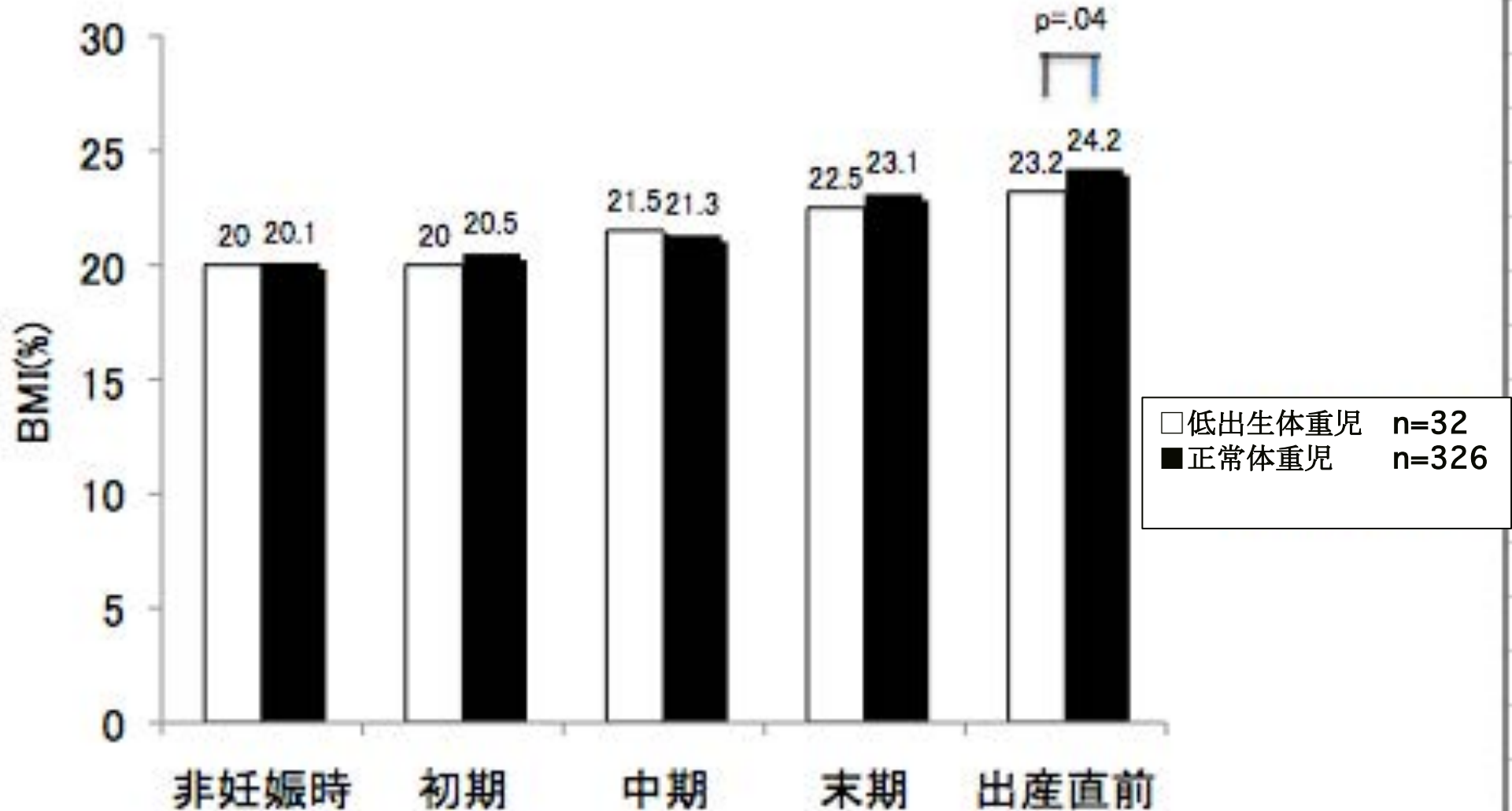
やせ(Underweight) : 11.1 ± 4.1kg(N=5)

肥満(Overweight) : 7.6 ± 3.5kg(N=4)

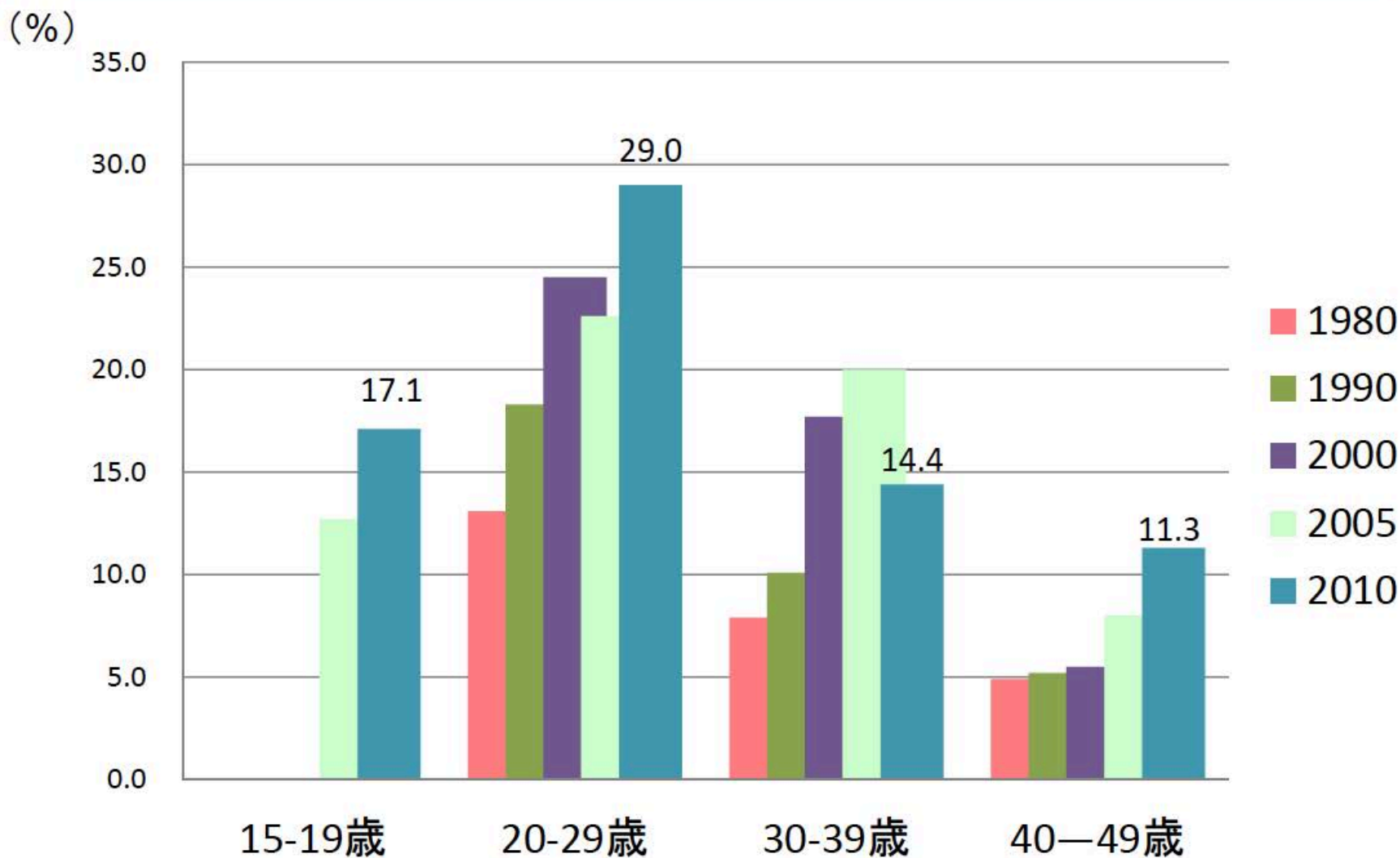
標準(Normal weight) : 10.0 ± 2.1kg(N=16)

(N. S., Wilcoxon検定)

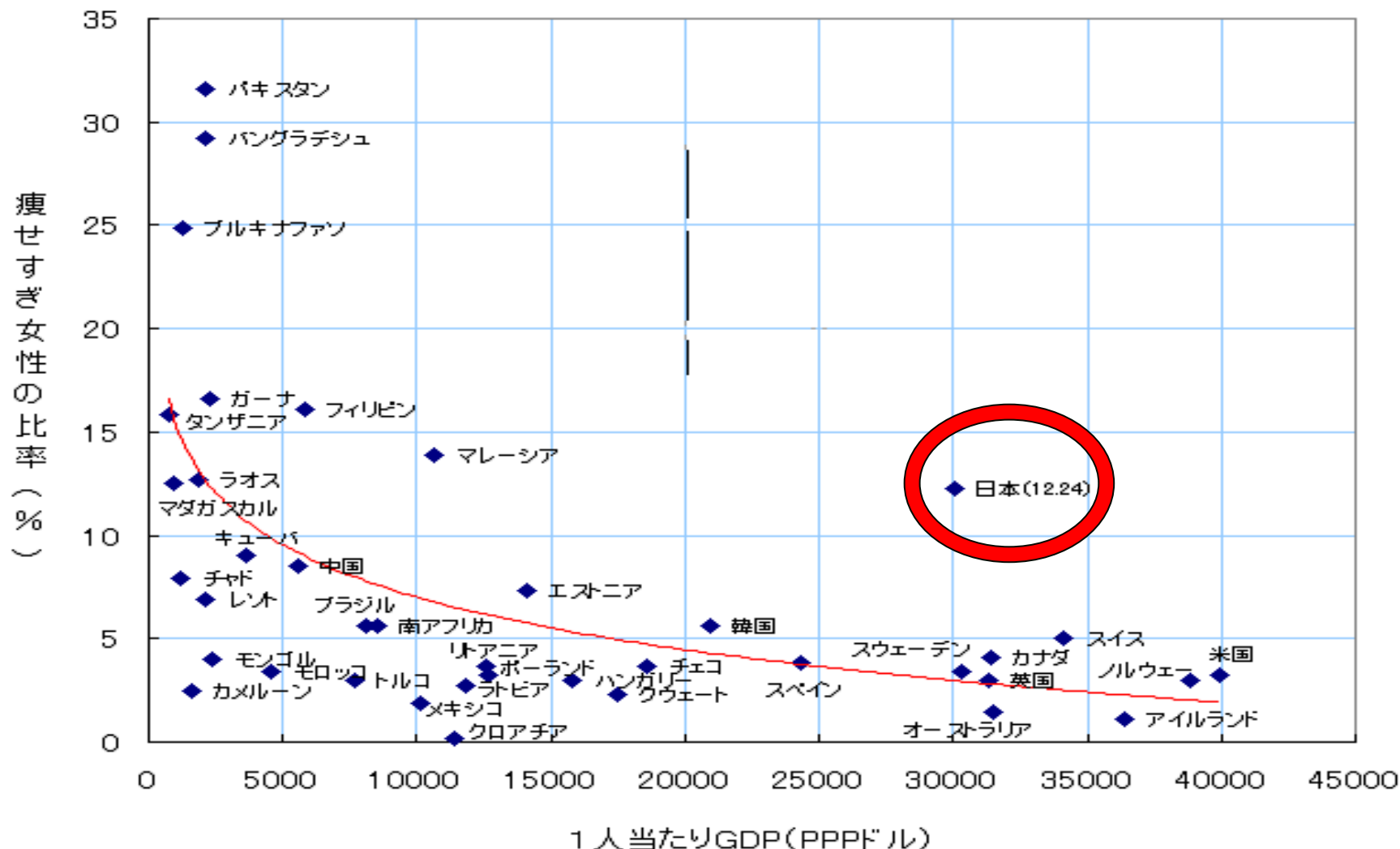
図1 非妊時～出産直前までのBMIの変化



低体重(やせ: BMI<18.5)の女性の割合



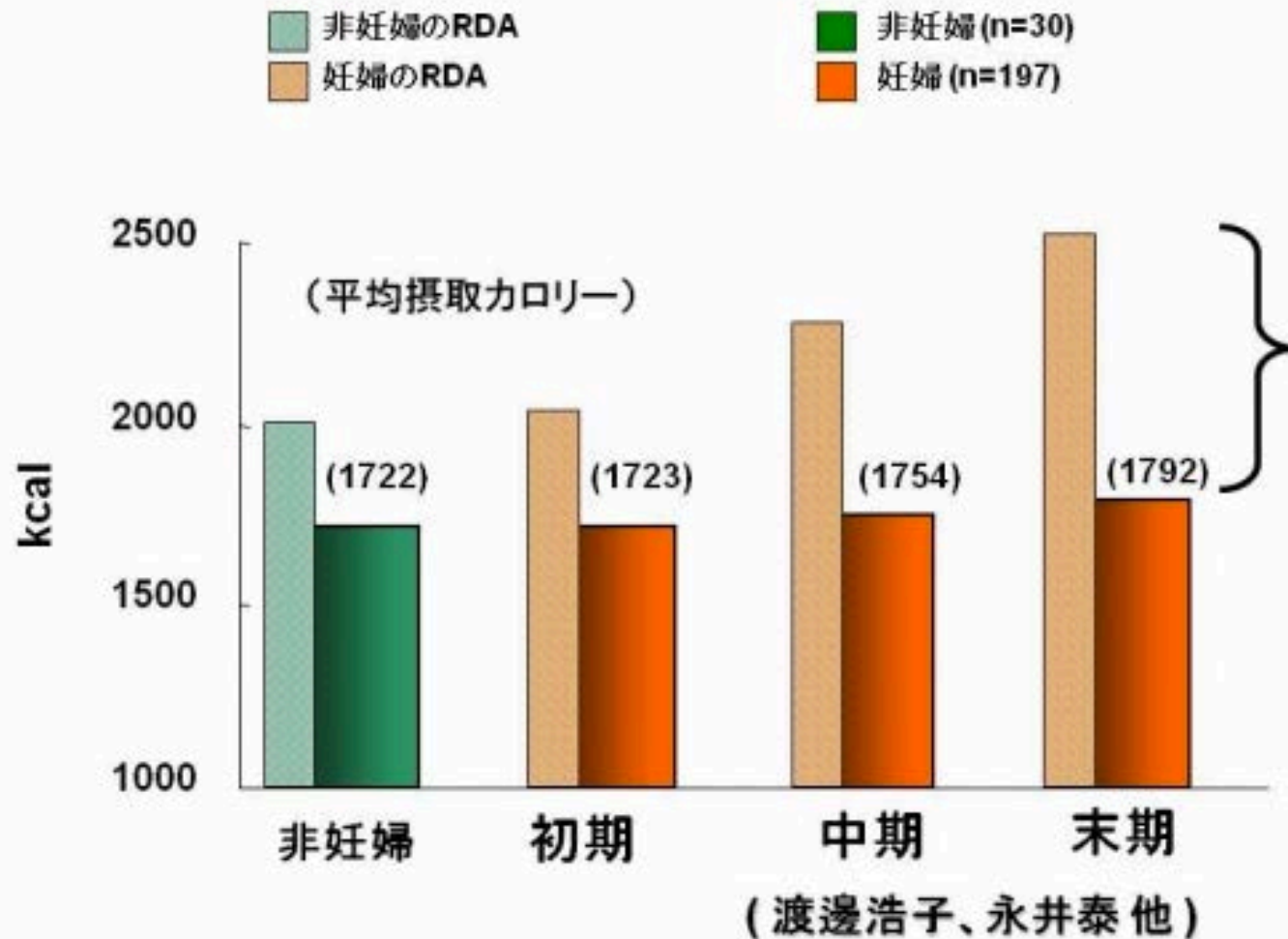
やせすぎ女性比率の国際比較



(注) 瘦せすぎ女性(BMI18.5未満)の比率はデータが得られる最新年。1人当たりGDPは2004年。
赤線は対数近似回帰線。

(資料) WHO GLOBAL DATABASE ON BODY MASS INDEX (BMI) 2006-9-8
1人当たりGDPは、WHO Core Health Indicators 2006-9-8

妊娠中の平均摂取カロリー推移

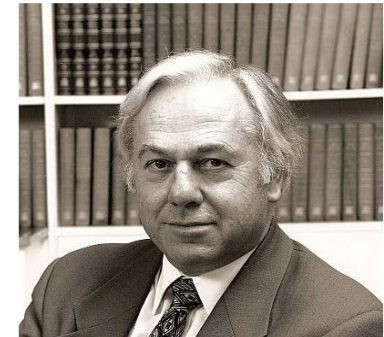


(身体活動度Ⅱ)

2013年

RDA:recommended daily [dietary] allowance1日に摂取すべき栄養素量

Barker説 (DOHaD)



DOHaD: Developmental Origins of Health and Disease

「将来の健康や特定の病気へのかかりやすさは、**胎児期や生後早期の環境の影響**を強く受けて決定される」という概念。

Gluckman PDら. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. Science 2004; 305: 1733–1736.

David Barker(内科医、臨床疫学教授 (the University of Southampton, UK)らが1986年に**出生時体重が小さい人に虚血性心疾患の死亡が多い**ことを発表したことに端を発して、**胎児期の低栄養**は成人期の肥満、高血圧、糖尿病などのリスクであることが多くの研究者によって明らかにされたものである。

Barker DJ: The fetal and infant origins of adult disease(FOAD)説 . BMJ 1990; 301: 1111.

疫学調査

- 英国や北欧の地域で、出生体重別に疾病を地域の住民を調査
出生体重が小さいほど、心筋梗塞の死亡率が高い。

- 出生体重の低下と疾病の発症リスク 「オランダ飢饉出生コホート研究」
1944.11.5～1945.4.出生児体重と心筋梗塞による死亡率
第2次世界大戦時「オランダの冬の飢餓事件」
約12000人餓死

- 中国1958年～1962年 約4000万人
餓死者

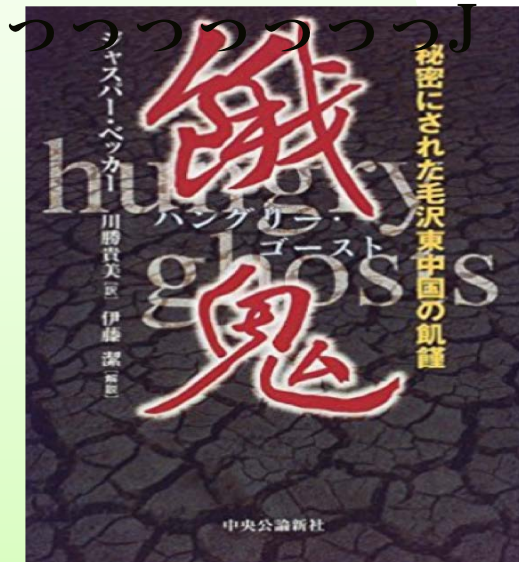
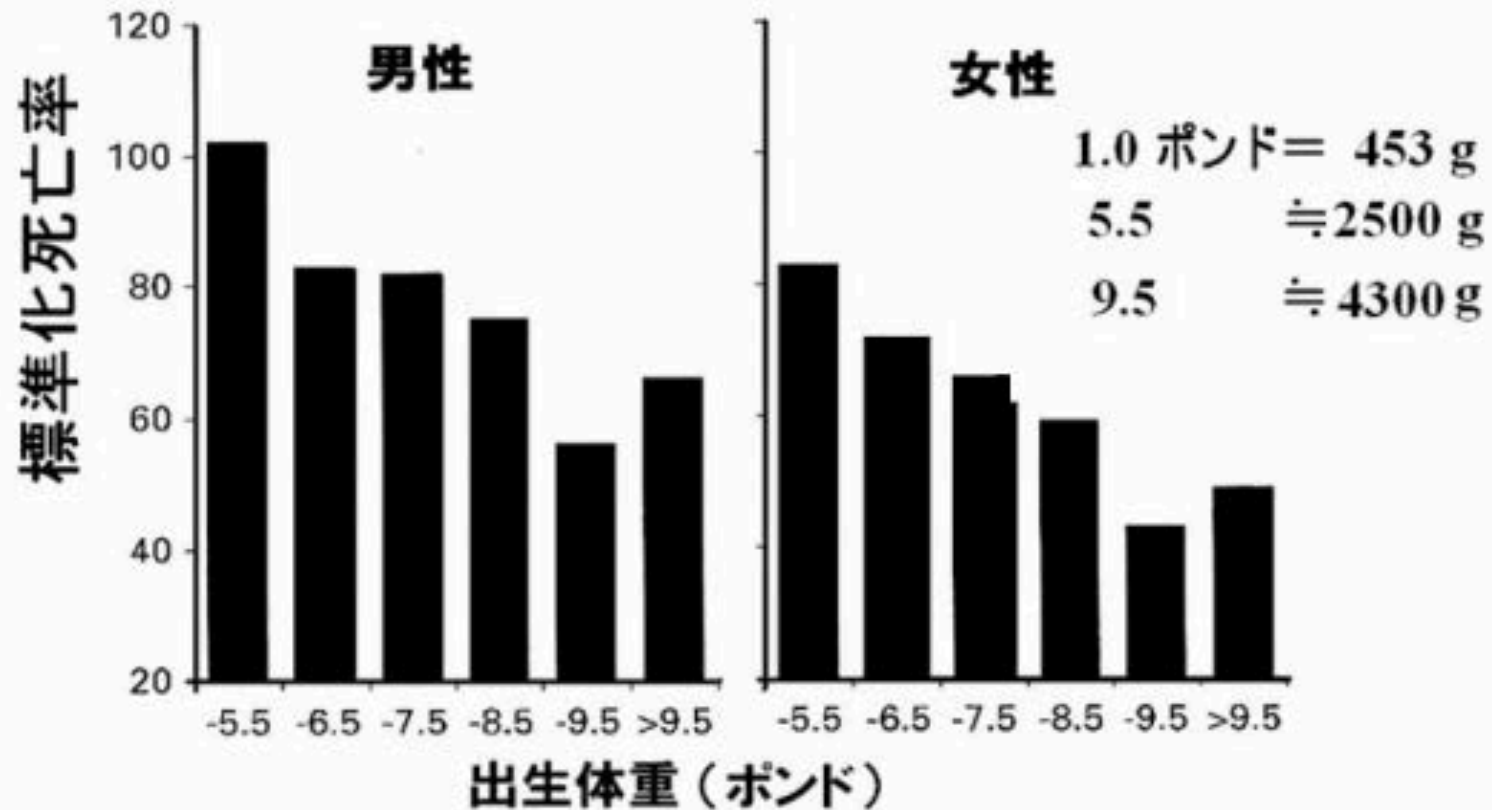


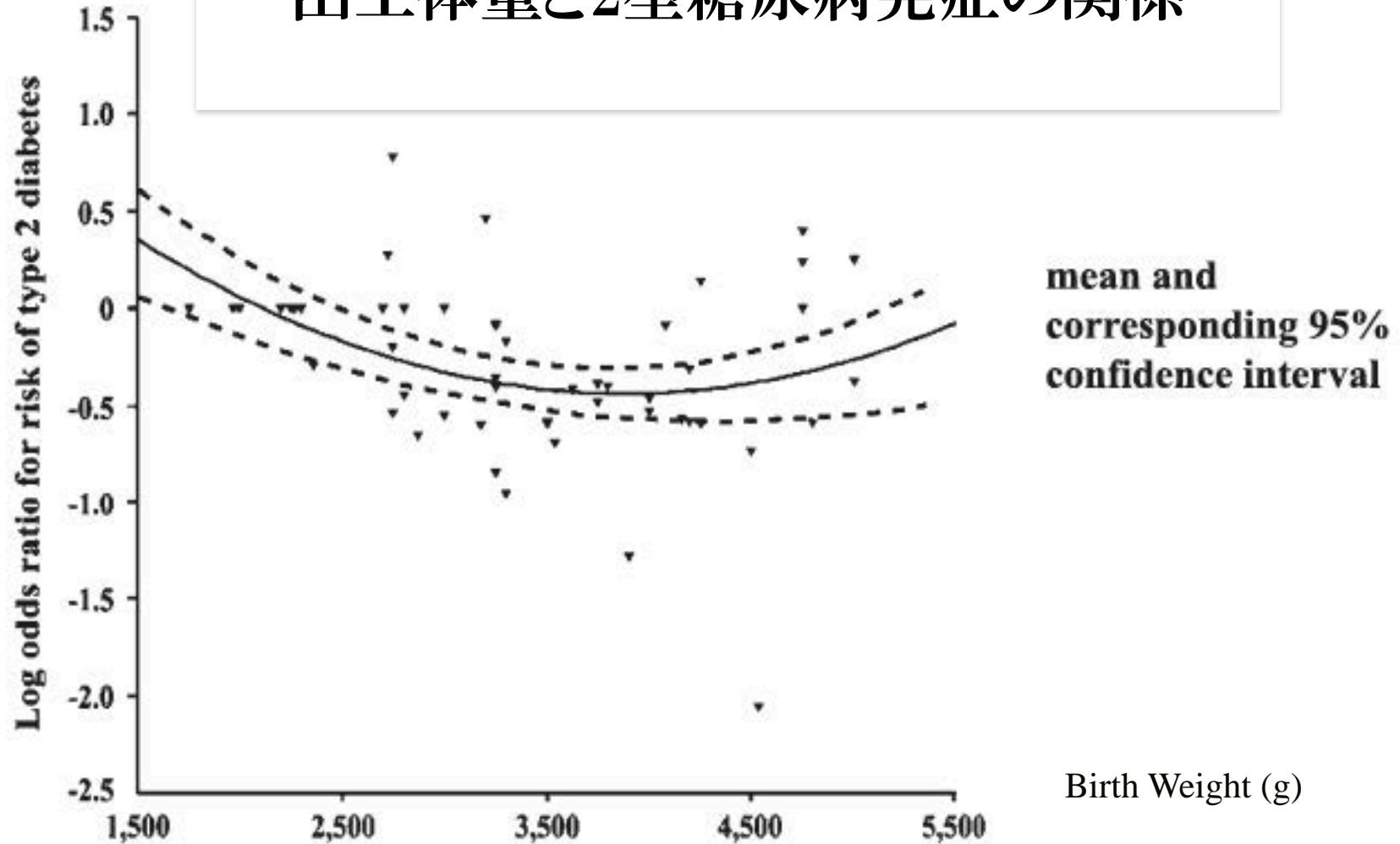
Image Bank ww2: Nederlands Institute voor Oortogsdokumentatie (11-05-1945)

出生体重と虚血性心疾患死亡率の相関性



Osmond C. D. Barker, *BMJ* 307: 1519, 1993 英国

出生体重と2型糖尿病発症の関係



出生体重と2型糖尿病発症リスクに関するメタアナリシス⁶⁾。

1966年から2005年に発表された疫学データのメタアナリシスであり、出生体重とリスクはU字型を示す。なおオッズ比は指数化されている。

出生体重との関連が明確な疾患

- 1) 虚血性心疾患
- 2) (II型)糖尿病
- 3) 高血圧
- 4) メタボリック症候群
- 5) 脳梗塞
- 6) 脂質異常症
- 7) 神経発達異常—発達障害
- 8) 初経・閉経の早期化
- 9) 妊娠合併症(妊娠性糖尿病)
- 10) 骨粗鬆症

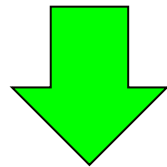
想定されている疾患

- 1) 慢性閉塞性肺疾患
- 2) うつ病、統合失調症
- 3) 子宮及び卵巣重量、
思春期早発症
- 4) 乳がん、前立腺がん、
睾丸がん他
- 5) 行動異常、結婚(未婚)
指紋

成人病（生活習慣病）胎児期発症説

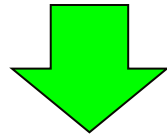
Developmental origins of health and diseases:DOHaD(ドハッド)

第1段階：胎児が**低栄養**の子宮内で育つと生活習慣病の**素因**が形成



受精時-胎芽期-胎児期-出生後1～2年
(エピジェネティクス)

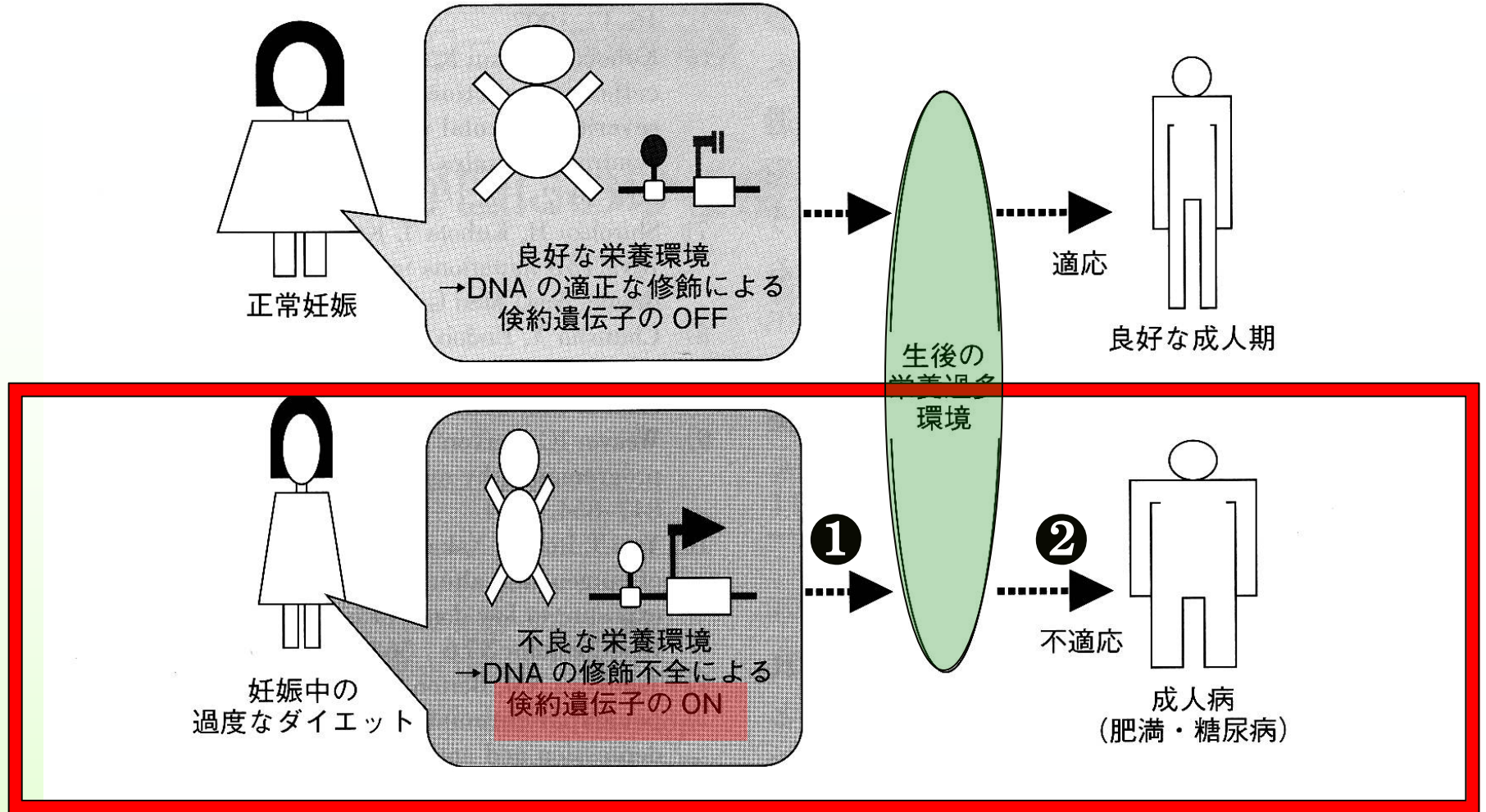
第2段階：**過栄養、ストレス、良くない生活習慣** (ライフスタイル)



生活習慣病

人生のベストスタートは胎内から！

DOHaDのエピジェネテックス基盤 (Epigenetics)



*DNAメチル化 IGF2遺伝子

*ヒストン修飾

* RNA

(IGF2:インシュリン様成長因子2ホルモンを生産する遺伝子)

◆オランダ飢饉の特殊性

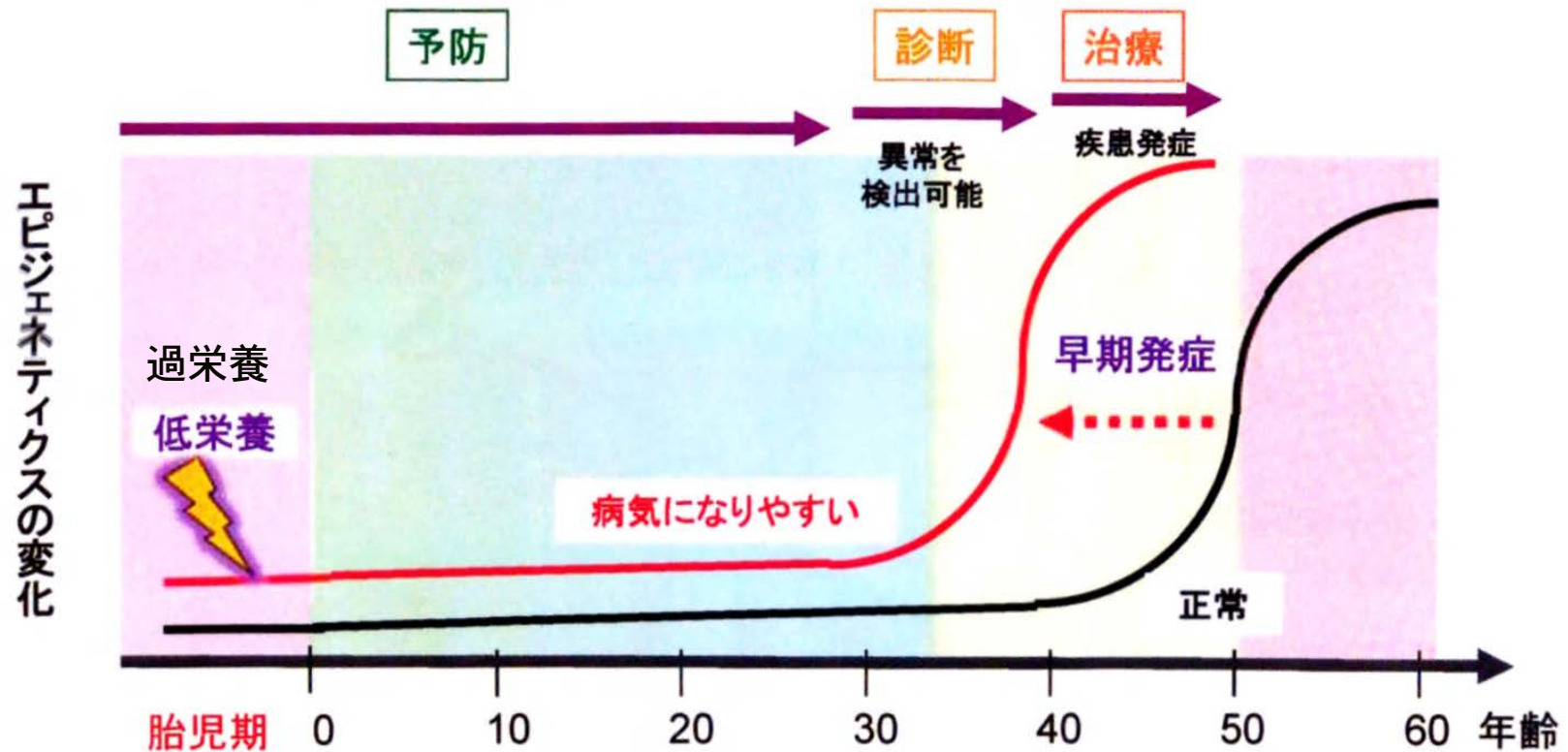
世間にはあまり知られていないが、第二次世界大戦の終結を目前にした数カ月の間に、オランダで悲惨な出来事が起きた。一九四四年九月、ドイツ軍はヨーロッパの大部分から退却していたが、オランダ北東部の人口密度の高い地域にあった要塞は健在で、落日を目前にしているナチスにとって、戦略上も、象徴としても、重要な拠点となっていた。しかし、連合国軍が南から迫っており、また、連合国軍を支持するオランダ亡命政府によって鉄道が破壊されたため、その皆も危うくなってきた。ドイツ軍はアーネムの戦いで勝利を収め、辛くも連合国軍の侵攻を阻止すると、鉄道を攻撃されたことやレジスタンス運動への報復として、オランダに運び込まれる食料を封鎖した。不幸なことに、その年の冬、オランダは記録的な寒さに見舞われ、運河は凍りつき、船による食料輸送も途絶えた。やがて、連合国軍の猛攻を受けてドイツ軍は退却していったが、その際に残っていた輸送のインフラを破壊し、おまけに堤防を爆破してオランダ西部の農地の大半を水浸しにしたため、食料不足はさらに深刻化した。

一九四四年、一月末までに、アムステルダムを含むオランダ西部の主要都市では、住民の大半の摂取カロリが、一日一〇〇〇キロカロリにまで落ち込んだ。活動的な女性が消費する二三〇〇キロカロリ、同じく男性の二九〇〇キロカロリには遠く及ばない数値である。^(注1)翌年の二月末、オランダ西部の一部の地域では、その値は五八〇キロカロリにまで低下した。主にパンとジャガイモと角砂糖だけという乏しい食料を補うために、都市の住民は何キロも歩いて近郊の農場を訪ね、交換できるものはなんでも食料に換えた。換えられるものがない人は、最後の手段としてチョコレートの根やサトウダイコンをむさぼった。最も影響を受けたのは、西部の主要都市の、貧困層と中流階級だった。西部でも田舎のほうでは、農民は自給自足していた。一方、東部の大半の地域では――オランダの人口のおよそ半分が住んでいたが――、食料不足はそれほど深刻ではなかった。

一九四五年五月に連合国軍によって解放されるまでに、オランダ西部では二万二〇〇〇人が死んだ。古来、飢饉の厳しさの度合いは、餓死者の数によって示されてきたが、後年、その指標は不十分だったことが判明する。と言うのも、生きのびた人の多くも深刻な影響を受けており、それは母親の胎内にいた子供にも及んでいることが明らかになったのだ。このグループに関する研究は後に、^(注2)オランダ飢饉出生コホート研究^(注3)（コホートとは、共通する因子を持ち、観察対象となる集団のこと）に発展した。それは栄養不良に関する大規模な研究の草分けとなり、追跡調査は今も続いている。^(注4)

オランダ飢饉が普通の飢饉と違うところは、その始まりと終わりの日付が正確にわかることだ。さらにオランダでは、その後、全市民の健康状態が詳しく調べられ、記録が蓄積されていた。以上の二点は、科学者が「自然の実験」と呼ぶものに必要とされる条件である。最初にそれに気づいたのは、ハーバード大学医学部の医師、クレメント・スミス^(注5)だった。スミスは、一九四五年五月、ドイツ軍が降伏した直後のオランダに駆けつけたイギリスとアメリカの医師のひとりだった。彼はこの悲劇を、母親の栄養状態が胎児の発達にどう影響するかについて理解を深める好機ととらえたのだった。

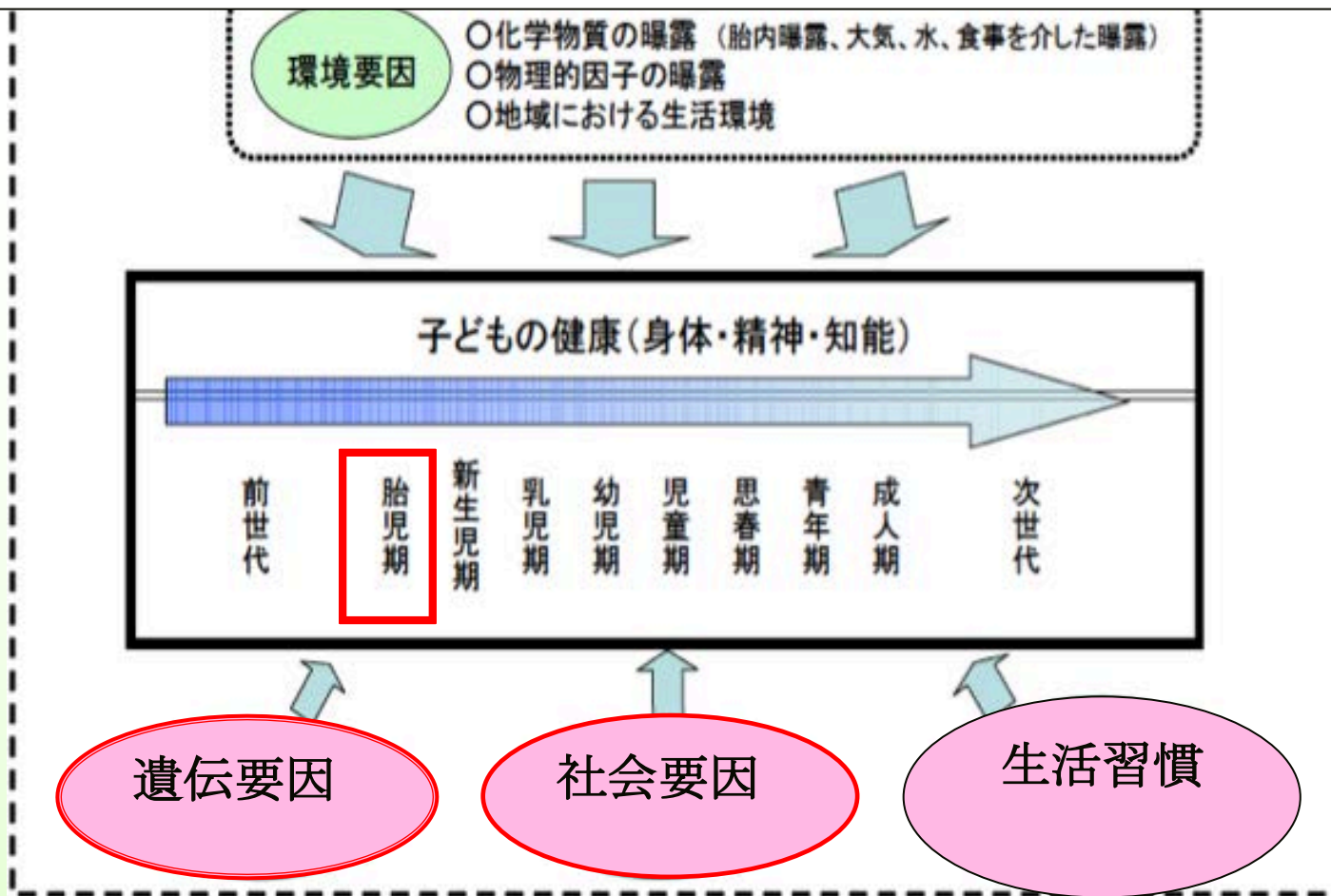
生活習慣病になりやすい体質は胎児期に生じる



DOHaD (将来の健康と病気になりやすさは胎児期に決る)

低出生体重児：成人期に心疾患、2型糖尿病、肥満に罹りやすい

出生前後の環境が子どもの生涯わたって、さらに次世代にも与える影響



* 妊娠から2歳まで
(最初の1000日の栄養)

* スキンシップ
* 母乳栄養
* 適正体重

* 食事
* 体重管理
* 運動, ストレス管理

熊本大学での38年間(短期大学部、教育学部、保健学科)の長きにわたり、ご支援、ご指導支援下さいました教職員の皆様に感謝申し上げます。

また、ともに学び切磋琢磨した学生の皆様、保健師教育に多大な支援を頂きました外部講師の皆様に感謝申し上げます。

今後、保健学科,生命科学研究部(保健学系)の益々の発展をお祈りします。
ありがとうございました。