

## シンポジウム 1 に関するレビュー

## 胎児の長期予後を考慮した妊娠中の栄養管理

三重大学大学院医学系研究科生殖病態生理学(産科婦人科学)

教授 佐川典正

## Fetal Long-term Outcome and Nutrition during Pregnancy

Norimasa SAGAWA

Department of Reproductive Biology Sciences and Perinatal Medicine, Mie University Graduate School of Medicine, Mie

Key words : Fetus · Under nutrition · Fetal programming · Life stile-related disease

## 緒 言

近年わが国でも肥満や糖尿病などいわゆる生活習慣病が劇的に増加し、新たにメタボリックシンドロームという病態も注目されている。生活習慣病は、その名称のとおり、高脂肪・高カロリーの食事摂取と運動不足などの生活習慣に大きく起因する。近年の遺伝学的研究から、民族間の遺伝的背景の違いにより発症頻度が異なることや、胎児期の栄養的背景によっても発症頻度が異なることが明らかになり、肥満、糖代謝異常、高脂血症、高血圧などいわゆる生活習慣病と呼ばれてきた病態の背景には、生活習慣の他にも遺伝的素因や胎生期の環境などが複合的に発症要因として関与していることが明らかになりつつある。

本稿では、産婦人科の視点から妊娠中の母体栄養と出生後の児の長期予後についてこれまでの研究の歴史的背景と最近の知見を概説し、胎児の長期予後を考慮した妊娠中の栄養管理を考えてみたい。

## 1. 疫学的研究の歴史

近年の疫学的研究から、低栄養の母体から出生した児は成人後に肥満、耐糖能異常、高脂血症、高血圧などの生活習慣病を高率に発症することが判明してきた。この種の研究の最初の報告は、1976年のRavelli et al.<sup>1)</sup>による第2次大戦時のオランダの飢饉下で妊娠中に子宮内で低栄養に曝された児が成人後に高頻度に肥満を呈したというものである(図1)。その後しばらくこの研究は顧みられなかったが、1980年代後半にBarker et al.<sup>2)</sup>が、胎生期の低栄養が成人後の肥満や糖・脂質代謝異常、高血圧などを高率に発症させ、心

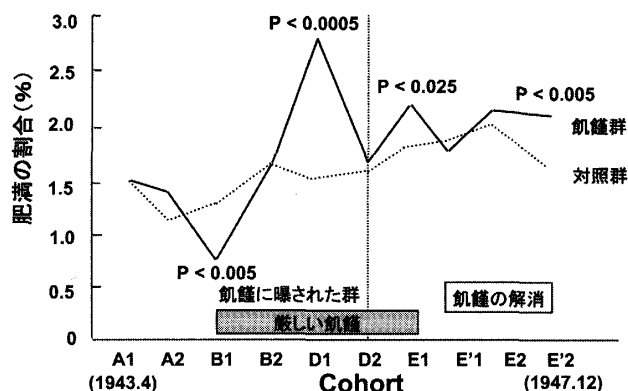


図1 第2次大戦末期オランダの飢饉(Dutch Famine)と成人後の肥満

大戦末期の1944年秋から約半年間、ナチスドイツによる出入港禁止措置のため、オランダの一部の地域で厳しい食料難に陥った。配給は、大人1人当たり700 kcalまで落ち込んだ。妊婦には優先的に食糧を配給したが、それを家族で分配するのが実態であった。これは、「オランダ飢饉」(Dutch famine)と呼ばれている。この研究は、オランダ飢饉中に出生した307,700人の成人後の肥満出現頻度を出生時期ごとに比較したものである。(文献1より改変引用)

血管障害による死亡率を上昇させるとする一連の疫学的報告を行うに至って、いわゆる「Barker 仮説」として注目されることとなった<sup>2)</sup>。この現象は、胎生期の子宮内環境が発達中の胎児臓器に刻み込まれることによると考えられており、胎児プログラミング(fetal programming)と呼ばれている<sup>3)</sup>。

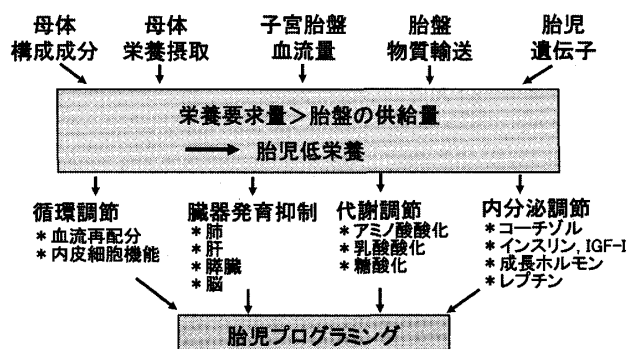


図2 胎児プログラミングの機序—低栄養状態下における胎児の適応—

子宮内の環境に胎児が適応し儉約型となり、それが出生後も持続すると考えられる。すなわち、胎児は出生後の過酷な環境を予測してそれに予防的に適応反応するとも考えられ、これを Predictive Adaptive Responses (PARs) と呼んでいる。

## 2. 胎児プログラミングの概念

### 1) 子宮内環境に対する胎児の適応

胎児の生命維持と発育は胎盤を介して母体から供給される酸素や栄養に100%依存している。さまざまな原因によって胎盤を介した母体から胎児への栄養供給量が胎児の栄養要求量を下まわる場合、すなわち胎児が低栄養となる場合、胎児の表現型はいわゆる子宮内発育遅延 (intrauterine growth retardation) ないしは子宮内発育制限 (intrauterine growth restriction) となるが、この際胎児は低酸素症や低栄養に対して、血流再配分など循環調節、各臓器の発育抑制、糖・アミノ酸代謝などエネルギー代謝調節および cortisol, insulin など内分泌調節を介してエネルギー儉約型 (thrifty phenotype) に適応すると考えられる (図2)。子宮内での低栄養・低酸素の状況に適した thrifty phenotype は生後も持続し、好転した胎外環境にはむしろ過適応となってしまふと考えられる。そして、さらにその上にエネルギー過剰摂取や運動不足などの負荷が加わると、肥満や耐糖能異常、高血圧など、いわゆる生活習慣病が発症すると考えられる<sup>4)</sup>。

### 2) catch up growth と成長後の肥満の関連

子宮内で栄養障害によって発育障害となった場合、出生児の多くは出生後比較的短期間のうちに急速に発育し、正常対照群に追いつく現象が認められる。このような発育は catch up growth と呼ばれ、胎生期に抑制された胎児の発育が、出生後に栄養条件が改善することによって本来の発育過程へと復帰する現象と

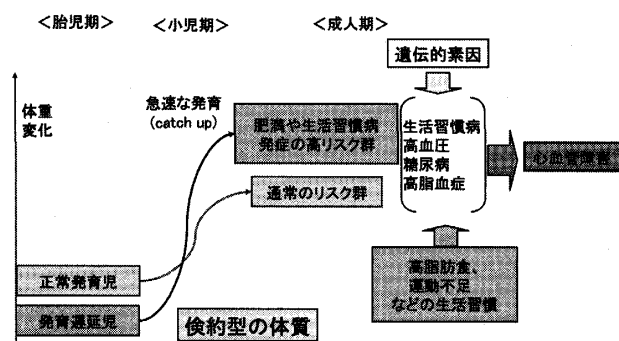


図3 ヒトにおける子宮内胎児発育遅延と成人後の生活習慣病発症の関連

生活習慣病の発症は従来遺伝因子や生活習慣から説明されてきたが、近年の疫学的研究から、新たに胎生期の低栄養と小児期の急速な発育 (catch-up) が関与する可能性が指摘されている。

考えられている。しかし、この catch up growth は成長後の肥満発症と強い関連を有していることが示されている。例えば、Stettler et al. による 19,397 人の出生後の体重変化を7歳まで追跡した報告では、出生後4カ月間での体重増加が大きいほど7歳時点での肥満率が高かったとされている<sup>5)</sup>。生後4カ月の体重増加が最も大きかった群の7歳時点の肥満の頻度は、最も小さかった群の約4倍に増加していた。この現象は、胎児プログラミングの結果として儉約型になった児が胎内で予測したものよりも良好な栄養環境下で過剰な発育をしたとも解釈できる。以上のように、胎生期の栄養障害から成長後の疾患発症に至る過程には、この間の栄養を初めとした生活習慣が深く関与している (図3)。

### 3) 早期産と成長後の耐糖能異常

最近、子宮内での栄養障害のみならず出生後早期の環境によっても成長後に耐糖能異常の発症頻度が増加することが報告された。Hofman et al. は妊娠32週未満の早期産児と対照群としての正期産児を IUGR の有無によりそれぞれ2群に分けて、小児期 (4~10歳時) の耐糖能を比較したところ、早期産児では IUGR の有無にかかわらず正期産正常発育群 (AFD) に比して有意に耐糖能の低下を認めたと報告している<sup>6)</sup>。このように、胎児期のみならず発達中のあらゆる段階においてその時点での環境が将来の疾病の発症要因となりうるということが明らかとなり、developmental origins of health and disease (DOHaD) という概念も提唱され

表1 プログラムされると考えられている臓器

|       |                                         |
|-------|-----------------------------------------|
| 心臓血管系 | 血管可塑性, 内皮細胞機能                           |
| 呼吸器系  | 肺活量                                     |
| 内分泌系  | 視床下部-下垂体-副腎系, 糖-インスリン代謝系, 成長ホルモン-IGF-I系 |
| 中枢神経系 | 統合失調症                                   |
| 骨格筋   | インスリン抵抗性, 運動時の糖利用能                      |
| 骨     | 骨密度                                     |
| 腎臓    | レニン-アンギオテンシン系                           |
| 肝臓    | コレステロール代謝, フィブリノゲンおよび第Ⅶ因子合成             |
| 免疫系   | 甲状腺自己抗体, IgE 濃度                         |

(文献7より改変引用)

ている。表1にこれまでの疫学研究や動物実験から胎生期の子宮内環境によってプログラムされると考えられている臓器あるいは機能のリストを示す<sup>7)</sup>。

### 3. 動物モデルによる胎児プログラミングの機序の研究

#### 1) これまでの研究の概要

Barker 仮説の検証とその機序解明のために、これまで種々の動物モデルを用いた研究がなされてきた。大別すると、摂餌制限による摂取総カロリーの制限モデルと、自由摂餌ではあるが胎仔の発育に重要な蛋白質の摂取量を抑制する低蛋白食モデルが広く用いられている<sup>3)</sup>。

ヒツジにおいては妊娠初期または妊娠末期に10日ないし20日間という比較的短期間の母体摂食制限を行うことにより、胎仔の出生後に耐糖能障害、高血圧、下垂体-副腎系の過剰反応を認めたと述べられている<sup>8)</sup>。

ラットにおいても、母獣の摂食制限や低蛋白食投与によって胎仔の子宮内発育が障害され、成長後には肥満や耐糖能異常、血圧上昇を認めることが確認されているが、このような変化には胎仔の過剰な glucocorticoid への曝露が関与していると想定されている<sup>9)</sup>。さらに、腎機能の悪化や血圧上昇には腎臓の糸球体の総数が減少していることが関与している可能性や、耐糖能異常には暁ラ氏島におけるインスリン分泌細胞であるβ細胞の減少が関与している可能性などが報告されている<sup>3)</sup>。

マウスでは母獣に蛋白質含量8%の低蛋白餌を給餌した胎生期低栄養マウスを、蛋白質含量20%の普通餌を給餌した母獣からの対照群と比較したところ、出生後の生存期間が平均568日と対照群の765日に

比較して有意に短縮したとの報告がある<sup>10)</sup>。さらに彼らは、妊娠中は普通餌を給餌し、出産後の授乳期に母マウスに低蛋白食を給餌する新生仔期低栄養モデルも行っているが、その群は平均生存期間が814日となり、対照群と比較してむしろ延長している。この成績は、生存期間のみの検討で、その病態は不明であるが、胎生期の低栄養は予後増悪因子、新生仔期の低栄養は予後改善因子となる可能性が示唆される。

#### 2) 胎児プログラミングにおけるレプチンの関与

肥満や糖代謝異常、高血圧などの生活習慣病は代謝異常症候群 (metabolic syndrome) として一個体に集積する。肥満は脂肪組織への脂肪の過剰な蓄積状態であるが、近年、脂肪細胞は多彩な生理活性物質 (adipocytokine) を産生していることが明らかとなり、生体最大の内分泌臓器として、肥満のみならず糖・エネルギー代謝、血圧循環調節などさまざまな生体機能との関連で注目されている。なかでも、レプチンは、食欲調節作用、エネルギー代謝調節作用、生殖機能調節作用、交感神経系活性化作用など多彩な生理作用を有している<sup>11)</sup>ことから、脂肪細胞と生活習慣病の病態とを結びつける因子である可能性が考えられる。

我々はこれまでマウス母獣の摂餌制限により胎生期低栄養モデルを作成し、成長後に高脂肪食負荷条件下で、肥満度およびレプチン感受性を検討してきた。その結果、胎生期の低栄養による成長後の肥満、糖代謝異常のプログラミングにレプチンが密接に関与していることが明らかとなった<sup>12)</sup>。以下にその概要を述べる。

施設内動物実験委員会の承認を得て、妊娠マウスに自由摂餌 (対照群) および摂餌制限 (摂餌制限群; 妊娠10.5日より対照群の70%) を行った。摂餌制限群の胎仔の出生体重は対照群の約82%と有意に低値を示したが、生後自由摂餌の母獣で哺育すると3週齢までには catch-up した。その後も普通食飼育下では両群間に体重差を認めなかったが、9週齢から高脂肪食 (脂肪含量60%) を負荷したところ摂餌制限群の体重増加は対照群よりも有意に高度であった<sup>12)</sup>。しかし、カロリー摂取量はそれぞれ両群間で有意差を認めなかった。そこで、エネルギー消費の面から両群を比較したところ、対照群においては高脂肪食投与により酸素消費量、二酸化炭素産生量、体温が普通食群と比較してそれぞれ有意に上昇し diet induced thermogenesis (DIT) を認めたが、摂餌制限群では高脂肪食負荷でも

Diet induced thermogenesis (DIT)

|       | 酸素消費増加 | 体温上昇 |
|-------|--------|------|
| 対照群   | +      | +    |
| IUGR群 | -      | -    |

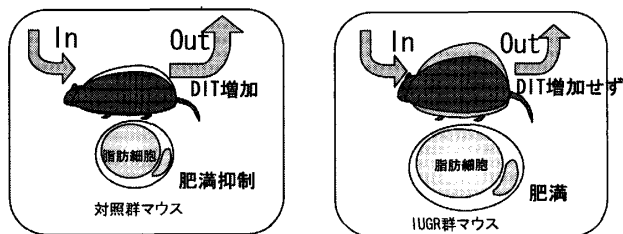


図4 高脂肪食負荷に対する反応(Diet induced thermogenesis: DIT)の比較

対照群では高脂肪食でカロリー摂取量が増加したことに対して熱産生量を増加する(DIT)という形で適応するが、母獣摂餌制限によるIUGRマウスではその反応が起らず、過剰のエネルギーが脂肪として蓄積される。その結果、より高度な肥満になると考えられる。

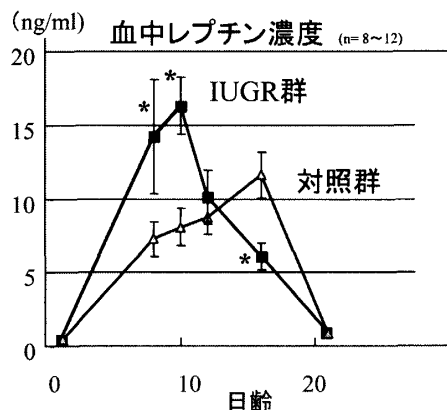


図5 摂食制限によるマウスIUGRモデルの生後血中レプチン濃度の推移

胎生期低栄養に曝露されたマウスでは新生仔期にレプチンサージが早期に発生し、成長後には肥満を発症しやすい。新生仔期早期にレプチンを投与したマウスでも成長後に肥満しやすくなる。いずれのマウスもレプチンの感受性が低下していることが肥満発生に関与すると考えられた。(文献12より改変引用)

これらの有意な上昇がなく、DITの低下を認めた。すなわち、摂餌制限群では何らかの機序により過剰摂取されたエネルギーを熱として放出する機構が障害されており、余剰のエネルギーが脂肪として蓄積される結果、より高度の肥満となると考えられる(図4)<sup>12)</sup>。

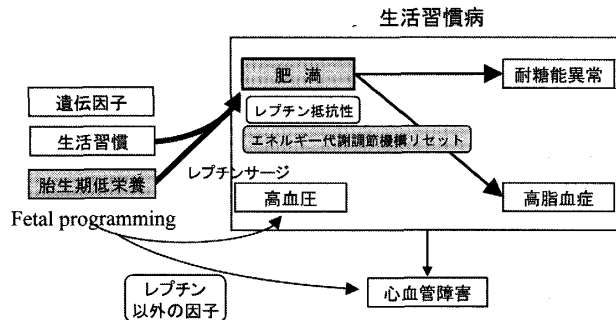


図6 生活習慣病の発症における胎生期低栄養の関与(仮説)

各種生活習慣病はmetabolic syndrome(代謝異常症候群)として一個体に集積し、相互に増幅し合って心血管障害のハイリスク群となる。肥満はその病態の中心的因子として注目されている。従来その発症は遺伝因子や生活習慣から説明されてきたが、今回の研究で脂肪細胞からのレプチン分泌が変容し早期化することが成長後のレプチン抵抗性を惹起し、最終的に肥満を増悪していることが示された。

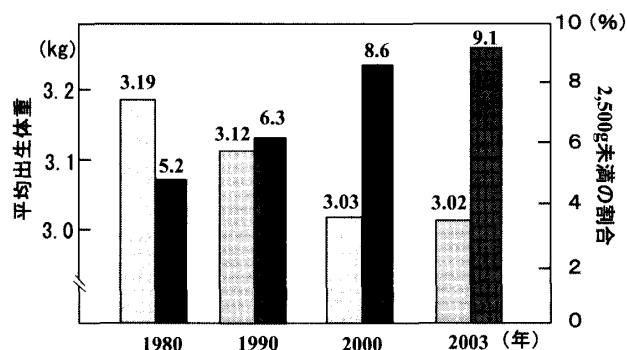


図7 わが国における出生体重ならびに2,500g未満の割合の推移

(母子保健事業団：母子保健の主要な統計2004年度版より改変引用)

また、生後8週齢時のレプチン腹腔内投与(2.5μg/g)では、投与後12時間の摂餌量は対照群では有意に抑制され、体重減少効果を示したが胎生期低栄養群では有意な効果が見られなかった。しかし、レプチンを脳室内投与すると両群とも摂餌抑制、体重減少効果を認めたことから、IUGR群では末梢から中枢へのレプチン移行性が低下していると推測された。実際、中枢へのレプチン輸送に関与するとされるshort formレプチン受容体(OB-Ra)の視床下部における発現は摂餌制限群の新生仔では有意に低下していた<sup>12)</sup>。

マウス新生仔では出生時の血中レプチン濃度は低

表2 妊婦・授乳婦の推定エネルギー必要量と負荷量

|            |         | 身体活動レベル I<br>(軽い) | 身体活動強レベル II<br>(中等度) |
|------------|---------|-------------------|----------------------|
| 推定エネルギー必要量 | 18～29 歳 | 1,750             | 2,050                |
|            | 30～49 歳 | 1,700             | 2,000                |
| 妊婦への負荷量    | 初期      | +50               | +50                  |
|            | 中期      | +250              | +250                 |
|            | 末期      | +500              | +500                 |
| 授乳婦への負荷量   |         | +450              | +450                 |

推定エネルギー必要量 = 基礎代謝量 × 身体活動レベル (単位: kcal)

\* 糖質, 脂質, たんぱく質を適切なバランスで摂取する.

(糖質: 50～70%, 脂質: 20～30%, 蛋白質 60g/日)

\* ビタミン, ミネラル等も妊婦の必要量を摂取する.

(厚生労働省: 日本人の食事摂取基準 2005 年版より改変引用)

表3 母体の生理的变化からみた妊娠中の体重増加のめやす

| (妊娠前に標準体格の場合) |            |
|---------------|------------|
| 胎児            | 2.5～3.5 kg |
| 胎盤            | 0.5 kg     |
| 羊水            | 0.3～0.5 kg |
| 子宮筋           | 1.0 kg     |
| 母体の血液         | 1.5～2.0 kg |
| 母体の脂肪         | 3～4 kg     |
| 合計            | 9～12 kg    |

ただし, 極端なやせや肥満の場合は上記を参考に増減する.

表4 体格区分別妊娠中の推奨体重増加量

| 妊娠前の体格              | 体重増加のめやす |
|---------------------|----------|
| やせ: BMI < 18.5      | 9～12 kg  |
| 標準: 18.5 ≤ BMI < 25 | 7～12 kg  |
| 肥満: 25 ≤ BMI        | 個別対応*    |

\* BMI が 25 をやや越える程度の肥満の場合は, おおよそ 5kg を目安とし, 著しく越える場合は個別に対応する.

BMI = 体重(kg) / 身長(m)<sup>2</sup>

例: 身長 160cm 体重 52kg の場合

52(kg) / 1.6(m) × 1.6(m) = 20.3(kg/m<sup>2</sup>)

(妊産婦のための食生活指針「健やか親子 21」  
推進検討会報告書—(2006 年 厚生労働省)より改変引用)

いが, 日齢 15 日頃をピークとする一過性の上昇 (leptin surge) があることが知られている<sup>13)</sup>. また, 最近この新生仔期のレプチンサージが中枢神経系の回

表5 健康な赤ちゃんを産むために

1. 妊娠前から注意すること
  - 1) 極端なダイエットをさける.
  - 2) 極端な肥満がある場合は, 糖尿病の検査を受けておく.
  - 3) 禁煙する.
  - 4) 飲酒は控える.  
妊娠と判ったときにはすでに胎児への影響が始まっている.
2. 妊娠中に注意すること
  - 1) 必要十分なエネルギーを摂取する.
  - 2) バランスのよい食事をする.
  - 3) 妊娠中の体重増加は, 身長から計算した非妊時の標準体重プラス 9～12kg をめやすとする.
  - 4) 禁酒, 禁煙をする.
  - 5) サプリメントは必要なものだけにする.
  - 6) 早産を予防する.

路の形成に関係している可能性が報告された<sup>14)</sup>. 今回の IUGR マウスではこの新生仔期のレプチンサージは対照群に比して早期化し生後 8～10 日目をピークとしていることが判明した(図 5)<sup>12)</sup>. そこで, このレプチンサージの早期化が成長後の肥満やレプチン感受性低下に関係するか否かを検討する目的で, 母獣摂餌制限をしない新生仔の 5～10 日目に腹腔内にレプチンを投与し人工的レプチンサージ早期化を行ったところ, この群では, 母獣の摂餌を制限した群と同様に高脂肪食負荷により高度の肥満をきたし, レプチン抵抗性も認めた<sup>12)</sup>. 胎生期の低栄養と生活習慣病の関係をレプチンサージの早期化及びそれに続くレプチン抵抗性あるいはエネルギー代謝調節系のリセットという視点から図 6 に模式的に示した.

#### 4. わが国の現状

近年わが国では若年女性の痩せが増加している。20年前と比較して20歳代の女性の痩せ(body mass index: BMI 18以下)の比率は25%と約2倍に増加している。また、若年女性の喫煙率も増加している。このような妊娠適齢期の女性のやせ願望や喫煙率の増加から、この20年間で出生体重は約200グラム低下し、2500グラム未満の低出生体重児の頻度は20年前の5%から2003年度には9%へと約2倍に増加している(図7)<sup>15)</sup>。これらの低出生体重児が将来高率に生活習慣病を発症するとすれば、毎年10万人の生活習慣病予備軍が出生していることになり、国民衛生の視点からも大きな社会問題となる可能性がある。

#### 5. 胎児の長期予後を考慮した妊娠中の栄養管理

これまでの疫学研究の結果や動物モデルによるその検証をとおして、妊娠中の母体の栄養は児の生涯にわたる健康を左右する極めて重要な因子であることが理解できる。そういった視点から、わが国でも厚生労働省は妊婦・授乳婦の推定エネルギー必要量と負荷量を提唱している(表2)。これは、妊婦の年齢と生活強度に応じた推定エネルギー必要量に、胎児発育度の異なる妊娠のステージに応じて、妊娠初期は50kcal、中期は250kcal、末期は500kcal、授乳期は450kcalを負荷するというものである<sup>16)</sup>。このエネルギーや栄養素という視点とは別に、一般妊婦にも理解しやすい体重増加をめやすとする方法もある。母体や胎児の生理的変化から見た妊娠中の体重増加のめやすは、表3のごとく9~12kgと考えられる。厚生労働省は、この妊娠による理論的体重増加量と妊娠前の体格とを勘案して表4のような推奨体重増加量を提案している<sup>17)</sup>。肥満者の場合は個別に対応とされているがこれは、肥満者には糖代謝異常を合併することが多いため単なる体重管理だけでなく、インスリンによる血糖管理や食事・運動療法を含めたきめ細かい栄養管理が必要となるからである。児の良好な長期予後を目指した妊娠出産の留意点を表5にまとめた。

#### 結 語

人類は百万年以上にわたる狩猟生活における進化の過程で、限られた食料を有効に利用するべく体内の栄養代謝機構を適応させてきた。そして、厳しい環境に適応したエネルギー代謝機能を獲得できた種のみが長い氷河期を越えて現代に生き延びてきたと考えられる。そのように限られた栄養に適応する機能を獲

得した人類は、農耕文明を発達させることによって食糧不足から解放されることとなった。ちなみに、紀元前15世紀のエジプトのpapyrusや紀元2世紀のギリシャ・ローマの記録には糖尿病と同様の多尿の記載があり、この時代にはすでに、一部の支配階級では過剰栄養摂取の結果、糖尿病を発症するに至っていたと考えられる。産業革命を経てわずか数百年の間に先進国では飽食の時代となり、更に現代に至っては車社会と情報化社会の中で、人類は栄養の過剰摂取と運動不足という2重の負荷に曝されることとなった。誕生以来百万年をかけて獲得してきた効率的エネルギー利用という人類の体質が、現代社会では過適応となり、肥満、糖尿病、高血圧をきたす大きな背景となっている。

このように考えると、上に述べた胎児期の低栄養が成長後の生活習慣病発症要因のひとつとなるという胎児プログラミングの概念は、人類の進化の歴史が個体の発生過程で再現されているとも解釈できる。胎児プログラミング研究の歴史はわずか10年あまりである。今後の研究により、胎児プログラミングに起因する生活習慣病をはじめとした各種疾患の発症機序やその予防法が解明され、胎児の生涯にわたる健康を考慮した妊婦管理が可能となることを期待したい。

#### 文 献

1. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295: 349-353
2. Barker DJ, Osmond C, Winter PD, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577-580
3. Breier BH, Vickers MH, Ikenasio BA, Chan KY, Wong WP. Fetal programming of appetite and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185: 73-79
4. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004; 305: 1733-1736
5. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics* 2002; 109: 194-199
6. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, Cutfield WS. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004; 351: 2197-2186
7. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1344S-1352S

8. Bloomfield FH, Oliver MH, Giannoulas CD, Gluckman PD, Harding JE, Challis JR. Brief undernutrition in late-gestation sheep programs the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult offspring. *Endocrinology* 2003; 144: 2933—2940
9. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032: 63—84
10. Ozanne SE, Hales CN. Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature* 2004; 427: 411—412
11. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763—770
12. Yura S, Itoh H, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, Kawamura M, Takemura M, Kakui K, Ogawa Y, Fujii S. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metab* 2005; 1: 371—378
13. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998; 101: 1020—1027
14. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004; 304: 108—110
15. 母子保健事業団. 母子保健の主なる統計(2004年度版). 2005: 52—53
16. 厚生労働省. 日本人の栄養摂取基準(2005年版概要). 医師薬出版, 2005; 6
17. 厚生労働省. 妊娠期の至適体重増加チャートについて. 「妊産婦のための食生活指針—「健やか親子21」推進検討会報告書—. 2006; 61—74