

研 究

胎児期・新生児期の体重増加量と周産期指標の関連

遠藤 有里¹⁾, 櫻井 由美²⁾, 木村 真司¹⁾
 石原千絵子¹⁾, 鈴木 康江¹⁾, 南前 恵子¹⁾
 長石 純一³⁾, 神崎 晋³⁾, 花木 啓一¹⁾

〔論文要旨〕

将来の生活習慣病発症の危険因子となりうる周産期指標を明らかにするために、30名の正常産児とその母親について、周産期の母体・胎盤・児の各因子と、胎児期・新生児期それぞれの体重増加量の関連を検討した。胎児期体重増加不良群ではそうでない群に比して血中高分子アディポネクチンが有意に低値を示し、将来の生活習慣病発症との関連が示唆された。本邦では低出生体重児の出生が増加傾向であるので、ハイリスクと想定される母子に対して、今後必要とされる介入について検証していく必要がある。

Key words : 生活習慣病, 周産期, アディポネクチン, 母乳

I. はじめに

近年、糖尿病、高脂血症、高血圧などの生活習慣病の増加が社会問題となっている。糖尿病などの生活習慣病は、不健康な生活習慣を続け、肥満に至ることで、発症率が高まるとされてきた¹⁾。ところが、1980年代にBarkerら²⁾は、出生時の体重が少ない、子宮内胎児発育不全（以後IUGRと略す）児の方が、肥満して成人後に生活習慣病に至る頻度が高いことを報告した。最近になりこの疫学的事実は、胎児期の低栄養とその後の急激な体重増加が成人後の生活習慣病発症リスクを高めるといふ成人病胎児期発症説として注目されている。その機序として、IUGR児では子宮内環境の悪化に対応するように、エネルギー代謝経路がプログラミングされ

る可能性が高いと想定されている³⁻⁵⁾ (図1)。

一般的に、胎児期から新生児期の身体発育は、母体・胎盤・児因子に区分される各種の周産期指標に影響を受けるとされている。本研究では、胎児期・新生児期の体重増加量と、これらの周産期指標、なかでも肥満やメタボリックシンドロームで低下するとされるアディポネクチンとの関連について明らかにすることを目的とし、得られた情報と将来の生活習慣病発症リスクについて考察した。

II. 対象および方法

1. 対象

研究対象は、2008年4月～8月までに、妊婦健康診査受診時に同意が得られ、正常な経過で正常産に至った母30例と、その母より出生した

Correlation between Fetal/Neonatal Weight Gain and Other Perinatal Indices

[2162]

Yuri ENDO, Yumi SAKURAI, Shinji KIMURA, Chieko ISHIHARA, Yasue SUZUKI, Keiko MINAMIMAE, 受付 09. 8.10
 Jun-ichi NAGAISHI, Susumu KANZAKI, Keiichi HANAKI 採用 10. 2.24

1) 鳥取大学医学部保健学科母性・小児家族看護学講座 (教育/研究職)

2) 鳥取大学医学部保健学科検査技術学専攻 (臨床検査技師)

3) 鳥取大学医学部周産期小児医学 (教育/研究職)

別刷請求先: 遠藤有里 鳥取大学医学部保健学科母性・小児家族看護学講座 〒683-8503 鳥取県米子市西町86

Tel/Fax : 0859-38-6327

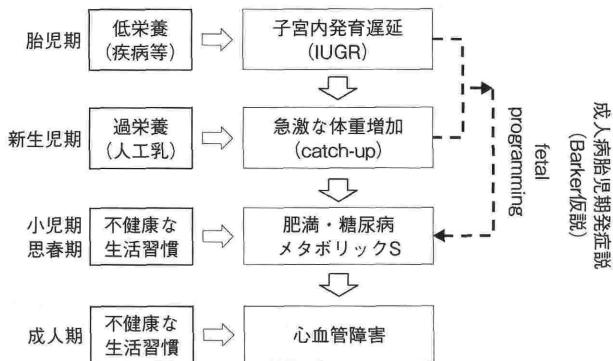


図1 胎児期からの生活習慣病発症に繋がる要因

新生児30例とした。対象の背景は、母年齢31.8 ± 6.1歳，分娩週数39.1 ± 1.1週，初産婦10例，経産婦20例，経膈分娩20例，帝王切開10例，出生時の性別は男児17例，女児13例，出生時体重 2,892 ± 373 g (2,182 ~ 3,480 g)，- 0.69 ± 0.87 SD，1か月時体重3,589 ± 632 g (2,240 ~ 4,745 g)，1日体重増加量37.7 ± 15.9 gであった。

2. 対象の群分け

対象をそれぞれ胎児期・新生児期の体重増加量により群分けして検討した。

1) 胎児期体重増加による区分

胎児期体重増加の指標として，出生時体重SDスコアを採用した。胎児期体重増加は，出生時体重SDスコア-1.5未満のIUGRを示した群を不良群（6例），SDスコア-1.5以上を良好群（24例）とした。

2) 新生児期体重増加による区分

新生児期体重増加の指標は日齢2～1か月健診までの1日体重増加量を用いた。新生児期体重増加は，1日体重増加量が30g未満を不良群（10例），30～45g未満を中間群（10例），45g以上を良好群（10例）とした。

3. 調査項目

調査項目として母体因子は母のBMI（非妊時，妊娠時最大，産褥BMI減少量），血清・母乳中総アディポネクチン（T-Ad）など，胎盤因子は胎盤重量など，児因子は出生時体重，1日体重増加量，血清アディポネクチンなどを評価した（表1）。

アディポネクチンの測定に関しては，産褥3

表1 調査項目一覧表

母体因子：	非妊時 BMI，妊娠時最大 BMI，産褥 BMI 減少量（最大 BMI - 産褥1か月 BMI），希望する栄養法（母乳・人工），母自身の栄養法，分娩様式，出血量，分娩・産褥経過の異常，母乳分泌開始日，総アディポネクチン 血清・初乳・成乳
胎盤因子：	胎盤重量，胎盤異常
児因子：	出生時体重（g），出生時体重（SD），性別，臍帯血 pH，1か月健診時体重（g），1日体重増加量（g/day）：日齢2日～1か月健診，現在の栄養方法（母乳・混合・人工），血清総アディポネクチン，高分子アディポネクチン比率

～5日の母，生後3～4週の新生児について通常の血液検査時に血液を採取した。検体を速やかに遠心し，得られた血清は測定まで-80℃で保存した。母乳については，分泌開始後の初乳と産褥4週の成乳を採取した。用手にて採取後速やかに測定まで-80℃で保存した。

4. 測定法

母血液・母乳では総アディポネクチンを，新生児血液では総アディポネクチンに加えて高分子アディポネクチン比率を測定した。総アディポネクチン，高分子アディポネクチンは，2量体を用いたELISA法によるヒト多量体アディポネクチン分別測定キット（第一化学薬品）を用いて測定した。高分子アディポネクチンの総アディポネクチンに対する比を高分子アディポネクチン比率とした。

血液については，血清を5,151倍に希釈し，母乳については，12,000gで2回遠心した後の中間層を93倍に希釈し，ELISA法による測定

に供した。母乳の希釈倍率は髄液での測定報告に準拠した⁶⁾。

5. 統計解析

解析はSPSS 13.0J for Windowsを用いた。結果は平均±SD, 箱ひげ図で示した。箱ひげ図は中央値(中央線), 25~75パーセントイル区間(box), 10~90パーセントイル区間(ひげ線)で示した。2群間の比較にはt検定またはMann-Whitney検定, 3群間の比較にはANOVAまたはKruskal-Wallis検定, 2変量間の相関関係の検定にはPearsonの積率相関係数またはSpearmanの順位相関係数を使用した。1標本における差の比較はWilcoxon符号付順位検定を使用した。すべての統計処理の有意水準は $p < 0.05$ とした。

6. 倫理的配慮

対象者には, 研究の趣旨および方法, 研究への自由参加, 同意の随時撤回, プライバシーの保護について文書を用いて説明し同意を得た。本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施した(平成20年2月, 承認番号978)。

III. 結 果

1. 胎児期と新生児期体重増加量の関連

胎児期・新生児期体重増加の両者に相関は見られなかった。

2. 胎児期・新生児期体重増加と周産期指標の関連

胎児期・新生児期体重増加と母体・胎盤・児因子である周産期指標との関連を表2に示す。母体因子の1つ非妊時BMI・妊娠時最大BMI・産褥のBMI減少量は, 胎児期・新生児期体重増加と有意な関連はみられなかった。胎盤因子の1つ, 胎盤重量は胎児期体重増加不良群で有意に軽量だったが($p < 0.05$), 新生児期体重増加との関連は見られなかった(表2)。

3. 胎児期・新生児期体重増加と血中アディポネクチン

産褥期の母血中総アディポネクチン値とその母から生まれた新生児の血中総アディポネクチン値には, 有意な相関は見られなかった。母血中総アディポネクチン値は, 胎児期・新生児期体重増加と有意な関連は見られなかった(表2)。新生児のアディポネクチン値(26.7±

表2 胎児期・新生児期体重増加と周産期指標との関連

因子	胎児期体重増加		新生児期体重増加		
	不良群 (IUGRあり) (n=6)	良好群 (IUGRなし) (n=24)	不良群 (n=10)	中間群 (n=10)	良好群 (n=10)
母体					
非妊時BMI	20.8±3.3	21.2±3.9	20.9±2.5	21.5±4.3	20.9±4.5
妊娠時最大BMI	25.1±2.6	24.9±3.5	24.9±2.5	24.7±3.4	25.2±4.1
産褥BMI減少量	2.6±0.5	2.7±0.9	2.6±0.9	2.5±1.1	2.8±0.5
母乳分泌開始日	3.2±0.4	4.0±1.5	4.3±1.7	3.5±0.9	3.6±1.4
血中T-Ad (μg/ml)	2.4±0.9	2.2±1.1	1.9±1.0	2.9±1.3	2.0±0.5
初乳中T-Ad (ng/ml)	4.1±2.1	5.6±3.5	5.3±4.1	6.6±3.3	4.1±2.2
成乳中T-Ad (ng/ml)	6.2±1.7*	10.9±6.4*	9.9±4.0	12.0±8.5	7.1±2.4
胎盤					
胎盤重量	423.3±51.7*	589.9±96.3*	556.4±112.3	513.4±91.0	600.0±122.3
児					
出生時体重 (g)	2,392±194	3,017±293	2,808±295	2,896±437	2,971±394
[range]	[2,182~2,725]	[2,489~3,480]	[2,330~3,325]	[2,235~3,425]	[2,182~3,480]
(median)	(2,372)	(3,032)	(2,809)	(2,842)	(3,038)
出生時体重 (SD)	-1.98±0.35	-0.37±0.63	-0.51±0.88	-0.92±0.86	-0.65±0.92
[range]	[-2.53~-1.55]	[-1.47~-0.66]	[-2.09~-0.66]	[-2.15~-0.02]	[-2.53~-0.59]
(median)	(-1.96)	(-0.17)	(-0.66)	(-0.98)	(-0.47)
1か月時体重 (g)	3,015±531*	3,732±579*	3,118±235*	3,565±685*	4,084±492*
1日体重増加量 (g/day)	45.3±18.0	35.8±15.2	20.4±7.4	38.2±5.2	54.4±9.6
臍帯血pH	7.24±0.07	7.29±0.67	7.28±0.07	7.28±0.09	7.29±0.07
血中T-Ad (μg/ml)	28.7±8.0	26.2±9.8	25.5±9.3	29.9±12.0	24.9±6.6
血中高分子Ad比率	0.60±0.2*	0.72±0.13*	0.71±0.12	0.74±0.18	0.61±0.14

* $p < 0.05$

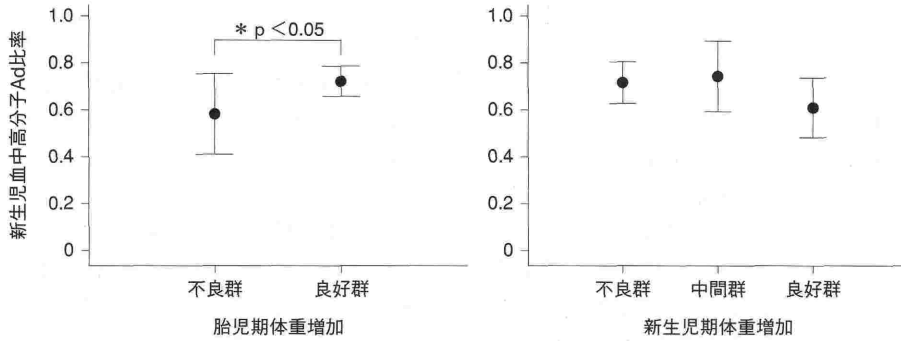


図2 胎児期・新生児期体重増加と新生児血中高分子アディポネクチン比率

9.4 μg/ml) は成人よりも著しく高値だった。新生児血中総アディポネクチン値は、胎児期・新生児期体重増加量と有意な関連はみられなかった(表2)。

血中高分子アディポネクチン比率は、胎児期体重増加不良群 (0.60±0.2) では良好群 (0.72±0.13) に比べて、有意に低値を示した (p < 0.05, 図2)。新生児体重増加では有意な関連は見られなかった。

4. 胎児期・新生児期体重増加と母乳中アディポネクチン

母乳中総アディポネクチンは、初乳中 (5.3 ± 3.3 ng/ml) より成乳中 (10 ± 6.1 ng/ml) で高く (図3)、母血中濃度の約1/300だった。同一対象の初乳中と成乳中アディポネクチン値は有意な相関は見られなかった。初乳中総アディポネクチン値は胎児期・新生児期体重増加と有意な関連は見られなかった。成乳中総アディポ

ネクチン値は、胎児期体重増加不良群 (6.2 ± 1.7 ng/ml) で良好群 10.9 ± 6.4 ng/ml) に比べて有意に低値を示した (p < 0.05, 図4)。新生児期体重増加では関連は見られなかった。

IV. 考 察

生活習慣病は、不健康な生活習慣を続け肥満に至ることで発症率が高まるとされてきたが、胎児期の発育の不十分な IUGR 児の方が、むしろ成人後に生活習慣病に至る頻度が高いことが報告された。この疫学的事実を踏まえ、本研究では周産期において将来の生活習慣病発症に繋がる指標はないかどうかを検証した。

最も注目されるのは、胎児期体重増加不良群では血中高分子アディポネクチン比率が低値を示したことである。アディポネクチンは脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの1つであり、12~18量体の高分子型、6量体の中分

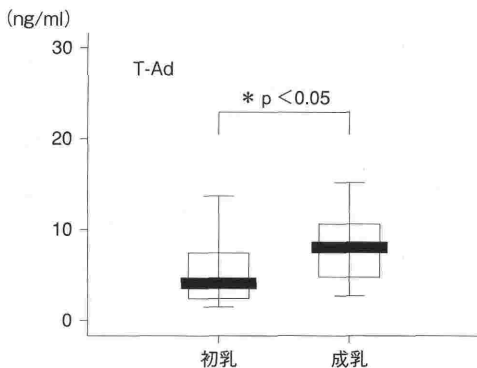


図3 母乳中総アディポネクチン

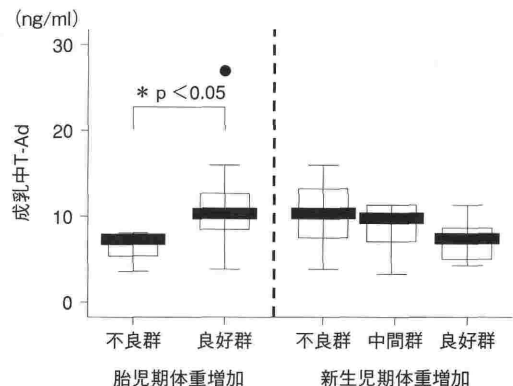


図4 胎児期・新生児期体重増加と成乳中総アディポネクチン

子型, 3量体の低分子型の多量体分画として血中に高濃度で存在する。中でも高分子アディポネクチンは活性型であり, 生活習慣病発症に強い関連を示すことが知られている。高分子アディポネクチンは, 成人のメタボリックシンドロームの診断指標の1つでありBMIと逆相関することが示されている⁷⁾。ところが, 臍帯血中のアディポネクチン値はBMIと順相関しており, 胎児期体重増加による血中アディポネクチン値の上昇は, 在胎週数が長いことによる脂肪細胞の増加と機能成熟に起因する可能性がある⁸⁾。三浦ら⁹⁾は, 出生時体重と高分子アディポネクチン比率は正の相関を認め, 正常産のsmall for gestational age児ではappropriate for gestational age児に比して, 臍帯血高分子アディポネクチン比率が低値を認めたと報告しており, 今回私たちの研究でも同様の結果を得た。血中アディポネクチンが低値であることは, 将来の生活習慣病発症に繋がる可能性を示唆している。

興味深いことに, 胎児期体重増加不良群では母乳中総アディポネクチン濃度が同様に低値を示した。Savinoら¹⁰⁾は, 泌乳期に伴いアディポネクチンが低下することを報告しているが, IUGR児を出産した母についての報告はない。IUGRと成乳中アディポネクチン低下との関連, 母乳中のアディポネクチン動態については未解明であり, 今後その意義についての解明が待たれる。

新生児期体重増加は母体・胎盤・児因子である周産期指標と有意な関連は見られなかった。Stettlerら¹²⁾によると, 生後4か月間の体重増加が大きい程, 7歳時に肥満化するリスクが高いと報告されている。また出生後早期の体重増加は, 体重増加しはじめてからの値を評価することが重要とされている¹²⁾。Singhalら¹³⁾は生後2週間の身長, 体重の増加量の大きい新生児では, 思春期の血清LDL-Cが高値であったという報告もされている。これらのことから, 乳児期の急激な体重増加は成人後の生活習慣病発症の危険因子となることを十分に考慮して, 単に体重増加量のみを視野に入れることなく, 発育・発達などを含めた総合的な評価, 継続的なアプローチが重要と思われる。今回の研究では

新生児期体重増加を評価対象としたが, 新生児期の体重増加だけでは十分な評価指標とは言えず, 今後乳児期を通じた長期の追跡調査により, 詳細な検討が可能になるとと思われる。

V. ま と め

本研究ではBarker仮説を基盤として, 胎児期からの生活習慣病発症リスクを検証するために, 周産期指標である母体・胎盤・児因子と, 胎児期・新生児期体重増加との関連について検討した。その中で胎児期体重増加不良群について, 血中・母乳中のアディポネクチンが将来の生活習慣病発症とつながる変化を認め, Barker仮説と矛盾しない結果となった。女性の妊娠前からのやせ傾向, 喫煙率の上昇, 妊娠中の栄養摂取が十分でないことなどが低出生体重児の増加につながる, という報告があることから, 「小さく産んで大きく育てる」という社会の風潮は, 児の生活習慣病発症リスクを高める可能性があると考えられる。このようなハイリスク群の母子について将来の児の生活習慣病発症リスクを軽減するためには, どのような介入が可能であり必要とされるのかについて今後検証していくことが重要であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 本研究にご指導, ご協力いただいた母と子の長田産科婦人科クリニック, 鳥取大学医学部附属病院女性診療科, 鳥取大学医学部附属病院小児科の諸先生方, スタッフの皆様方に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 船橋 徹. メタボリックシンドロームの基本概念. 診断と治療 2008; 96 (2): 210-220.
- 2) Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. Am J Clin Nutr. 2000; 71: 1344S-1352S.
- 3) 由良茂夫. 胎生期子宮内環境の悪化に起因する出生後の肥満, 生活習慣病発症機序の解析—脂肪細胞ならびに胎盤由来因子によるエネルギー代謝調節の視点から—. 日本産科婦人科学会雑誌 2004; 56 (9): 1162-1170.
- 4) 福岡秀興. 成人病胎児期発症説を考える. 産婦

- 人科の世界 2005; 57 (9) : 815-817.
- 5) 福岡秀興, いわゆる成人病胎児期発症説 (Barker 説) とは, 小児科臨床 2006; 59 (6) : 1195-1199.
 - 6) Hiroyuki Ebinuma, Tosimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki, et al. Improved ELISA for Measurement of Adiponectin Multimers and Identification of Adiponectin in Human Cerebrospinal Fluid. *Clinical Chemistry*. 2007; 53 (8) : 1541-1548.
 - 7) 山内敏正, 門脇 孝. アディポネクチンとメタボリックシンドローム. 診断と治療 2008; 96 (2) : 271-278.
 - 8) 小谷裕美子, 横田一郎, 北村聖子, 他. 胎児の血漿 adiponectin 濃度は高く, 体脂肪と正相関を示す. ホルモンと臨床 2004; 52 (10) : 947-951.
 - 9) 三浦真澄, 長石純一, 神崎 晋, 他. 早産, 正期産における臍帯血アディポサイトカインの研究: 子宮内発育と臍帯血多量体アディポネクチン, レプチン値の検討. 米子医学雑誌 2007; 58 (2) : 50-62.
 - 10) Savino F, Liguori SA. Update on breast milk hormones: leptin, ghrelin and adiponectin. *Clin Nutr*. 2008, 27, 42-47.
 - 11) 板橋家頭夫. 母乳栄養と生活習慣病. 周産期医学 2008; 38 (10) : 1285-1290.
 - 12) Stettler N, Zemel BS, Kumanyika, et al. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics*. 2002; 109 : 194-199.
 - 13) Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease. Is there unifying hypothesis?. *Lancet*. 2003; 363 : 1642-1645.
 - 14) 大関武彦, 中川祐一, 藤澤泰子. 小児肥満の発症要因. 小児科臨床 2003; 56 (12) : 2253-2267.
 - 15) 大関武彦, 中川祐一, 中西俊樹, 他. 小児におけるメタボリックシンドロームの実態. 診断と治療 2008; 96 (2) : 351-357.
 - 16) 荒木俊介, 土橋一重, 久保一泰, 他. 分子量別アディポネクチンレベルと小児メタボリックシンドロームとの関連性. ホルモンと臨床 2007; 55 (12) : 1167-1170.
 - 17) 荒木俊介, 土橋一重, 久保和泰, 他. 肥満小児における分子量別アディポネクチン分画の変動と合併症との関連性. 日本小児科学会雑誌 2007; 111 (9) : 1150-1154.
 - 18) 佐藤祐子, 板橋家頭夫, 中野有也, 他. 生後6ヵ月までの栄養とアディポサイトカイン, 血清コレステロール, 身体発育に関する検討. 肥満研究 2007; 13 (3) : 238-243.
 - 19) 長石純一, 花木啓一, 神崎 晋, 他. 健常小児と肥満児における血中多量体 adiponectin 値の検討. ホルモンと臨床 2007; 55 (12) : 1189-1195.
 - 20) 船田裕昭, 長石純一, 神崎 晋, 他. 小児における血中多量体 adiponectin の研究: 健常小児と肥満児における血中多量体 adiponectin 値の検討. 米子医学雑誌 2006; 57 (2) : 77-88.
 - 21) Savino F, Petrucci E, Manni GE. Adiponectin: an intriguing hormone for pediatricians. *Acra Paediatr*. 2008; 97 : 701-705.
 - 22) Weyermann M, Beermann C, Brenner H, et al. Adiponectin and Leptin in Maternal Serum, Cord Blood, and Breast Milk. *Clin Chem*. 2006; 52 (11) : 2095-2102.
 - 23) 佐藤美紀子, 高橋恒男, 平原史樹. 非肥満女性の妊娠. 産褥期における血中 Adiponectin 値の推移と乳汁分泌ホルモン Prolactin の役割. 糖尿病と妊娠 2008; 8 (1) : 38-42.
 - 24) 洲脇尚子, 舩本明生, 墨田由美, 他. アディポサイトカインと妊娠耐糖能異常妊婦や preeclampsia でのアディポサイトカインの動態と発症への関与. 糖尿病と妊娠 2008; 8 (1) : 43-48.
 - 25) 前田和寿, 周藤真功, 加地 剛, 他. 妊娠時のインスリン抵抗性の評価 耐糖能正常妊婦の評価. 糖尿病と妊娠 2006; 6 (1) : 80-85.

[Summary]

Focusing on possible risk factors in the perinatal period for future life-style related diseases, we investigated a correlation between fetal/neonatal weight gain and other perinatal factors comprising maternal, placental and neonatal indices in 30 term newborns and their mothers. Serum high molecular adiponectin level was significantly lower in the new-

borns with decreased weight gain than with normal weight gain in the fetal period, suggesting a link with future development of life-style related diseases. A recent trend of increase in the number of low birth-weight infants in Japan hereby prompts us to provide an appropriate health guidance to these par-

ents and children with the risk.

[Key words]

lifestyle-related disease, perinatal period, adiponectin, breast milk