

第57回日本小児保健学会 会頭講演

ライフサイクルからみた生活習慣病

内 山 聖 (新潟大学医学部小児科)

要 旨

生活習慣病の発症要因として、胎生期の栄養状態も関係することがわかってきた。わが国における出生体重は減少傾向にあるが、低出生体重は生活習慣病やメタボリックシンドロームの発症に関係する。さらに最近、胎児期の栄養と、それに見合った乳幼児期の成育環境が生活習慣病の発症に影響するという DOHaD 説が提唱されている。小児期～思春期に生活習慣病が発症し、妊娠中に血糖値が高いと、生まれてくる児は将来、肥満や糖尿病を高率に発症する。その児が将来妊娠すると、次の児も同じ経過を辿り、世代を超えた悪循環が出来上がる。一方、母乳には生活習慣病を予防する効果が報告されている。したがって、小児期から適正な生活習慣を確立し、妊娠中も適切に栄養を摂取し、出生後は母乳育児を心掛けることが世代を超えた生活習慣病の予防に大切である。

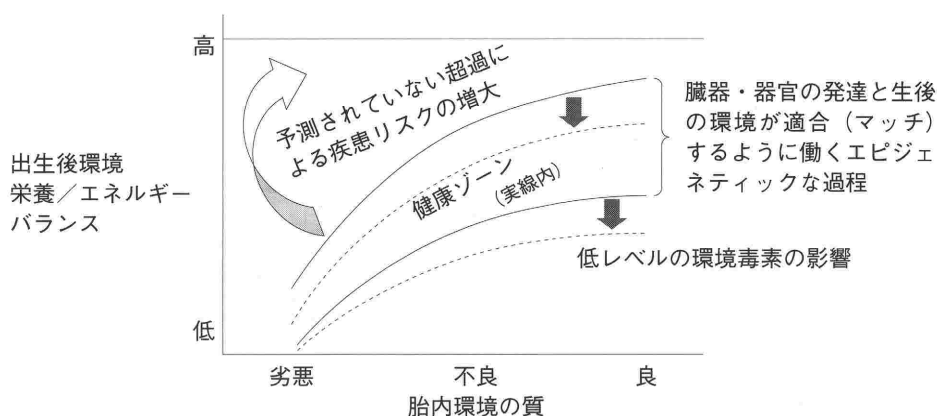
I. はじめに

わが国における成人の三大死因は、悪性新生物、虚血性心疾患および脳血管障害であるが、このうち虚血性心疾患と脳血管障害（特に、脳梗塞）は動脈硬化が原因となる。動脈硬化は小児期から始まり、生活習慣病（肥満、高血圧、高脂血症、2型糖尿病など）が主要な危険因子となるため、小児期から適切な生活習慣を確立することが大切である。さらに、近年、生活習慣病の起源を胎生期の栄養障害とその後の生活環境に求める研究が多く報告されている。英国の Barker ら¹⁾は、子宮内胎児発育遅延と将来の心血管系疾患発症と

の間に密接な因果関係があることを見出した（成人病胎児起源説）。その後、多くの大規模研究により、低出生体重が将来、生活習慣病やメタボリックシンドロームの発症に関係することが明らかにされている。さらに最近、胎児期の栄養と、それに見合った乳幼児期の生育環境が成人以降の健康や疾病発症に大きく影響するという developmental origins of health and disease (DOHaD) の概念が提唱され、多数のエビデンスが集積されつつある²⁾。出生体重の小さい児が乳幼児期に急速に体重が増加した場合、最も生活習慣病が発症しやすいが、必ずしも低出生体重でなくても、出生後の体重増加とのバランスが問題になる。

II. DOHaD 説²⁾

胎児や乳幼児期という発達期に、環境の変化に対応した不可逆的な反応が生じたとする。たとえば、胎児期の低栄養環境下では、胎児は生命維持のため、その環境に適応するように成長発達を変化させる。これは、一般には出生後の環境にも適応しやすいようにする効果もあると期待される（予測適応反応）。発達が完了したときの環境に、発達期の不可逆的な反応がマッチすれば健康に生活できるし、マッチしなければ成人期のさまざまな疾患の原因になるというものである（図1）²⁾。胎児環境と出生後環境がマッチしている場合が、図1の健康ゾーンである。低出生体重でなくとも、胎児環境と出生後環境がマッチしなければ、生活習慣病発症につながる。

図1 出生前後の環境と慢性疾患リスクの関係²⁾

Ⅲ. 妊娠中高血糖の影響

米国 Pima Indian を対象とした研究で、妊娠中に血糖値が高いと、児は小児期のうちに高率に高度肥満や糖尿病になりやすいことが知られている（図2）³⁾。この結果、糖尿病が発症した女兒は、その後、妊娠した際にやはり高血糖となり、その児がまた同じ経過をとるという、次々に次世代を巻き込んだ悪循環を繰り返す。

Ⅳ. 出生体重と血圧の関係

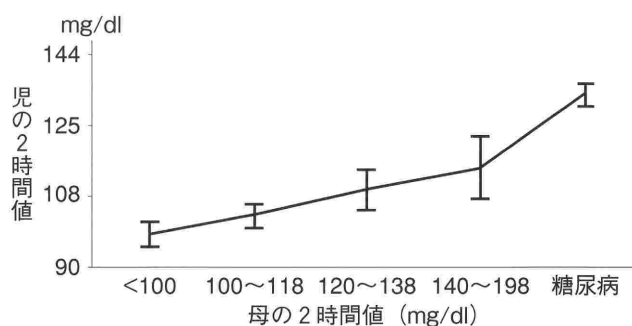
私どもが3歳児の血圧を測定したところ、血圧は出生体重が少ない群ほど高く、また、3歳時の体重が大きい群ほど高かった⁴⁾。両因子を含めると、血圧は小さく生まれ大きく育った群で有意に高く、大きく生まれ小さく育った群で有意に低い。小学生を対象とした海外の研究でも、出生体重と血圧は負の相関を示し、小児期の体重増加は血圧上昇のリスクをさらに高めるという同様の成績が報告されている⁵⁾。出生体重に関係した高血圧発症は、年齢が増すほど頻度が高まる。

Ⅴ. 肥満小児における出生体重とインスリン抵抗性

妊娠初期から中期にかけての栄養不良は、脂肪細胞前駆細胞の数を増すことにより、脂肪組織の発達と胎児の脂肪過多に影響する⁶⁾。小児期早期に急速に体重が増加した場合や児が肥満になった場合、メタボリックシンドローム発症因子として働く⁶⁾。

私どもが、男子650名、女子317名（6～15歳）の肥満小児を対象に、4分法で4群に分けた出生体重（同SDスコア）とインスリン抵抗性との関連を検討した成績では、出生体重（同SDスコア）が小さい群のインスリン抵抗性が高かった（空腹時血清インスリン高値、HOMA-R 高値、QUICKI 低値）⁷⁾。また、肥満による内臓脂肪の影響を取り除くため、出生体重（同SDスコア）を最大腹膜前脂肪厚（内臓脂肪）で補正して検討しても、補正後の出生体重はインスリン抵抗性と負の相関を示した⁸⁾。肥満小児では、内臓脂肪蓄積がインスリン抵抗性と関連することが知られているが、内臓脂肪蓄積とは独立して、低出生体重もインスリン抵抗性に結びつく。

さらに私どもの検討で、肥満小児（男子97名、女子29名；9～12歳）を対象に、出生体重と血圧やインスリン抵抗性との関連を検討した成績では、現在の体重、身長、性で補正後、出生体重は血圧およびインスリンと負の相関を示した⁹⁾。また、対象をメタボリックシンドローム群と非メタボリックシンドローム群に分け、出生体重および現在の体重／出生体重比を比較検討した結果、メタボリックシンドローム群は出生体重が有意に軽く、現在の体重／出生体重比が有意に高かった（図3）⁹⁾。すなわち、出生体重が軽い群に属し、出生後の体重増加が大きい肥満小児ほどメタボリックシンドロームになりやすいと考えられる。さらに、肥

図2 妊娠中と児（10～14歳時）における糖負荷試験2時間値の関係³⁾

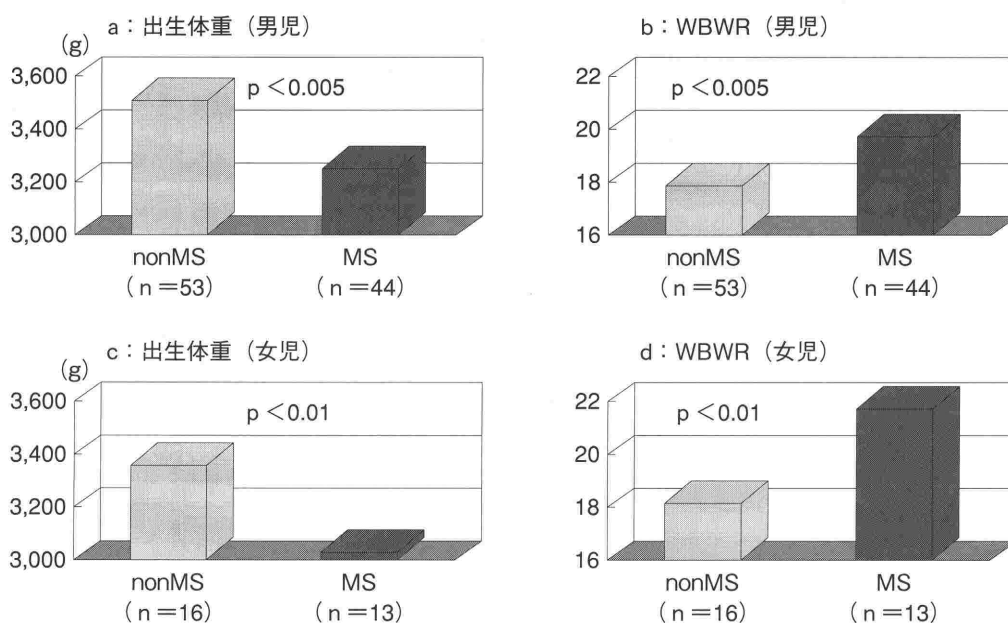


図3 小児肥満のメタボリックシンドローム (MS) と非メタボリックシンドローム (nonMS) との出生体重および現在の体重/出生体重比 (WBWR) の比較⁹⁾

満小児 (男261名, 女125名; 10~12歳) で腹囲を含めた検討を行うと, 出生体重が小さく, 腹囲が大きい群ほどメタボリックシンドロームの頻度が高く, インスリン抵抗性も高かった (図4)¹⁰⁾。

以上の検討は, 出生体重を4分法で4群に分けただけで, 低出生体重群の多くは適正体重の範囲内にあり, DOHaD 説を裏付ける成績といえる。

VI. 出生体重と2型糖尿病

高出生体重児も, 将来, 肥満や糖尿病になりやすいことが米国 Pima Indian を対象とした研究で知られている³⁾。機序の一つとして, 胎児成長促進因子である

インスリンの過剰分泌があげられている。

わが国における検討でも, 259人の小児期発症2型糖尿病例を低出生体重群 (2,499 g 以下), 正常出生体重群 (2,500~3,999 g), 高出生体重群 (4,000 g 以上) に分け, 発症率を検討した結果, U字型分布を示したと報告されている¹¹⁾。すなわち, 低および高出生体重群では, それぞれの出生頻度より糖尿病発症頻度が有意に高かった。この傾向は非肥満群で特に顕著で, 糖尿病家族歴に関係なく発症していた。肥満群では, 高出生体重群でのみ頻度が高く, さらに母親が糖尿病である頻度が高かった。

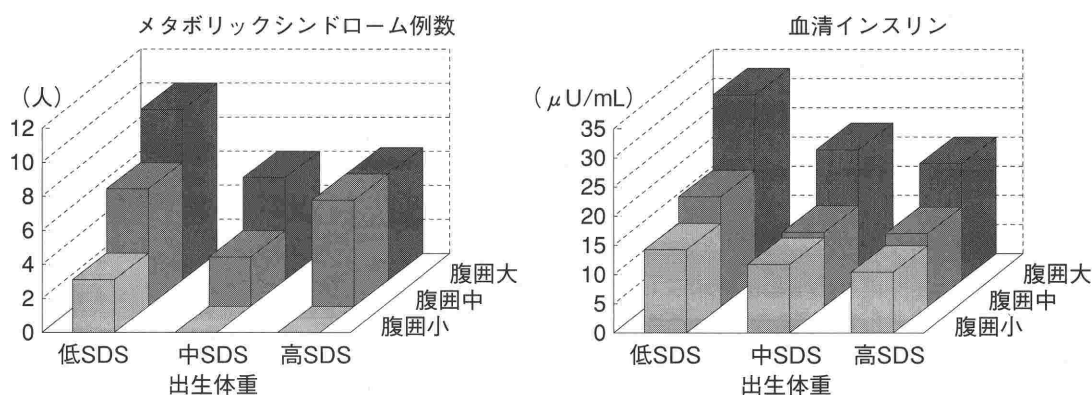


図4 高度肥満男児 (261名) の出生体重SDスコアおよび腹囲の3分法によるメタボリックシンドロームの例数と空腹時血清インスリン¹⁰⁾

メタボリックシンドロームの診断は, 小児期メタボリックシンドローム研究班の基準を用いた。①腹囲80cm 以上 (必須), ②中性脂肪120mg/dl 以上あるいは HDL-C 40mg/dl 未満, ③血圧125/70mmHg 以上, ④空腹時血糖100mg/dl 以上, ②③④のうち2項目以上を満たす。

VII. 低出生体重と乳幼児期体重増加の影響

低出生体重児が出生後に急速に大きくなると、生活習慣病が発症しやすくなるという報告が多い¹²⁾。

早産児を対象に高栄養群（低出生体重児用人工乳）と普通栄養群（母乳か通常の人工乳）に分け、中学生の時点でインスリン抵抗性（空腹時32～33 split proinsulin 測定）を検討した研究では、高栄養群でインスリン抵抗性が高かった¹³⁾。さらに、低出生体重児を30歳前後まで定期的に追跡した研究¹⁵⁾では、耐糖能異常（糖尿病）は2歳までBMIが小さく、2歳以降に体重が増加し始め、成人までBMIが加速的に増加した群で多くみられた。小児期における肥満形成時期が遅いほど糖代謝異常のリスクは少ない¹⁴⁾。

VIII. 母乳栄養

母乳育児に将来の生活習慣病を予防する効果があることがわかってきている¹⁵⁾。機序の一つとして、母乳育児では体重増加が緩やかな点あげられている。ただ、母乳の質も問題になる。妊娠中に糖尿病であった母体から生まれた児を生後7日目まで母親の母乳で育てた群と、健康な女性の母乳（母乳バンク）で育てた群に分け、2歳の時に検討した報告では、糖尿病の母親の母乳群が肥満になりやすく、経口糖負荷試験2時間値も高値を示した¹⁶⁾。

IX. おわりに

子宮内で胎児の栄養が障害されると、将来、生活習慣病やメタボリックシンドロームが発症しやすい。わが国における出生体重は減少傾向にあり、ダイエット志向の若い女性が増えていることも一因とされている。また、必ずしも低出生体重でなくても、胎児環境と出生後の環境がマッチしなければ、将来、生活習慣病が発症する可能性が高い。したがって、小児期からバランスの取れた生活環境（食事や運動の習慣）を確立し、妊娠中も適切な栄養摂取を心がけ、出生後は母乳育児を心掛けることが世代を超えた生活習慣病やメタボリックシンドロームの予防に大切である。米国医師会はKYB（know your body）運動を展開している。これは、低出生体重など自らのリスクを知り、自らの体を自らで守る努力をさせるもので、リスクを背負っているよりもリスクを知らないことの方がリスクは高いと考える。

文 献

- 1) Barker DJP, Osmond. et al. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1993 ; I : 1077-1081.
- 2) Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease : new insights. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2008 ; 102 : 90-93.
- 3) Dabelea D, Pettitt DJ, Hanson RL, et al. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 944-950.
- 4) Hashimoto N, Kawasaki T, Kikuchi T, et al. The relationship between the intrauterine environment and blood pressure in 3-year-old Japanese children. *Acta Paediatr* 1996 ; 85 : 132-138.
- 5) Strufaldi MWL, Silva EM, Franco MC, et al. Blood pressure levels in childhood : proving the relative importance of birth weight and current size. *Eur J Pediatr* 2009 ; 168 : 619-624.
- 6) Symonds ME, Sebert SP, Hyatt MA, et al. Nutritional programming of the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2009 ; 5 : 604-610.
- 7) Tanaka Y, Kikuchi T, Nagasaki K, et al. Lower birth weight and visceral fat accumulation are related to hyperinsulinemia and insulin resistance in obese Japanese children. *Hypertens Res*, 2005 ; 28 : 529-536.
- 8) 菊池 透, 田中幸恵, 長崎啓祐, 他. 肥満小児における出生体重と高インスリン血症・インスリン抵抗性との関連. *糖尿病と妊娠* 2004 ; 4 : 65-69.
- 9) Abe Y, Kikuchi T, Nagasaki K, et al. Lower birth weight associated with current overweight status is related with the metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens Res* 2007 ; 30 : 627-634.
- 10) Kikuchi T. Developmental origins of adult health and disease : A pediatric perspective in current Japan. 2nd Hiroshima Conference on Education and Science in Dentistry 2007 : 61-64.
- 11) Sugihara S, Sasaki N, Amemiya S, et al. Analysis of weight at birth and at diagnosis of childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes* 2008 ; 9 : 285-290.
- 12) 内山 聖. メタボリックシンドロームにおける血圧.

五十嵐隆, 大関武彦 (編). 小児メタボリックシンドローム. 中山書店 2009 : 64-66.

- 13) Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, et al. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003 ; 361 : 1089-1097.
- 14) Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to

impaired glucose tolerance in young adulthood. *New Engl J Med* 2004 ; 350 : 865-875.

- 15) 内山 聖. 乳児栄養とメタボリックシンドローム. *周産期医学* 2005 ; 35 : 520-523.
- 16) Plagemann A, Harder T, Franke K, et al. Long-term impact of neonatal breastfeeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 16-22.