

第30回小児保健セミナー 小児の生活習慣病のすべて

出生体重と子どもの生活習慣病

杉原茂孝

I. はじめに

Barker らを始めとする多くの疫学研究から、胎児期の発育不良が、後のインスリン抵抗性、2型糖尿病や冠動脈疾患などの生活習慣病発症に関与すると考えられるようになりました。さらに、ピマインディアンの研究などから、胎児期の母体糖尿病が遺伝素因とは独立して児の小児期の肥満や糖尿病発症に影響を与えることが明らかになっています。日本人においても日本小児内分泌学会の2003年全国調査で、小児2型糖尿病患者では低出生体重児（2,500g未満）および高出生体重児（4,000g以上）の比率がコントロールに比べ高いU字型を呈することが示されました。

妊婦のやせ、肥満、高血糖や糖尿病が、次世代の小児期からの生活習慣病へとつながります。この子どもたちが成人して妊娠出産すれば、さらに次の世

代へとこれらの病態が引き継がれていくことになります（図1）。今回は、出生体重を中心に子どもの生活習慣病との関連について述べたいと思います。

II. 生活習慣病とは

生活習慣病（lifestyle related disease）は、糖尿病（1型糖尿病を除く）・脂質異常症（家族性脂質異常症を除く）・高血圧・高尿酸血症など、生活習慣が発症原因に深く関与していると考えられている疾患の総称です¹⁾。表1に示すように、小児においても肥満は、2型糖尿病、高血圧、脂肪肝、閉塞性無呼吸、タンパク尿と巣状糸球体硬化症、胆石症、などさまざまな疾患になるリスクを上げる重要な因子です（表1）²⁾。肥満、特に内臓脂肪蓄積型肥満は、小児における2型糖尿病やメタボリックシンドロームの基本病態となっています。

表1 小児の生活習慣病＝肥満に伴う疾患

脂肪肝，NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）：AST，ALT，コリンエステラーゼの上昇
高脂血症：総コレステロールの上昇，中性脂肪の上昇，HDL-Cの低下
高血圧：収縮期血圧の上昇
2型糖尿病：血糖値の上昇
メタボリックシンドローム：心筋梗塞や脳梗塞のリスク
睡眠時無呼吸（sleep apnea syndrome：SAS）
多嚢胞性卵巣（polycystic ovary disease：PCOS）
タンパク尿
巣状糸球体硬化症（focal segmental glomerulosclerosis：FSGS）
胆石，大腿骨頭すべり症，骨関節炎
思春期早発，心理社会的問題，など

（文献²⁾ August GP, Caprio S, Fennoy I, et al. J Clin Endocr Metab 2008；93：4576-4599. より引用）

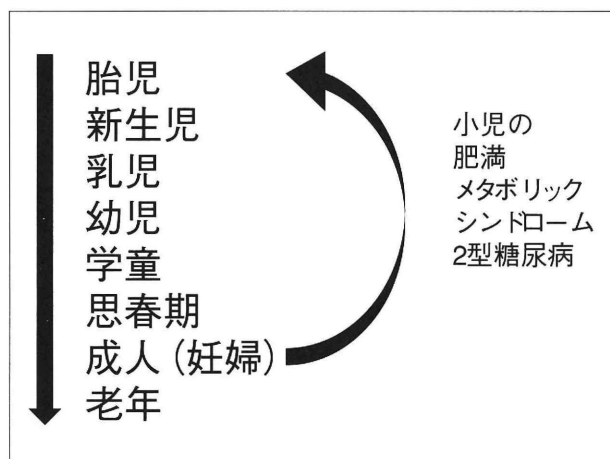


図1 ヒトのライフサイクル

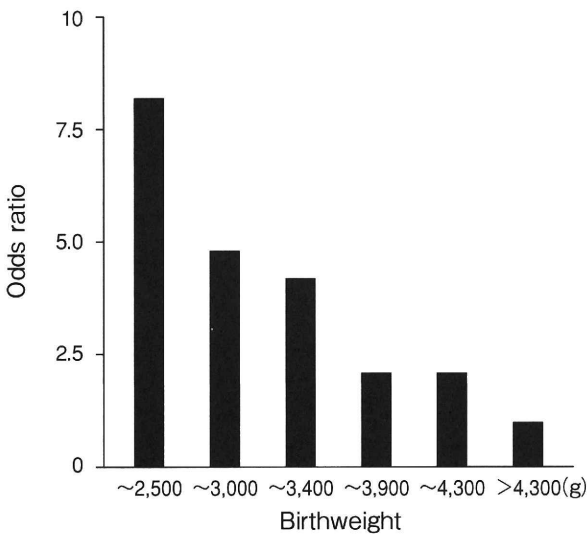


図2 出生体重別の耐糖能異常，あるいは2型糖尿病発症のオッズ比

Hertfordshire で出生した370人の64歳男性を対象として調べた。出生体重が低いほど耐糖能異常や2型糖尿病発症リスクが増大していた。
(文献³⁾ Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. BMJ 1991 ; 303 : 1019-1022. より引用)

Ⅲ. 低出生体重と生活習慣病に関する疫学研究

近年，出生前の胎児成長の悪いこと（低出生体重）が成人の生活習慣病，特に，2型糖尿病や心血管疾患の発症リスクに大きな影響を及ぼすことが数多く報告

されました^{3~11)}。即ち，胎児期の子宮内環境の重要性が明らかとなっています。

Hales らは，Hertfordshire で出生した370人の64歳男性を対象として，出生体重別の耐糖能異常，あるいは2型糖尿病発症のリスクを調べました。図2に示すように出生体重が低いほど耐糖能異常や2型糖尿病発症リスクが増大していました³⁾。

小児・思春期のインスリン抵抗性や耐糖能の検討でも，出生体重との逆相関が報告されています^{12, 13)}。つまり，出生体重が小さいほど，小児期でもインスリン抵抗性が高くなり耐糖能異常が多くなると報告されています。Ong らは，出生体重が低く，8歳時のBMIが大きい群でインスリン感受性が有意に低いことを示しました¹²⁾。

日本人成人発症の2型糖尿病でも検討され，低出生体重が成人の糖尿病発症に関連していることが示されています⁷⁾。

低出生体重に加え，小児期の肥満の出現が成人の生活習慣病発症リスクを上げることも示されています^{9, 10)}。Barker らは，1934~1944年生まれの8,760人のフィンランド人で冠動脈疾患を発症した444人について成長記録を解析しました。冠動脈疾患のリスク因子として，低出生体重に加え，2~11歳までの小

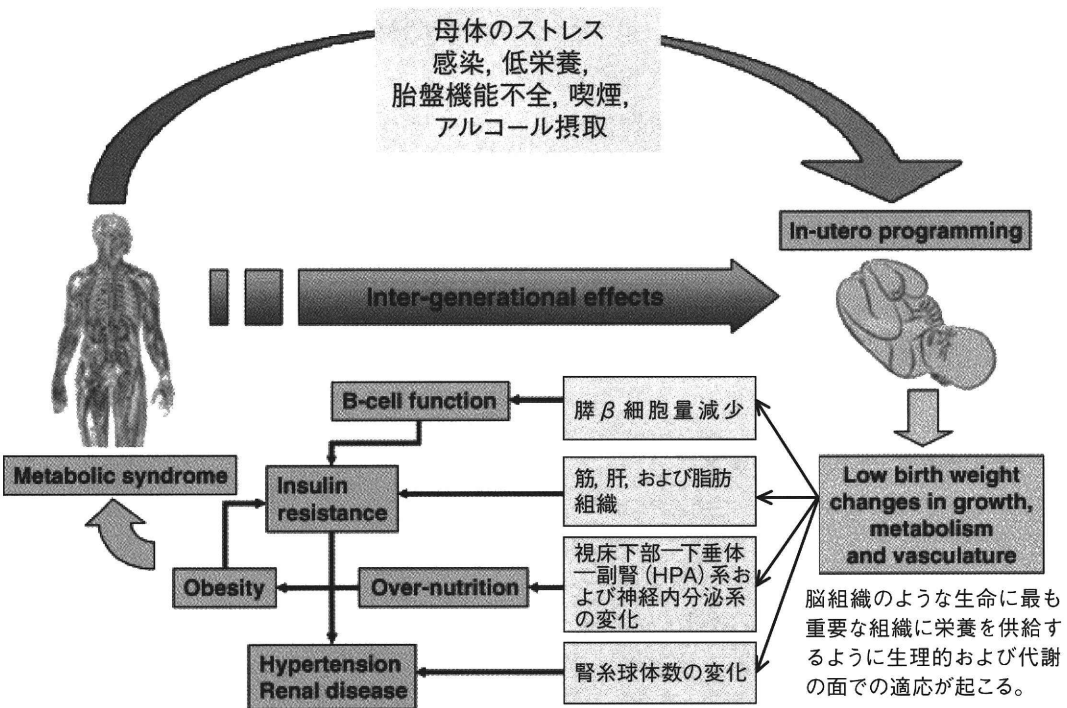


図3 The Thrifty Phenotype Hypothesis

(文献⁶⁾ Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. Br Med Bull 2001 ; 60 : 5-20. より引用)

児期のBMI増加が有意な因子でした¹⁰⁾。また、2～11歳までのBMIの増加率が高いほど、インスリン抵抗性も高くなることが示されました。

これらの報告から、小児期の肥満対策が重要であることが強く示唆されます。

IV. 胎内環境の影響のメカニズム

母体のストレス（感染、低栄養、胎盤機能不全、喫煙、アルコール摂取など）によって胎児が低栄養状態になり発育が阻害されると、脾などの器官を犠牲にしても脳組織のような生命に最も重要な組織に栄養を供給するように生理的および代謝の面での適応が起こります。その適応の結果、インスリンを産生する脾β細胞量の減少、筋、肝、および脂肪組織の代謝系の変化、視床下部―下垂体―副腎（HPA）系および神経内分泌系の変化、腎糸球体数の変化が起こります。そして出生後に過栄養状態にさらされると、インスリン抵抗性、インスリン分泌不全、高血圧などの有害な結果を招くと考えられています^{6, 11)}。このThrifty Phenotype（儉約表現型）仮説を図3に示します¹¹⁾。

V. 生活習慣病に及ぼす胎児期成長の影響に関する考え方の変化

生活習慣病の発症に胎児環境の影響を重視する考え方として、始めThrifty Phenotype、あるいはFetal Origin of Adult Disease（FOAD）という概念が生まれました。その後、さらにDevelopmental Origin of Health and Disease（DOHaD）として、概念が発達してきました^{14, 15)}。

DOHaDでは、胎児が胎内環境に応じて出生後の環境を見越したように適応するPAR（predictive adaptive response）を有し、出生後の環境とのミスマッチが生じた場合に健康状態が悪化すると考えます（図4）^{14, 15)}。

VI. 妊娠中の母体の糖尿病や高血糖の影響

妊娠中の母体の糖尿病、および高血糖は、児の奇形、過成長、分娩損傷、新生児期の低血糖などさまざまな合併症を引き起こします。さらに、糖尿病母体児では、小児期・思春期から肥満や2型糖尿病のリスクも高まることが示されています。

ピマインディアンで母親が糖尿病になる前と後で生まれた同胞の比較で、母親が糖尿病発症後に生まれた

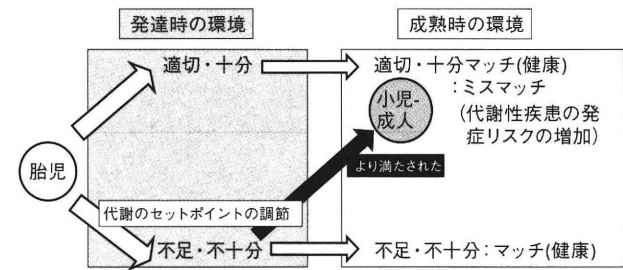


図4 DOHaDの考え方

Developmental Origin of Health and Disease（DOHaD）では、胎児が胎内環境に応じて出生後の環境を見越したように適応するPAR（predictive adaptive response）を有し、出生後の環境とのミスマッチが生じた場合に健康状態が悪化すると考える。

表2 The SEARCH Case-Control Study

	母体糖尿病	母体肥満（子宮内での暴露）
2型糖尿病患者	30.4%	57.0%
コントロール群	6.3%	27.4%

(文献¹⁷⁾より引用) (p<0.0001)

児の方が、発症前に生まれた児よりも出生体重が大きくなり、後の糖尿病発症リスクも有意に高いことが示されました¹⁶⁾。この結果は、胎児期の母体糖尿病が、遺伝素因とは独立して児の小児期の肥満や糖尿病発症に影響を与えることを示しています。

非ヒスパニック系白人、ヒスパニック系、アフリカ系アメリカ人での検討（The SEARCH Case-Control Stud）で、20歳未満に2型糖尿病を発症した79人の患者を対象として、190人のコントロール群と比較したところ、2型糖尿病患者では、母体糖尿病の頻度（30.4%）と母体肥満の頻度（57.0%）がコントロール群よりも有意に高値でした（表2）¹⁷⁾。

HAPO（Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes）Studyは、9ヶ国15施設、25,505人の妊婦を対象とした大規模研究ですが、妊娠中に糖尿病の診断に至らないような軽度の高血糖の児への影響を調べました¹⁸⁾。その結果、出生体重の増加や、臍帯血血糖Cペプチドの上昇に母体の軽度の高血糖が連続性をもって関連することが示されました。

VII. 低出生体重児だけでなく高出生体重児もハイリスクです

ピマインディアンの20～30代男女や台湾の学童の調査では、2型糖尿病が出生時低体重と高体重の両極に多いU字型を呈しました^{19, 20)}。さらに、台湾の学童の調査では高出生体重の2型糖尿病患者の方が低出生体

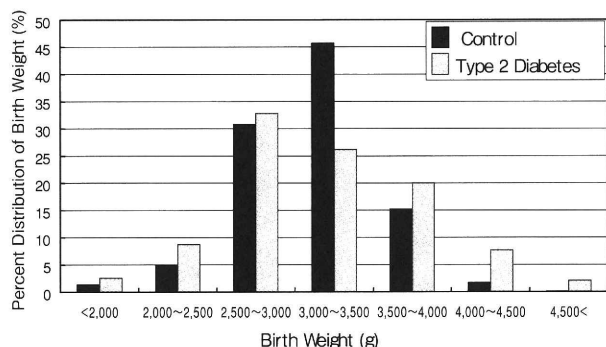


図5 日本人小児2型糖尿病患者（195例）の出生体重の分布（文献²¹⁾より引用）

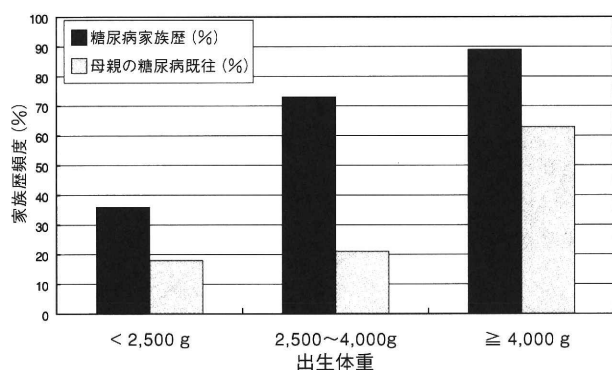


図6 小児2型糖尿病患者における出生体重別の糖尿病家族歴の比較（文献²¹⁾より引用）

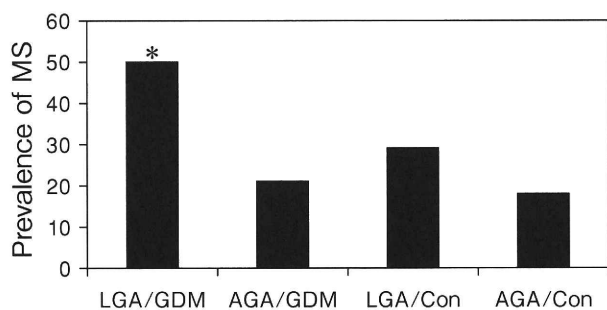


図7 妊娠糖尿病の母親から生まれた児のメタボリックシンドロームの頻度

メタボリックシンドローム（予備群）の頻度は、妊娠糖尿病の母親から生まれたLGAの児（LGA/GDM）で50%、コントロール群の母親から生まれたLGAの児（LGA/Cont）で29%、妊娠糖尿病の母親から生まれたAGAの児（AGA/GDM）で21%、コントロール群の母親から生まれたAGAの児（AGA/Cont）で18%であった（文献²²⁾より引用）。

重群より高頻度に糖尿病の家族歴がありました。

日本小児内分泌学会が、2003年に全国調査（42施設）を行いました²¹⁾。日本人小児期発症2型糖尿病患者では、2,500g未満の低出生体重児の頻度は、195例中22

例（11.3%）であり、4,000g以上の高出生体重児は19例（9.7%）でした。コントロール群（1990年のわが国の新生児全体）では、出生体重3,000~3,500gの頻度が最も高く正規分布を示しているのに対し、2型糖尿病患者では出生体重2,500~3,000gの頻度が最も高くなっており、ピークの左方移動がみられました。また、2型糖尿病患者では、コントロール群に比べ、低出生体重と高出生体重の比率が高いU字型分布であることが示されました（図5）²¹⁾。

さらに、図6に示すように、小児2型糖尿病患者を出生体重別の3群に分けて比較すると、低出生体重群では糖尿病家族歴が他の群に比して有意に少なく、高出生体重群では糖尿病の家族歴が高く、特に母親が糖尿病である頻度が有意に高いという結果でした¹⁹⁾。この結果から考えますと、低出生体重群では遺伝素因よりも子宮内環境因子が糖尿病発症に大きな影響を及ぼしていることが示唆されます。また、高出生体重群では糖尿病の遺伝素因と胎児期の高血糖など環境因子の両者の関与が強いと考えられます。

Boneyらは、出生体重が appropriate for gestational age (AGA), large for gestational age (LGA) の児について、妊娠糖尿病 (GDM) の有無で、6~11歳の時点でのメタボリックシンドロームの頻度を比較しました（図7）²²⁾。メタボリックシンドローム（予備群）の頻度は、妊娠糖尿病の母親から生まれたLGAの児（LGA/GDM）で50%、コントロール群の母親から生まれたLGAの児（LGA/Cont）で29%、妊娠糖尿病の母親から生まれたAGAの児（AGA/GDM）で21%、コントロール群の母親から生まれたAGAの児（AGA/Cont）で18%でした。即ち、妊娠糖尿病の母親から生まれたLGAの児でメタボリックシンドロームの頻度が有意に高いことが示されたわけです。彼らはまた、母親に肥満があることも児のメタボリックシンドロームのリスクを高めるという結果を報告しています。

筆者らの肥満外来受診者での検討でも、非メタボリックシンドローム群では、コントロール群と同様に3,000~3,500gをピークにやま型の分布を示したのに対して、メタボリックシンドローム群では、コントロール群に比較し、2,500g未満と3,500g以上の頻度が高い結果となり、分布に有意な違い（ $p < 0.001$ ）がみられました。

Ⅷ. 胎児期の母体糖尿病や高血糖の影響についてのメカニズム²³⁾

以下に示すようなメカニズムが考えられています。

1. ブドウ糖は胎盤を通過して母体から胎児へ移行します。従って、母体の高血糖があると胎児も高血糖となります。器官形成期では高血糖の直接的な毒性や酸化ストレスなどの影響も想定されます。後期には高血糖の影響で脳細胞、 β 細胞、脂肪細胞、筋細胞、腎糸球体発生などに変化が起き、出生後の長期的な影響が生じると考えられます。
2. 高血糖によって胎児期・新生児期に高インスリン血症となります。インスリン作用によって、グリコーゲンやタンパク質、脂質の過剰な蓄積が胎児で起こり、過大児 (Macrosomia) となります。高インスリン血症自体が、長期的な耐糖能異常のプログラミングに関与するとも考えられています。
3. 胎児期の血中ブドウ糖やインスリン値により視床下部のニューロペプチドの発現に変化が起こり、出生後の摂食行動やエネルギーバランスに影響がでる可能性があります。エネルギー代謝の変化によってどのように食欲制御機構が影響を受け、食欲亢進とともに肥満につながるのかは、今後の研究課題です。
4. 分子生物学的メカニズムとして、遺伝子のメチル化などによるエピジェネティックな作用が想定されています。

Ⅸ. わが国での低出生体重児と高出生体重児の頻度

図8にわが国における2,500g未満低出生体重児の出生頻度の推移を示します。1980年には約5%でしたが、その後年々増加し、2010年には約10%となっています。

図9にわが国における3,500g以上および4,000g以上の高出生体重児の出生頻度の推移を示します。3,500g以上の高出生体重児については、1980年には男子約25%、女子約20%でしたが、その後年々減少し、2010年には男子約13%、女子約8%となっています。

現状では、低出生体重児、高出生体重児ともに全体の約10%を占めています。

Ⅹ. ライフサイクルからみた小児生活習慣病の予防

妊婦の低栄養、過栄養(肥満)、高血糖、糖尿病などが、低出生体重児、あるいは高出生体重児を介して、次世代の小児期からの肥満、メタボリックシンドローム、

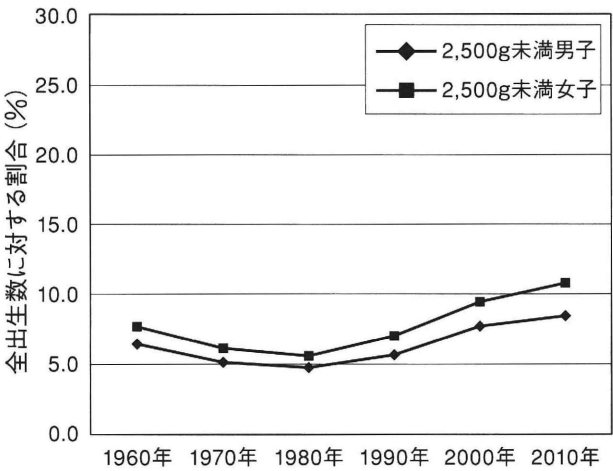


図8 わが国における2,500g未満低出生体重児の出生頻度の推移
(厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態統計」より引用改変)

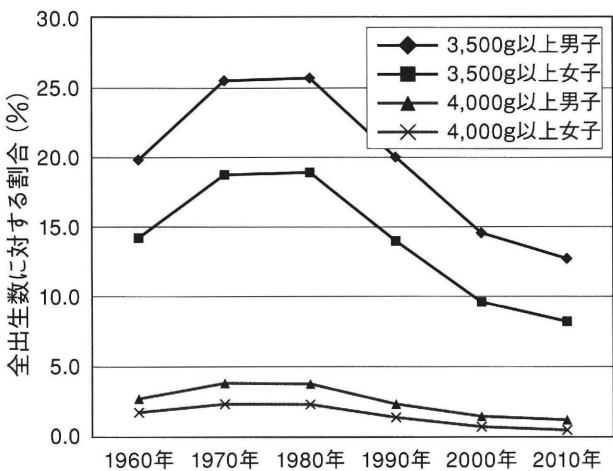


図9 わが国における3,500g以上高出生体重児の出生頻度の推移
(厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態統計」より引用改変)

表3 ライフサイクルからみた小児の生活習慣病—どう予防したらよいのか？

1. 胎児期からの予防—妊婦への教育と支援
2. 乳幼児期からの予防—1歳6か月児健診, 3歳児健診 低出生体重児と高出生体重児は要注意
3. 学童・思春期からの予防—学校健診, 地域医師会の生活習慣病健診, 学校での健康教育 肥満や痩せの女子生徒に対しては, 妊娠中の胎児への影響などについても情報提供

2型糖尿病の発症へとつながり、さらにこの子どもたちが成人して妊娠出産すれば、さらに次の世代へとこれらの病態が引き継がれていくことになります。従って、小児の生活習慣病についてライフサイクルを通して考えてみる必要があります。ヒトのライフサイクルの中でこの悪循環を断つ努力が必要です (図1, 表3)。

1. 胎児期

胎児期からの予防としては、妊婦の糖尿病や高血糖の治療、および妊婦への教育と支援が非常に重要であると思われます。この分野は小児科よりも助産師、産婦人科や内科の先生方をお願いするところと思われます。

2. 乳幼児期

乳幼児期からの予防としては、1歳6か月児健診や3歳児健診が重要になります。特に、1歳6か月児健診や3歳児健診の時に、低出生体重児のみでなく高出生体重児も、また妊娠糖尿病母体よりの児もハイリスク群という認識を持って対応する必要があると思います。例えば、3歳児健診の時に肥満のある子どもで、出生体重が大きく、その母親が妊娠糖尿病であった場合、生活習慣について積極的に指導・支援していく必要があるでしょう。母子健康手帳の有効利用が重要でしょう。

3. 学童期や思春期

学童期や思春期の子どもには、学校健診や地域医師会の生活習慣病健診、学校での健康教育を通じて、小児の肥満や痩せについて指導・支援を推し進める必要があります。特に、肥満や痩せの女子生徒に対しては、妊娠中の胎児への影響などについても情報提供を行う必要があると思います。

このようにして、ライフサイクルにおける生活習慣病の悪循環を断ち切るよう努力すべきと考えられます。

文 献

- 1) 生活習慣に着目した疾病対策の基本的方向性について（意見具申）. <http://www1.mhlw.go.jp/houdou/0812/1217-4.html>（厚生省、現・厚生労働省）1996年.
- 2) August GP, Caprio S, Fennoy I, et al. Prevention and treatment of pediatric obesity : an Endocrine Society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endcr Metab* 2008 ; 93 : 4576-4599.
- 3) Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991 ; 303 : 1019-1022.
- 4) Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X) : relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993 ; 36 : 62-67.
- 5) Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, et al. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 176-182.
- 6) Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001 ; 60 : 5-20.
- 7) Anazawa S, Atsumi Y, Matsuoka K. Low birth weight and development of type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2210-2211.
- 8) Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, et al. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993 ; 306 (6875) : 422-426.
- 9) Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004 ; 350 (9) : 865-875.
- 10) Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, et al. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005 ; 353 (17) : 1802-1809.
- 11) Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiology & Behavior* 2006 ; 88 : 234-243.
- 12) Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia* 2004 ; 47 : 1064-1070.
- 13) Yajnik CS, Fall CH, Vaidya U, et al. Fetal growth and glucose and insulin metabolism in four-year-old Indian children. *Diabet Med* 1995 ; 12 : 330-336.
- 14) Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C. The developmental origin of adult disease. *Maternal and Child Nutrition* 2005 ; 1 : 130-141.
- 15) Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life

- events and their consequences for later disease : A life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol* 2007 ; 19 : 1-19.
- 16) Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intra-uterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity : a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000 ; 49 : 2208-2211.
 - 17) Dabelea D, Vehik KS, Mayer-Davis EJ, et al. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth. The SEARCH Case-Control Study. *Diabetes care* 2008 ; 31 : 1422-1426.
 - 18) The HAPO Study Cooperative Research Group : Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1991-2002.
 - 19) MaCane DR, Pettitt DJ, Hanson RL, et al. Birth weight and non-insulin dependent diabetes : thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype ? *BMJ* 1994 ; 308 : 942-945.
 - 20) Wei JN, Sung FC, Chang CH, et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among school-children in Taiwan. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 343-348.
 - 21) Sugihara S, Sasaki N, Amemiya S, et al. on behalf of the Committee for the Medical treatment of Childhood-Onset Type 2 Diabetes Mellitus, The Japanese Society for Pediatric Endocrinology : Analysis of weight at birth and at diagnosis of childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes* 2008 ; 9 : 285-290.
 - 22) Boney CM, Verma A, Tucker R, et al. Metabolic syndrome in childhood : association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005 ; 115 : e290-296.
 - 23) Simeoni U, Barker DJ. Offspring of diabetic pregnancy : Long-term outcomes. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2009 ; 14 : 119-124.