

第63回日本小児保健協会学術集会 特別講演

先制医療としての小児の生活習慣病予防のこれから

岡田 知雄 (神奈川工科大学応用バイオ科学部栄養生命科学科)

要 旨

生活習慣病の遺伝、環境そして生活習慣という三要件のうち、特に遺伝と環境についての実態や関係は必ずしも明らかではなかった。近年、エピゲノム研究が活発になり、受精後、胎内そして出生後早期におけるエピジェネティクス変化と環境との相互作用のメカニズムが、ヒトの長期の健康や疾病に大きく影響することが、大規模な疫学調査、動物実験や基礎研究により次第に明らかにされてきた。すなわち、これらの研究が Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) のメカニズムを明らかにしつつある。小児の生活習慣病の進展は、三つのステージに分けて考えられる。すなわち、一つ目は、胎児期におけるエピジェネティクスの変化が生じる時期、二つ目が、新生児期早期から幼児期の脂肪蓄積が進行するステージであり、三つ目が、狭義の小児の生活習慣病予防として従来から扱われてきた、肥満からさまざまな合併症へと進展するステージ、つまり肥満症である。これらのステージの進展とは、WHO や国連が提唱する Non-communicable disease (NCD; 非感染性疾患) による死亡率の増大であり、全世界的に健康長寿社会のための NCD による若年成人における死亡率の抑制を目指す戦略と同じである。われわれ小児保健を扱う職種役割は、NCD に必須な今後の医学や医療技術の進歩を前提とした先制医療やライフコースケアの概念を理解し、小児期から生涯にかけて健康的な生活を送るように、多職種と協働して行動すべきであると考えられる。

I. はじめに

胎内成長の重要な時期に低栄養などの環境的障害がもたらされると、それは多くの臓器の構造や機能の不適合変化の引き金となり、後の人生におけるメタボリックシンドローム、2型糖尿病、心血管病を発症することが、世界的な大規模疫学調査や動物実験、基礎医学により明らかとなってきた。小児肥満の中には、低出生体重で出生した児に、このようなエピジェネティクスの変化を介した肥満の表現型を示すものが存在し、原発性肥満の1つのエチオロジーとして混在することになる。しかし、まだこれらのヒトの症例において本質的に管理するための方法については、これらの研究の進展が必須である。

II. 妊娠中の低栄養の影響と胎児プログラミング (第一ステージ)

DOHaD とは、受精時・胎芽期・胎児期の子宮内、および乳幼児期の望ましくない環境ミスマッチが疾病の素因となるということである。初め Barker らによる疫学的な調査によって指摘され、その後、さまざまな国で、多くの追試や、多くの動物モデル/基礎研究によってその正しさが確認された。ここで、特に強調したいのは、Health という言葉が入っている点である。疾病だけでなく、健康状態にも胎児期、乳幼児期の成育環境が影響を与えているのである。それも出生後の一時的だけのものでなく、後の人生の成人期という長期にかけて影響するという事実である。言い換えると、胎児プログラミング (胎内における遺伝子発現の可塑性) の方が、生後の長い人生にて受けるいろいろな修飾よりも強い影響の素地となるということである。

表 1 低出生体重児の肥満の例

氏名	性別	年齢 (y)	身長 (cm), 体重 (kg), 肥満度 (%), 腹囲身長比	腹囲 (cm)	出生体重 (g), 在胎 (週数)	母体, 妊娠合併症	肥満発症時期	その他
T.K	F	9	132, 51.4, 74.5, 0.77	102	2,330 (41w)	妊娠高血圧症候群, 胎盤機能不全	5y	生活習慣・良, 治療抵抗性, SFD
T.N	M	12	148, 44.8, 10.7, 0.70	103	1,024 (25w)	膠原病, 妊娠高血圧症候群, 抗リン脂質抗体	小学5年 11y	腹部肥満
K.S	M	12	151.5, 54.6, 27, 0.67	101	2,335 (41w)	特になし	小学4年 10y	生活習慣・良, 腹部肥満, LFD
R.S	F	16	133.5, 52.4, 34, 0.67	89	1,900 (41w)	本人, 多発奇形症候群	小学生から?	腹部肥満 catch-up が強烈

妊娠中の低栄養の影響, すなわち低出生体重児 (LBW) において, エピジェネティクス (DNA メチル化やヒストンタンパク質の修飾) の変化のメカニズムにより, 将来の健康障害として肥満・メタボリックシンドロームという代謝障害がもたらされ, 2 型糖尿病, 高血圧, 心血管病を若年期に発症するというものである。わが国の小児内分泌学会の報告でも, 2 型糖尿病の小児期発症例について, 出生時体重との関係からの検討において, 2,500g 未満の LBW が 11.3%, 4,000g 以上の過体重児が 9.7% を占める U 字型の発症頻度の高さを示している。また, LBW では, 過体重児よりも両親の糖尿病も少ないことが知られている。

ここで, LBW でエピジェネティクスの変化に関連してもたらされた小児肥満をどのようにして発見するかという臨床上的問題がある。表 1 は, 肥満外来を受診した中で, 偶然に, LBW と小児肥満が関連していた例をまとめたものである。ご覧のように, この LBW の小児肥満の特徴は, 十代までに肥満が出現し

ており, 腹部肥満が非常に目立ち, 脂肪肝も画像診断で早くから認められる。日常生活のチェックリストでは生活習慣は決して悪くないが, 本人や家族の努力にもかかわらず非常に治療抵抗性の傾向がみられ, 表には記載していないがインスリン抵抗性でもある。また, この中には, 詳細は省くが食中中枢のコントロールにも問題があるのではないかを感じさせる例も含まれている。ことに, IUGR で生まれ, 医原性に強力に catch-up (急速に体重増加の加速) された例では, 後に腹部肥満の強さに悩まされている例もみられる。このような例を生活習慣に起因する原発性肥満と同類として扱うことは, いたずらに本人の生活習慣を疑い, 自尊心を傷つけかねないので注意を要する。後でも述べるが, LBW でエピジェネティクスの変化による肥満の発見のための方法として, 出生体重のみではなく, 体組成を考慮すると, AFD (Appropriate for date) とは明確に異なる体脂肪成長速度曲線, その減速機構のメカニズムの違いによる等で, 発見の参考になるのではないかと考える。

Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study

Eriksson JG, Barker DJ, et al. *BMJ*. 1999; 318: 427-43

小児期のキャッチアップと冠動脈疾患死亡の縦断的調査

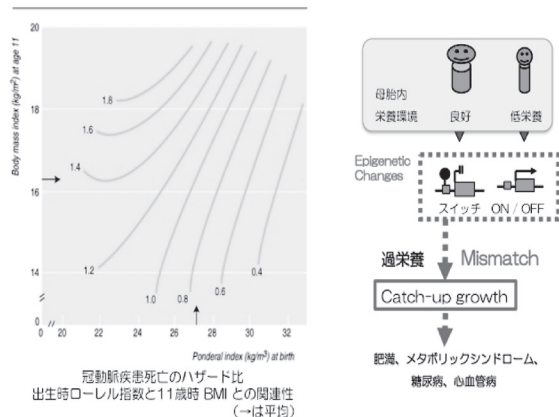


図 1 小児期のキャッチアップと冠動脈疾患死亡の縦断的調査

Changes of Fat cell size and volume during neonate to children

出生後, 皮下脂肪が急速に発達する。このとき, 脂肪細胞数は増加せず, 脂肪細胞の大きさが急速に増加する。

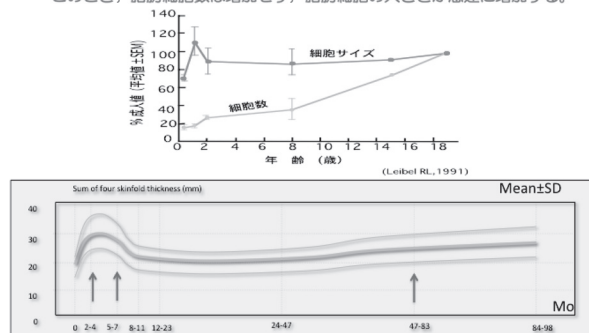


図 2 新生児期～思春期までの脂肪細胞の数と容積の経過について

Ⅲ. 体脂肪蓄積と Catch-up について (第二ステージ)

われわれが臨床的によく経験する LBW や IUGR と catch-up の関係がエビジェネティクスの変化の例であることについて述べる。この catch-up が胎児プログラミングの良い例であることを Barker は20世紀末に既に報告している¹⁾。子宮内低栄養だけではなく、生まれたあとの生活環境が大切、この両者のミスマッチな関係の存在が重要である。発展途上国では飢餓の母親から子どもが生まれるが、子どもも飢餓にさらされ、糖尿病や、メタボリックシンドロームは増えない。このことから、生まれたあとの栄養環境に注目した。

Barker らによる冠動脈性心疾患による死亡率のハザード比の検討 (図1左図) で、横軸に出生時の pondera index と、縦軸に11歳児の BMI の両方で見ると、pondera index の低い低出生体重児は11歳時に BMI が大きい肥満であり、冠動脈疾患死亡のハザード比の割合が有意に高くなることがわかる。

図2に正常なヒトの体脂肪組織の発達、体脂肪のサイズと脂肪細胞数の経過および皮下脂肪厚の蓄積の経過をまとめて示した。上図は、縦軸は、成人の脂肪細胞の数やサイズを100とした場合、横軸は年齢であり、どのような経年的な変化があるかを示している。乳児期に、脂肪細胞の大きさが急激に増加し、この短い期間に、一時的に成人以上に達する。

同じように皮脂厚の合計 (上腕三等筋部, 二頭筋部, 肩甲骨下部, 長骨上稜部の4ヶ所の皮脂厚の総和) から、脂肪組織の発達の経緯を調べた研究である (図2下図)。特に注目してほしいのは、生後6か月までの間の体脂肪の変化である。生後1か月, 2か月と急激な体脂肪の増加ののち、生後4~6か月でそのピーク

を迎え、しかしその後は急速に体脂肪の蓄積は減速していく。その後、5~7歳ぐらいになると再び体脂肪は増加に転じる。すなわち、正常児では、5~7歳の時にみられる adiposity rebound に近い状況がよく示されている。

ここで、乳幼児期早期にみられる成長速度曲線の減速機構について触れてみたい。図3は、正常児において身長と体重の成長速度の減少機構が存在するが、生後1年の間に身長が25cm, 体重が6 kg 増加する。男女のこのパターンは同じである。よく乳児肥満は、歩き出す頃には体重増加は止まり、肥満とはならないと言われるが、このメカニズムに体重の減少速度機構の変化が関連する体質的な問題が指摘される²⁾。図4に、生後1年以内の AFD (Appropriate for date) と LFD (Light for date) との体重と皮脂厚総和の成長速度曲線を比較して示した。対象は、在胎32~41週の AFD 児45名, 同じく在胎32~40週の LFD 児18名の、成長速度パターンを示したものである。上段が体重の増加速度、下段が皮下脂肪の蓄積速度を示したものである。まず、上段を見ていただくと、AFD と LFD では、1か月までの体重増加に大きな違いがあることがわかる。LFD 児では生後1か月以降に体重増加速度が急速に上昇する。次に、下段を見ていただくと、AFD は、皮下脂肪は、生後3か月までは急速に蓄積されるが、3~6か月にかけてピークを迎え、その後、皮下脂肪蓄積の速度は減少していく。これに対して、LFD では、体重増加速度の場合と違って、出生直後すなわち、生後1か月になる以前から皮下脂肪を急速に蓄積することがわかる。この評価方法からも、LFD 児では、生後1か月までの成長が AFD 児とは大きく異なることが理解される。このような LFD 児の catch-up のメ

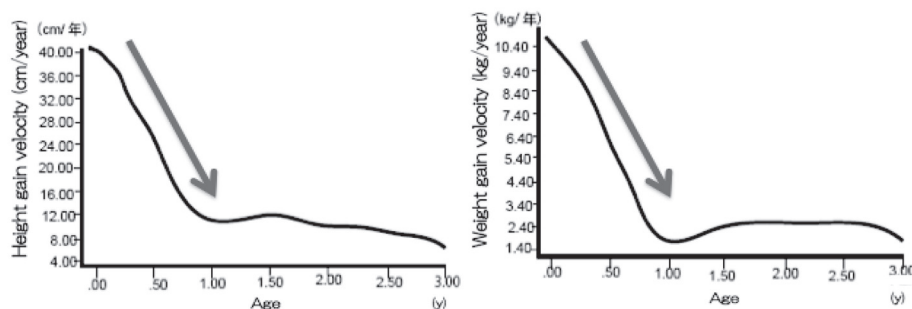


図3 乳児の成長速度曲線パターン (男児: 0~3歳まで)

Height and weight gain velocities decline linearly during first year of life.

正常児にみられる、身長と体重の成長速度の減少機構が存在するが、生後1年の間に身長が25cm, 体重が6 kg 増加する。男女のこのパターンは同じ。

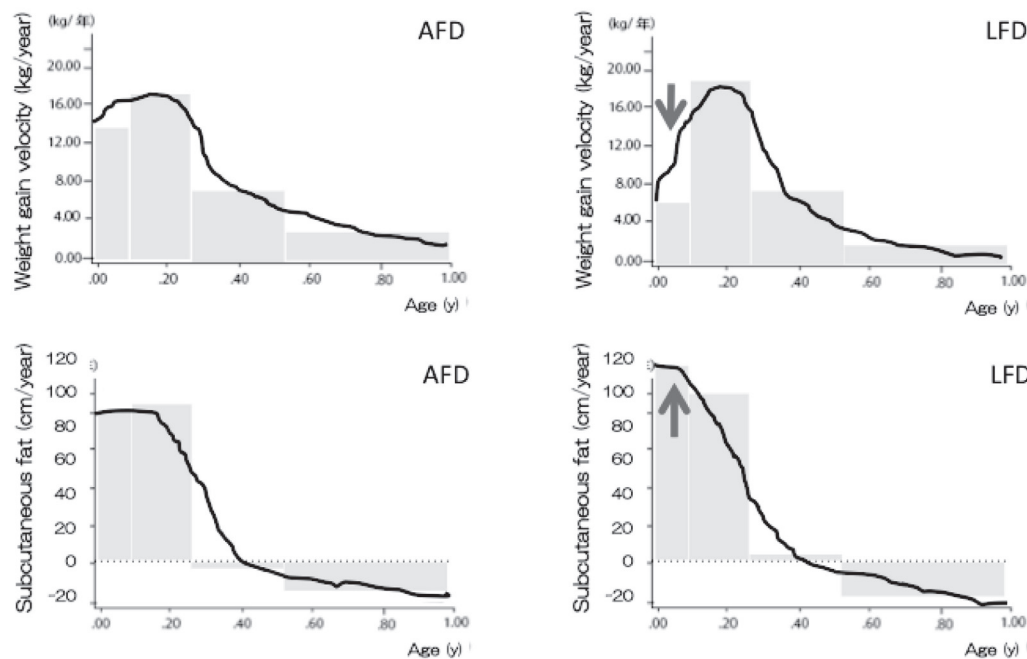


図 4 LFD 児の成長速度曲線の特徴

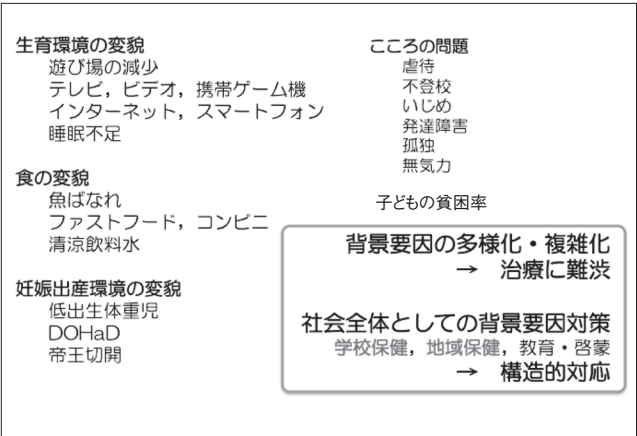


図 5 子どもの生活習慣病の背景要因

カニズムはどのようなになっているのでしょうか。生後早期に体重を増やすために過剰な栄養を与えられた特にSFD児で、10歳頃になると、強烈な腹部肥満の児に遭遇することがある。これは、1つには内因性脂肪産生（de novo lipogenesis）が亢進しているからではないかと考えられる。

Thomasらは、肝細胞内脂肪蓄積が早産児で亢進していることをNMRにて証明し³⁾、さらにこれらの早産児の成人期には異所性に筋肉内脂肪蓄積が生じ、これらが心疾患のリスクファクターと関連することも述べている⁴⁾。

IV. 肥満合併症への進展 / 小児肥満症・メタボリックシンドローム（第三ステージ）

従来から小児生活習慣病予防として実施されている内容であるが、近年における進歩としては、内臓脂肪から分泌されるアディポサイトカインの研究が進み、2型糖尿病、インスリン抵抗性や動脈硬化のメカニズムが明らかにされてきた。また、最近では、日本肥満学会における小児肥満症検討委員会から「小児肥満症ガイドラインの改訂2014<概要>」が報告されているのでご参照いただきたい⁵⁾。子どもの生活習慣病の背景要因を図5に示した。このように、子どもの成育環境の変化は多様化してきており、肥満や生活習慣病の介入も、複雑になり難しくなりつつある。

表 2 NCD は健康長寿が目的、先制医療と従来の予防概念の比較

従来の予防概念	先制医療
一次 発症前予防	レベル 1 発症前診断、 発症前治療
二次 早期診断、早期治療による進行の予防	レベル 2 重篤な合併症の発症前診断・発症前介入
三次 重篤な合併症の防止	
集団的予防	個別的（特異的）介入
生活習慣が主体的、遺伝的内容不明確	DOHaD の展開：受精後エピジェネティック変化と出生後環境ミスマッチ、ヒトゲノム全解析後15年の成果

小児肥満の疫学としては、その発生の段階は、今や妊娠前の母体状況、妊娠期、出生後早期修飾、小児～思春期、そして成人期へと連鎖している⁶⁾。この大きな連鎖の形成の背景には、エピジェネティクスの変化が関係しており、また社会の成育環境の多様化も影響が大きいことがわかる。WHO や国連が提唱する非感染性疾患の死亡率低下を目指す non-communicable disease (NCD) の概念は、エピジェネティクスの変化がもたらす LBW の多臓器の調節異常が組み込まれており、人生後年における疾病発生の素地をなしている。NCD は、生活習慣病よりも幅広くかつ、よりエピゲノムの概念を取り入れたサイエンティフィックな内容である。集団的な漠然とした対象よりも、より個別的（特異的）な介入を先制医療として取り組むことを目指しており、これからの NCD 死亡率抑制のための本質的な医学や医療技術、検査技術の進歩が必須となっており、これからのめざましい展開が期待される領域なのである（表2）。

V. おわりに

わが国でも小児肥満は、社会経済状態のよくない階層に多い傾向が目立ってきている⁷⁾。経済格差と子どもの貧困率の増加は、子どもの成長のいろいろな面で影響が出ているが、高度肥満小児の増加にも関与していることは、日々肥満小児の診療を行っている者として実感させられる。できあがった思春期の高度肥満はもはや有効な手だてが現在のところ見当たらない。しかし、われわれ小児科医は、子どもの成育環境をできるだけ良くする努力を、多職種や行政と一緒に進め、思春期以前までに予防、改善できるようにしたいもの

である。また、一方、NCD やエピゲノムの研究の進歩から、このような高度肥満に対して有効に介入できる手だても夢ではなく、今後に期待したい。

文 献

- 1) Eriksson JG, Barker DJ, et al. BMJ. Catch-up growth in childhood and death from Coronary heart disease : longitudinal study 1999 ; 318 : 427-431.
- 2) Sugiura R, Okada T, Murata M. Prognosis of infantile obesity : Is infantile obesity “benign” childhood obesity? *Pediatr Int* 2011 ; 53 (5) : 643-648.
- 3) Thomas EL, et al. Neonatal intrahepatocellular lipid. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008 Sep ; 93 (5) : F382-383.
- 4) Thomas EL, et al. Aberrant adiposity and ectopic lipid deposition characterize the adult phenotype of the preterm infant. *Pediatr Res* 2011 Nov ; 70 (5) : 507-512.
- 5) 小児肥満症ガイドライン＜概要＞. 肥満研究 vol20 no2 : i-xxvi.
- 6) M Desai, et al. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *International Journal of Obesity* 2015 ; 39 : 633-641.
- 7) Yuko Kachi, et al. Socioeconomic Status and Overweight : A Population-Based Cross-Sectional Study of Japanese Children and Adolescents. *J Epidemiol* 2015 ; 25 (7) : 463-469.