

小児科診療 UP-to-DATE

2013年12月4日放送

出生体重と子どもの生活習慣病

東京女子医科大学東医療センター 小児科
教授 杉原 茂孝

生活習慣病は、2型糖尿病・脂質異常症・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。

小児においても肥満は、脂肪肝、高血圧、2型糖尿病の他、睡眠時無呼吸、多嚢胞性卵巣、巣状糸球体硬化症、思春期早発、など様々な疾患のリスクを上げる重要な因子です。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。

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報告されています。

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た報告では、出生体重が低いほど耐糖能異常や2型糖尿病の頻度が増大していました。

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。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。

日本人の成人2型糖尿病でも、低出生体重が糖尿病の発症に関連していること示されています。

低出生体重に加え、小児期の肥満の出現が、後の生活習慣病発症リスクを上げることも報告されています。

Barkerらは、1934年～1944年生まれの8760人のフィンランド人で冠動脈疾患を発症した

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

August GP, Caprio S, Fenoy L, et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline based on expert opinion. J Clin Endocr Metab 93:4576-4599, 2008.

低出生体重と生活習慣病に関する疫学研究

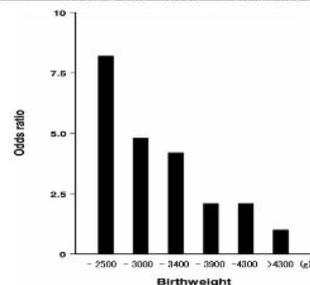


図1. Halesらは、Hertfordshire で出生した370人の64歳男性を対象として、出生体重別の耐糖能異常、あるいは2型糖尿病発症のオッズ比を調べた。出生体重が低いほど耐糖能異常や2型糖尿病発症リスクが増大していた。
Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. BMJ 300: 1019-22, 1991.

で 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歳から11歳までの小児期のBMI増加が有意な因子でした。

胎内環境の影響のメカニズムとして、儉約表現型仮説 Thrifty Phenotype Hypothesis が提唱されています。母体の感染、低栄養、胎盤機能不全、喫煙、アルコール摂取などのストレス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膵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。そして出生後に栄養が過剰になると、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。

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、近年 Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) という概念が発達してきました。

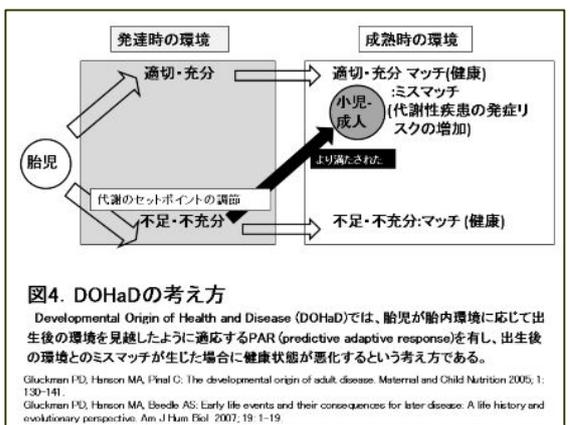
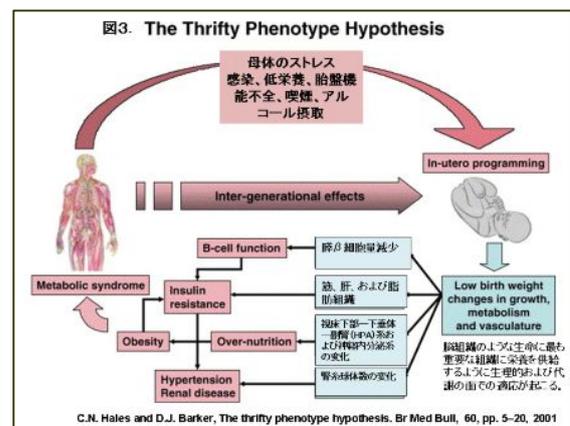
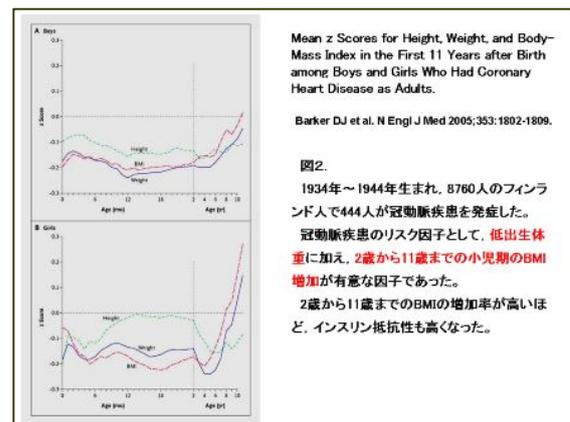
DOHaD では、胎児が胎内環境に応じて出生後の環境を見越したように適応する PAR (predictive adaptive response) を有し、出生後の環境とのミスマッチが生じた場合に健康状態が悪化すると考えます。

次に、妊娠中の母体の糖尿病や高血糖の影響について述べます。

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様々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。つまり、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といえます。

また、ピマインディアン以外の、白人とアフリカ系アメリカ人での The SEARCH Case-Control Study 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%)がコントロールよりも有意に高値でした。



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代-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、いわゆるU字型を呈しました。

日本小児内分泌学会が、2003年に全国調査を行いました。日本人小児期発症2型糖尿病患者では、2500g未満の低出生体重児の頻度は、11.3%であり、4000g以上の高出生体重児は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3000-3500g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、コントロールに比べ、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。

さらに、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。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。

小児のメタボリックシンドロームの頻度についても、Boneyらは、出生体重がAGA (appropriate for gestational age), LGA (large for gestational age) の児について検討し、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を示しています。

私どもの肥満外来受診者での検討でも、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、2500g未満と3500g以上の頻度が高い結果となり、分布に有意な違いがみられました。

胎児期の母体糖尿病や高血糖の影響について、以下のようなメカニズムが考えられています。

1番目、ブドウ糖は胎盤を通過して母体から胎児へ移行しますので、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が想定されます。後期には高血糖の影響で脳細胞、膵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ずると考えられます。

妊娠中の母体の糖尿病や高血糖の影響

ピマインディアンの母親が糖尿病になる前と後で生まれた同胞の比較：母親が糖尿病発症後に生まれた児の方が、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かった**（オッズ比3.7、 $p=0.02$ ）。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る。

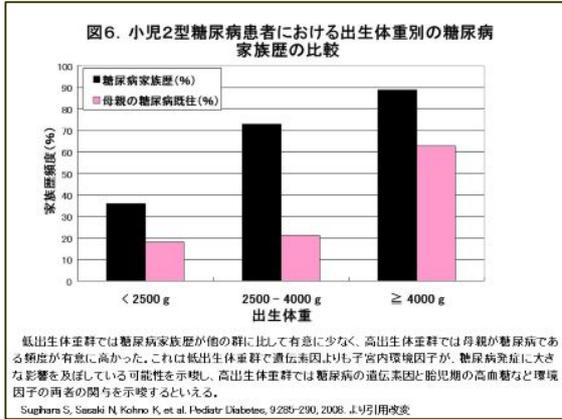
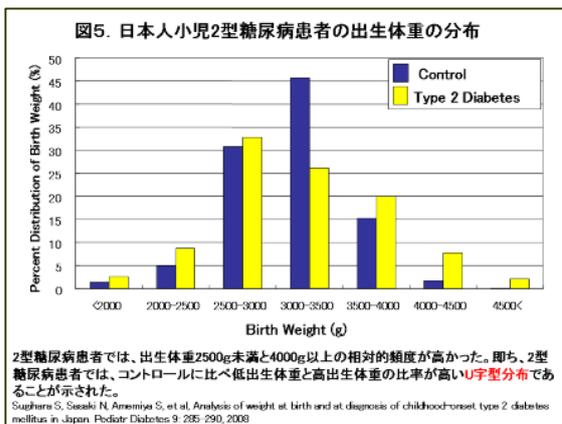
Dabelea D, et al. Diabetes 49: 2208-2211, 2000

表2. The SEARCH Case-Control Study:
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人のコントロールと比較した。

	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:	6.3%	27.4%

($P<0.0001$)

Dabelea D, et al. Diabetes care 31: 1422-1426, 2008



2番目、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番目、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。どのように食欲制御機構が影響を受け、食欲亢進や肥満につながるのかは、今後の研究課題です。

4番目、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。

表3. 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

- 1) 母体の高血糖があると胎児も高血糖となる。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が想定される。後期には高血糖の影響で脳細胞、膵β細胞、脂肪細胞、筋細胞、腎糸球体発生などに変化が起きる。
- 2) 胎児期・新生児期に高インスリン血症となる。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る。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。
- 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る。
- 4) 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る。

Simeoni U, Barker DJ. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 14: 119-124, 2009

わが国における2500g未満低出生体重児の出生頻度の推移をみますと、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。

一方、3500g以上の高出生体重児の頻度の推移をみますと、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。

最後に、ライフサイクルからみた小児生活習慣病の予防について考えたいと思います。

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、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。

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。

乳幼児期からの予防としては、1歳6ヵ月児健診や3歳時健診が重要になります。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ります。母子手帳を利用することが重要と思われます。

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予防健診、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。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ります。

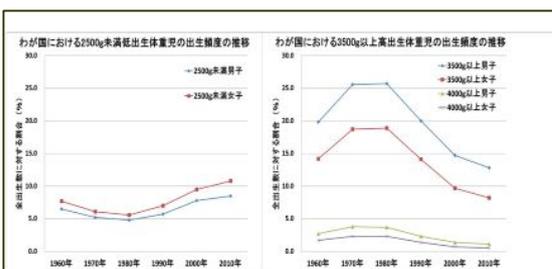


図7. 現状では、低出生体重児(2500g未満)、高出生体重児(3500g以上)ともに全体の約10%を占めている。

厚生労働省大臣官邸統計情報部「人口動態統計」より引用改変

表4. 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ヵ月児健診, 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

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。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>