

乳幼児期の体格と成人後の肥満度・血圧・循環器疾患

(分担研究：健康的なライフスタイルの確立に関する研究)

鏡森定信、三浦克之*、中川秀昭*

1. 小児期の体格と成人後の肥満度

成人における肥満は循環器疾患をはじめとする多くの慢性疾患（生活習慣病）の危険因子として重要であり、近年ではこれらの疾患の予防の観点から小児期の肥満も問題とされてきている。

小児の肥満に関しては1975年にCourtらが第1回国際肥満学会において「良性肥満」と「悪性肥満」という概念を提唱した¹⁾。これは2歳以上で発現した肥満が成人時の肥満に結びつく悪性肥満だとしているものであるが、実際に大規模な集団の長期の追跡によりこれを証明したデータは国際的に見ても少ない。欧米においては20年、40年といった長期の疫学研究がいくつかあり、幼児期あるいは思春期の肥満が成人時の肥満に結びつきやすいという結果が示されている^{2, 3)}。しかしわが国では大規模な人口集団を成人に至るまで追跡してこれを確認した研究はほとんどなかった。

今回われわれは日本人の大規模な集団の体格を20年間にわたり追跡したデータを得たので以下に紹介する。

2. 出生後20年間の追跡研究（石川研究）

わが国では昭和40年母子保健法公布後乳幼児検診が本格化し、乳幼児期の体格等に関するデータが存在する。しかし検診受診者の成人に至るまでの長期追跡には多大な困難があるためほとんど行われていない。石川県においても昭和40年代から乳幼児検診が実施されているが、一方で石川県では20歳成人を対象とした成年健康調査が独自に行われていた。昭和60年以降にこれを受診した新成人のデータとのレコード・リンケージ（記録照合）を行うことにより、わが国でも大変貴重な出生後20年間の追跡データベースを作成することができた。

石川県某保健所管内にて乳幼児検診を受診した昭和40-49年生まれの13,426人（男6,845人、女6,581人）のデータと、同保健所管内でやはり昭和40-49年生まれの20歳男女を対象として行われた成年健康調査を受診した8,741人（男4,182人、女4,559人）のデータにつき、生年月日および姓名を用いてレコード・リンケージを行った。その結果、4,997人（男2,381人、女2,616人）において20年間の追跡データが得られた。

3. 石川研究における肥満度追跡結果

男女別に出生時体重および3ヶ月時、12ヶ月時、3歳時のカウプ指数について20パーセントイルずつの五分位に区分し、各五分位における20歳時の肥満度（body mass index (BMI)を用いた）の平均値を一元配置分散分析（多重比較はScheffe法）にて比較した。出生時体重および各年齢のカウプ指数の五分位における成人時肥満度の平均値±標準誤差を、男女別に図1と図2に示す。

出生時体重は成人時BMIとあまり関連しなかったが、3ヶ月時カウプ指数ではすでに有意な関連が見られた。第1五分位と第5五分位の成人時BMIの差は年齢が上がるほど大きくなり、3ヶ月時に男で1.4 kg/m²、女で1.8 kg/m²であったのに対し、3歳時では男で2.6 kg/m²、女で2.9 kg/m²まで差が開いている。成人時BMIが25 kg/m²以上となった者の割合は、3歳時第1五分位（カウプ指数：男15.1未満、女14.8未満）で男4.2%、女1.4%であるのに対し、3歳時第5五分位（カウプ指数：男16.9以上、女16.7以上）では男16.4%、女13.9%と約4-10倍多かった。

以上の結果から、わが国においても3歳の時点での肥満度が成人時の肥満度と強い関連を示すことが明らかとなった。しかし一方で生後3ヶ月や1歳の時点の肥満度もすでに成人時の肥満度と有意な関連があった。

4. 出生時体重と成人後高血圧に関する最近の知見

出生前後における発育状態が成人後の循環器疾患発症に関連するという仮説が、1987年以降英国のBarkerらによって提唱され、現在多くの議論が繰り広げられている。この仮説は、母胎内および乳児期の悪い栄養状態が成人後の血圧やフィブリノーゲンの上昇、糖尿病の発症をプログラムし、虚血性心疾患の発症へ導くというものであり、すでにBarkerらを中心として多数の論文が発表され、著書 "Mothers, Babies, and Disease in Later Life" にもまとめられている4)。Barkerらはこの仮説を fetal origins hypothesis（胎児期起源仮説）と名付けている。

出生時体重・出生児サイズと虚血性心疾患との負の関連が報告されて以後、各種循環器危険因子との関連を検討した疫学研究が多くなされているが、中でも血圧との関連を報告したものが最も多い。1996年にLawらは、出生時体重と各年代の血圧との関連を検討した研究を集めて体系的にreviewしている5)。その中で、それまでに報告された34の研究における小児期から老年期までの計約66000人のデータを再検討し、以下のような結論を示している。出生時体重と血圧値との負の関連（血圧測定時点の肥満度、体重などを補正したものは、3歳以降ですでに認められ、年齢が上がるにしたがって血圧値の差は大きくなる。関連は特に収縮期血圧で認められ、出生時体重1 kgの上昇による収縮期血圧平均値の低下は、小児期で約2-3

mmHg、30歳代から70歳代までで約2-6 mmHgである(図3)。従来の疫学データの多くは英国でなされたもので、研究の規模も比較的小さいものであったが、最近米国において大規模な研究が行われた。CurhanらはNurses' Health Studyに参加した白人成人女性約16万人について出生時体重と高血圧有病率との関連を検討し、U字型の関連を報告している6)。

Curhanらはさらに、Health Professional Follow-up Studyで追跡されている成人男性約2万人について検討し、出生時体重が低いほど高血圧罹患率が高くなることを報告している7)。

わが国においては、出生時体重と成人後の血圧との関連を検討した疫学データはなかったが、われわれは石川研究において初めてこれを検討した。

5. 石川研究における出生時体重と成人時血圧

上記の石川県における出生以後20年間の追跡データベースを用い、男女別に出生時体重について20パーセンタイルずつの五分位にカテゴリ分けし、五分位間での血圧の平均値を比較した。この際、20歳時の肥満度を補正した平均値を共分散分析(ANCOVA)を用いて算出、比較した。

男女別に出生時体重についての五分位を作成したところ、出生時体重最低の第1五分位には男で2810g未満、女で2800g未満が設定された。出生時体重の高い分位ほど20歳時の肥満度は高かった。男における20歳時の収縮期血圧の肥満度補正平均値は、出生時体重が高いほど低

下する直線的な関連を示し、出生時体重最低の第1五分位の125.4 mmHgに対し最高の第5五分位では123.0 mmHgと有意に低値であった($p=0.001$) (図4)。男の拡張期血圧の肥満度補正平均値は第1五分位で最も高い値を示したが、有意差はなかった。女の収縮期血圧の肥満度補正平均値は第1五分位で最も高く(114.3 mmHg)、第4五分位(113.0 mmHg)との間に有意差があった($p=0.033$) (図5)。女の拡張期血圧と出生時体重の間には関連を認めなかった。

出生時体重と成人後血圧との関連が収縮期血圧で特に強く認められたことは従来の欧米での研究結果と一致するところである。また、出生時体重1 kgあたりの収縮期血圧の変化は約2 mmHgであり、これも欧米の研究データとほぼ同等であった。

6. 出生時低体重と高血圧との関連のメカニズム

①母体の低栄養、低蛋白食

血圧との関連が出生時低体重のみならず、出生時のやせや低身長との間でも認められることから、母体の妊娠期間内のいずれの時期でも胎児の発育状態が出生後の血圧に影響すると考えられている。動物実験では、雌ラットの妊娠中に蛋白質の量を変えた餌を与えたところ低蛋白食のラットから生まれたラットは成熟後明らかに高い血圧を示している8)。ヒトにおいても、妊娠期の蛋白質と炭水化物の摂取量は胎盤サイズおよびその子の中年期の血圧と関連すること

が報告されている 9)。

Barker らは妊娠期間のどの時期に低栄養状態があったかにより、出生後成人に至るまでの生体の変化に違いがあることを指摘している。妊娠期間の各時期における低栄養は、出生時の体重のみならずプロポーションや1歳時の体重に変化を生じせしめ、それぞれ異なったメカニズムにより血圧上昇など生体の変化を引き起こすとしている 4, 10)。母体の低栄養が児の血圧上昇の引き金となるメカニズムには、

trophin や mitogen の活性の上昇があり、これが血管壁の変化やその後の血圧上昇に結びつくという考えがある。指摘されている trophin には、成長ホルモン、インスリン、insulin-like growth factor-1 (IGF-1)、コルチゾール、カテコラミン、アンギオテンシンIIがある 11)。

② Nephron number hypothesis (ネフロン数仮説)

正常な人の総ネフロン数は60万が平均的とされており、この数は出生時に決定され以後は増加しないといわれているが、胎児期の発育障害による低出生体重により最大20%のネフロン数の減少が引き起こされることが示されている 12)。以上のような知見から Brenner らは、出生時低体重は出生時のネフロン数の減少を引き起こし、ナトリウム貯留、糸球体硬化を通して血圧上昇を導くとしている 13)。

③ Thrifty phenotype hypothesis (飢餓表現型仮説)

近年、出生時低体重がインスリン非依存性糖尿病の発症リスクを高めることが確認され、母胎内での低栄養が出生後の糖尿病発症に結びつくとする thrifty phenotype hypothesis (飢餓表現

型仮説)が提唱されている 14)。さらに出生時低体重は syndrome X (インスリン抵抗性症候群)発症率を上げるとする疫学研究もあり 15)、血圧上昇のメカニズムの一つと推察される。

出生時低体重とその後の血圧上昇のメカニズムに関する諸説をまとめると図6のようになる。

7. まとめ

肥満度に関しては、年齢が進むにつれて成人時の肥満度との関連が強くなるのが石川研究でも認められ、2歳以降の肥満を悪性肥満とする考えはある程度支持できる。また、石川研究での3歳までのデータから推測すると、3歳以降の肥満度と成人時肥満度との関連はさらに強まることも予想される。石川研究では2歳未満でも関連が認められたが、単純に日常の小児肥満への指導をさらに若年化させるのには慎重であるべきであろう。成人後の肥満に結びつくような好ましくない生活習慣がどのくらいの年齢で身につけゆくのか、小児肥満指導に適切な時期を決定すると考える。出生時低体重を循環器疾患のリスクとする仮説が登場した現在、乳幼児期の肥満のとらえ方はより複雑になってきたといえよう。

一方、胎児期起源仮説は本態性高血圧の成因と予防の分野において新たな視点を提供した。母体内の発育障害は発展途上国をはじめ世界的に存在する問題点である。わが国においても戦後上昇傾向であった平均出生時体重は昭和50

年代以降低下傾向にあり、この背景には出産年齢の高年齢化、低体重児の死産率の低下などのほか、ダイエット等による母親の栄養状態の悪化があることが推察される。本態性高血圧に対する第一次予防の最も初期の対策として、妊婦の良好な栄養状態を通しての胎児の栄養改善が重要となってくるであろう。

文献

- 1) Court, J.M. and Dunlop, M.: Obese from infancy: A clinical entity. In: Recent Advances in Obesity Research: Proc. 1st International Congress on Obesity, Newman Publishing Ltd., London, 1975.
- 2) Garn, S.M. and LaVelle, M.: Two-decade follow-up of fatness in early childhood. *Am. J. Dis. Children.* 139:181-185, 1985.
- 3) Mossberg, H.O.: 40-year follow-up of overweight children. *Lancet.* ii:491-493, 1989.
- 4) Barker, D.J.P.: Mothers, babies and disease in later life. BMJ Publishing Group, London, 1994.
- 5) Law, C.M., Shiell, A.W.: Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systemic review of the literature. *J Hypertens* 14:935-941, 1996.
- 6) Curhan, G.C., Chertow, G.M., Willet, W.C., et al.: Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation* 94:1310-1315, 1996.
- 7) Curhan, G.C., Willet, W.C., Rimm, E.B., et al.: Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation* 94:3246-3250, 1996.
- 8) Langley, S.C., Jackson, A.A.: Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin Sci* 86:217-222, 1994.
- 9) Campbell, D.M., Hall, M.H., Barker, D.J.P., et al.: Diet in pregnancy and the offspring's blood pressure 40 years later. *Br J Obst Gynaecol* 103:273-280, 1996.
- 10) Barker, D.J.P.: Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 311:171-174, 1995.
- 11) Lever, A., Harrap, S.: Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood. *J Hypertens* 10:101-120, 1992.
- 12) Brenner, B.M., Garcia, D.L., Anderson, S.: Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1:335-347, 1988.
- 13) Mackenzie, H.S., Brenner, B.M.: Fewer nephrons at birth: a missing link in the etiology of essential hypertension? *Am J Kid Dis* 26:91-98, 1995.
- 14) Hales, C.N., Barker, D.J.P.: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35:595-601, 1992.
- 15) Barker, D.J.P., Hales, C.N., Fall, C.H.D., et al.: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36:62-67, 1993.

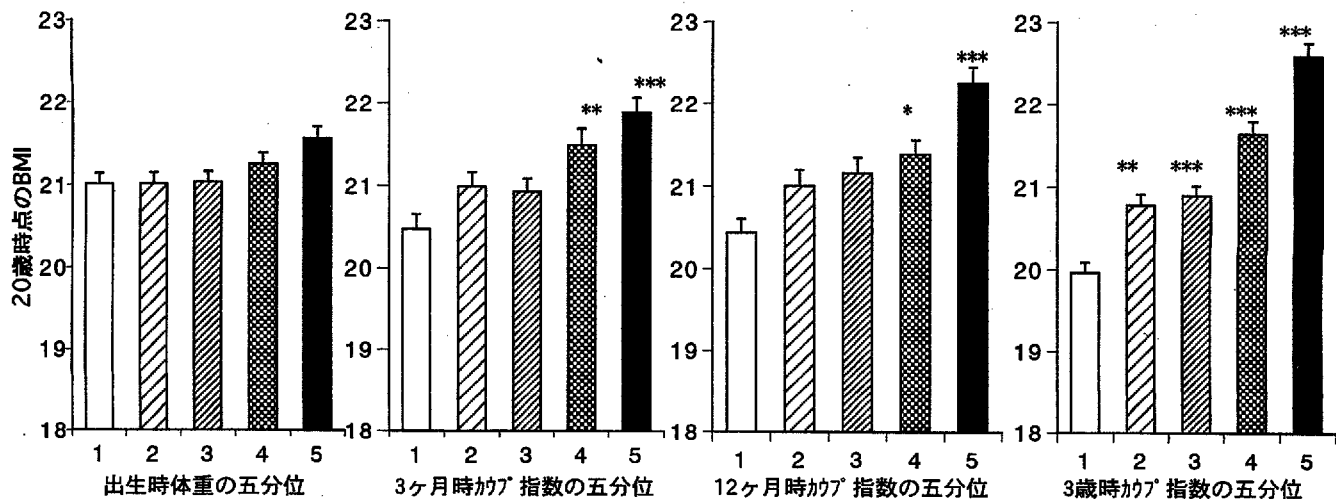


図1. 出生時体重および3ヶ月時、12ヶ月時、3歳時のカウプ指数の五分位における20歳時BMIの平均値 (男).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (第1五分位に対する有意差)

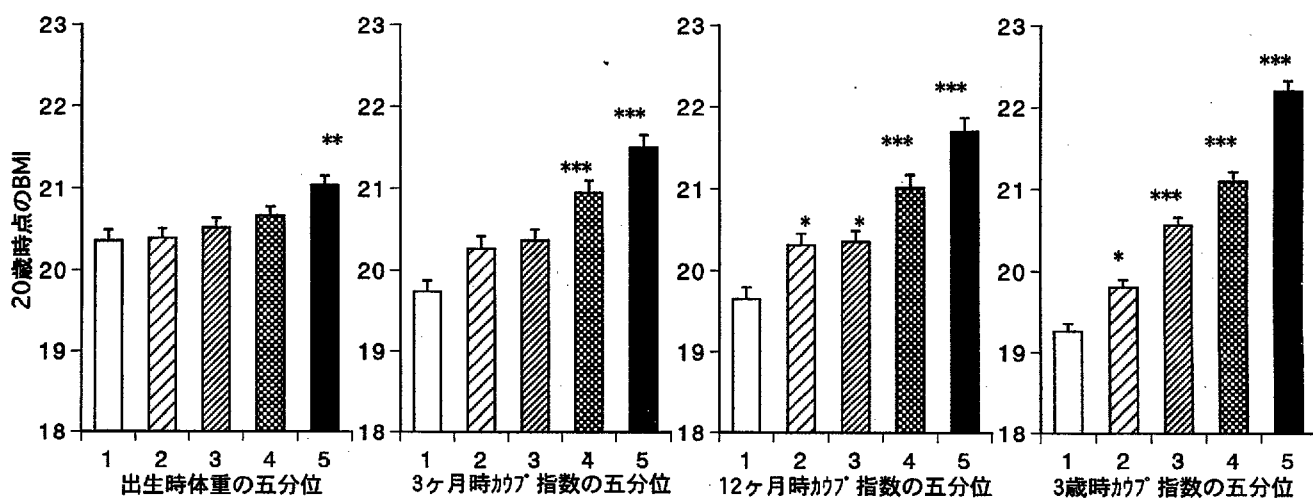


図2. 出生時体重および3ヶ月時、12ヶ月時、3歳時のカウプ指数の五分位における20歳時BMIの平均値 (女).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (第1五分位に対する有意差)

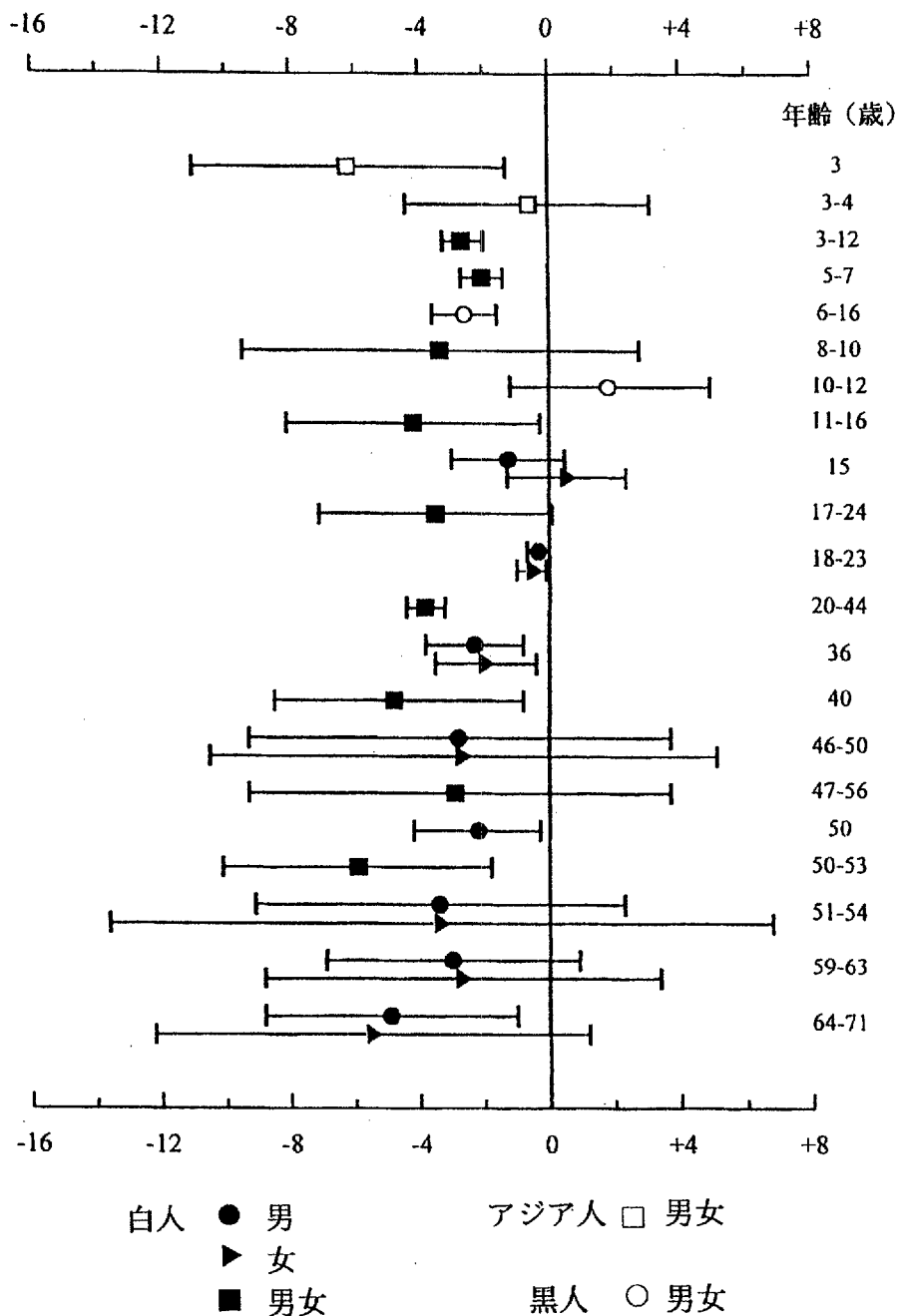


図3. 出生時体重1kgあたりの収縮期血圧(mmHg)の差(年齢、性、人種別の文献別結果) (Law: J Hypertens 14, 1996).

記号は、収縮期血圧を出生時体重と測定時点のサイズ(小児では体重、成人では肥満度(body mass index))で回帰したときの出生時体重についての回帰係数を示す。水平線は95%信頼区間を示す。

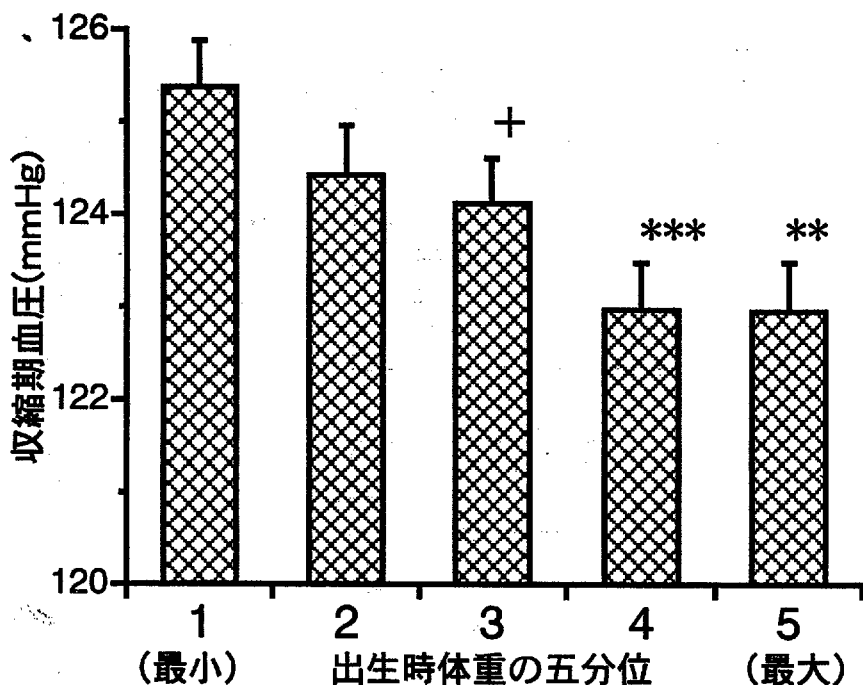


図4. 出生時体重の五分位における、20歳時収縮期血圧の肥満度補正平均値と標準誤差 (男)。
 + $p < 0.1$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (第1五分位に対して)

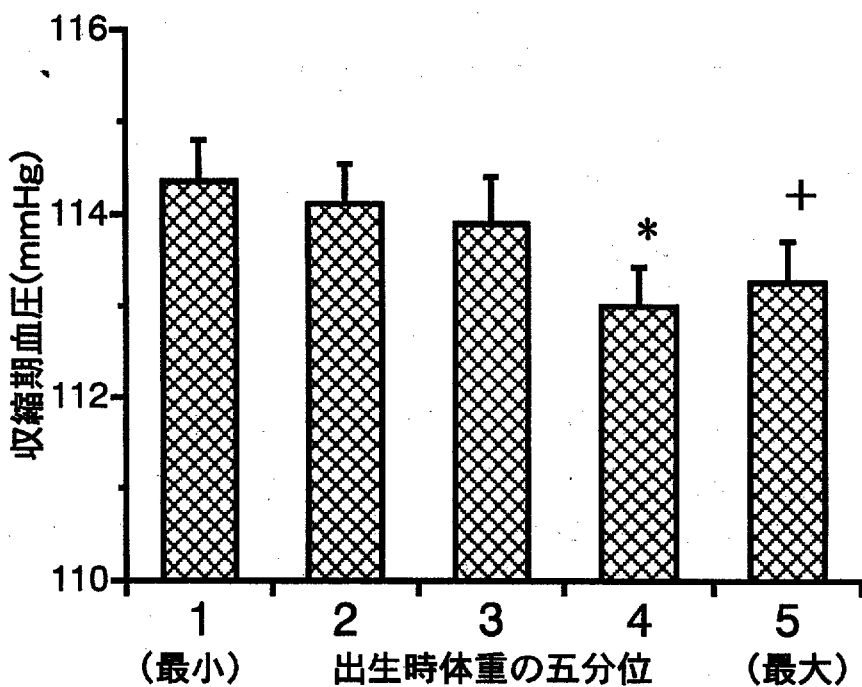


図5. 出生時体重の五分位における、20歳時収縮期血圧の肥満度補正平均値と標準誤差 (女)。
 + $p < 0.1$, * $p < 0.05$ (第1五分位に対して)

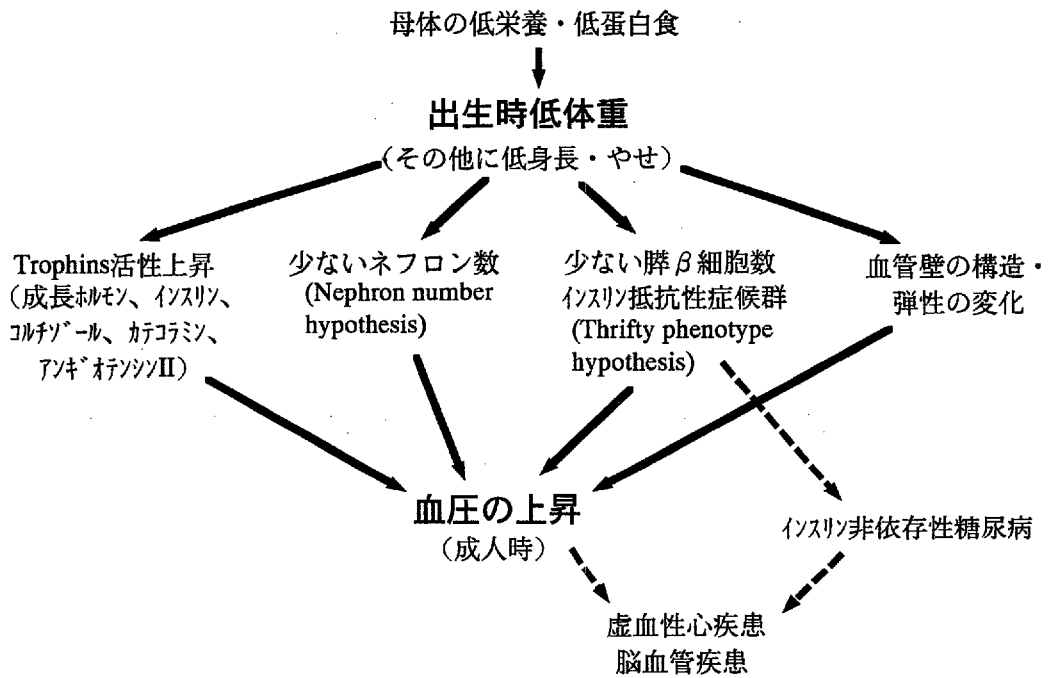


図6. 出生時低体重と成人後の血圧上昇との関連のメカニズムについての諸説(fetal origins hypothesis).



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



肥満度に関しては、年齢が進むにつれて成人時の肥満度との関連が強くなるのが石川研究でも認められ、2歳以降の肥満を悪性肥満とする考えはある程度支持できる。また、石川研究での3歳までのデータから推測すると、3歳以降の肥満度と成人時肥満度との関連はさらに強まることも予想される。石川研究では2歳未満でも関連が認められたが、単に日常の小児肥満への指導をさらに若年化させるのには慎重であるべきであろう。成人後の肥満に結びつくような好ましくない生活習慣がどのくらいの年齢で身につけゆくのが、小児肥満指導に適切な時期を決定すると考える。出生時低体重を循環器疾患のリスクとする仮説が登場した現在、乳幼児期の肥満のとらえ方はより複雑になってきたといえよう。

一方、胎児期起源仮説は本態性高血圧の成因と予防の分野において新たな視点を提供した。母体内の発育障害は発展途上国をはじめ全世界的に存在する問題点である。わが国においても戦後上昇傾向であった平均出生時体重は昭和50年代以降低下傾向にあり、この背景には出産年齢の高年齢化、低体重児の死産率の低下などのほか、ダイエット等による母親の栄養状態の悪化があることが推察される。本態性高血圧に対する第一次予防の最も初期の対策として、妊婦の良好な栄養状態を通しての胎児の栄養改善が重要となってくるであろう。