早産低出生体重児とnon-communicable diseases

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2016-03-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 板橋, 家頭夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2930

DOHaD 研究（ISSN 2187-2597）
2015 年 第 4 巻 第 1 号　13 頁

早産低出生体重児と non-communicable diseases

昭和大学医学部小児科学講座
板橋　家頭夫

はじめに

胎児プログラミング仮説やそれを基盤に発展した developmental origins of health and disease（DOHaD）仮説は、発達期の環境がその後の non-communicable diseases（NCDs）に関与することを示唆している。これらの仮説は、当初、おもに子宮内発育遅延（IUGR）を伴う正期産低出生体重児がその後 NCDs に発展するリスクが高いことに端を発しているが、「発達期の環境」という視点を考えれば、胎児環境や出生後の環境に問題がある早産低出生体重児について関心が集まるのは当然のことといえる。だが、人工肺サーファクタントをはじめとする現代の NICU の治療手技が導入されてから約 30 年しか経過しておらず、このような治療手技の恩恵を受けた早産低出生体重児と NCDs の直接的な関連性を証明するためには今後さらに年数を要する。そのため、同年齢の正期産正常出生体重児出身を対照として比較することで将来のリスクを推測するほかはない。これまで報告されている NCDs のリスクに関連したおもな報告をレビューする。

１．体構成

青年期に達した早産低出生体重児の体格や体構成を対照の正期産正常体重児出身の青年に比べると、①lean body mass が少ない、②BMI には差がない、③身長の SD スコアが低い、④全脂肪量に対する内臓脂肪の割合が高いなどが特徴として挙げられる。さらには、早産低出生体重児出身の 18～27 歳の青年を対象に magnetic resonance spectroscopy（MRS）および MRI を利用した脂肪分布の検討では、早産児出身の対象では血圧が高く、内臓脂肪は約 40%、肝臓内脂肪は 3～4 倍多く、脛骨周辺の筋肉内の脂肪沈着が多いという報告もある。このような傾向は、すでに出産予定日に認められるという。その他、極低出生体重児が成人期に達したときの骨密度や骨塩量は、正期産出身の場合に比べ劣るとされている。

２．血圧

極低出生体重児で出生すると正期産で出生した場合に比べて青年期の血圧が３～５ mmHg 程度高いという報告が多い。また、双胎を対象とした研究よると、高血圧のリスクは遺伝的な背景や家庭環境、成人期の BMI とは関係なく、より出生体重が小さかった場合に高いと報告されている。ポピュレーションレベルでみると 3～5mmHg の血圧の上昇は心血管系疾患による死亡を 25%、脳卒中による死亡を 32%増加させると推定されている。

３．腎臓

早産低出生体重児はネフロンの形成途中で出生となる。出生後の低栄養や腎毒性のある薬剤投与、血流の低下、急性腎不全などによってネフロンの増加が抑制されると、その後ネフロン数が少ない状態のままとなる。慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）へと進展する機序として hyperfiltration 理論（Brenner 理論）が注目されている。

極低出生体重児や超早産児などに限定されたメタアナリーシスではないが、低出生体重児が将来 CKD となるオッズ比は 1.73（95%信頼区間：1.44－2.88）と報告されている。

４．インスリン抵抗性

最近のメタアナリーシスによれば、早産低出生体重児は SGA の有無に関わらずその後イ

ンスリン抵抗性を有するが、年齢とともに早産の影響が減弱し、思春期や青年期では検討時の体構成（体脂肪）とより強く関連するという。しかしながら、極低出生体重児を対象としたヘルシンキスタディでは、年齢や性、日常の運動、糖尿病の家族歴、BMI、両親の教育レベルを調整しても、対照（163 名）に比べて極低出生体重児出身の青年（169 名）のインスリン抵抗性が高いことが報告されており、我々の検討でも同様の結果であった。

５．脂質

最近のメタアナリーシスでは、正期産出身の成人に比べて早産児出身の成人では LDL コレステロールが高値であると報告されている。

６．心血管系

動脈硬化の指標とされている flow-mediated arterial dilatation（FMAD）や intima-media thickness（IMT）に関する青年期の検討では、対照と差を認めていないというものから、明らかに差があるという報告まであり、見解は一致していない。我々の検討では、就学前の腹部大動脈の IMT を測定し、早産児出身の幼児では対照に比して IMT が厚かったことを報告しているが、この差異が小児期以後も持続するのかについては追跡研究が必要である。

出生体重 1850g 未満で出生した早産低出生体重児の成人期（20～39 歳）の心臓 MRI 検査では、正期産出身の対照と比較し心筋の容積が大きく、左右の心室径が短く、さらに収縮期および拡張期の心機能が劣っているとの報告がある。だが、早産が心機能に与える影響について検討した報告は少なく、どのような機序が関与しているのかを含めて今後の研究が待たれる。

７．早産低出生体重児の栄養とメタボリック症候群のリスク

1980 年代初頭に出生体重 1850g 未満で出生した早産低出生体重児に対する栄養が発達に及ぼす影響について無作為比較対照試験が行われ、生後 4 週間の栄養摂取量が多いほど精神運動発達が良好であることが報告されている。さらにこの研究の対象者について MRI による尾状核の容積を測定し、生後早期の栄養が長期にわたり発達予後に影響するという。一方、前述の比較対照試験の対象となった児の思春期における検討では、栄養摂取量が多く生後 2 週間の体重増加がよいほどインスリン抵抗性が高いことや、FMAD が低く血圧が高いことなどメタボリック症候群へと進展するリスクが高いことが報告されている。

おわりに

極低出生体重児は年齢を経るとともに NCDs へと進展するリスクが高いと考えられるが、個々の児についてのリスクの予知の手段も確立されていない。これらの点を明らかにしていくためには、長期にわたるフォローアップ体制の整備が欠かせない。また、極低出生体重児や超早産児出身の小児や成人は、physical activity が低いことが指摘されており、これはメタボリック症候群や生活習慣病の重要な悪化要因である。NCDs のリスクの予知が困難であったとしても、physical activity を高めるための支援は欠かせないと思われる。

略歴
1979 年　昭和大学医学部卒業
1988 年　葛飾赤十字産院小児科部長
1990 年　昭和大学医学部小児科学講座講師
1996 年　浦和市立（現さいたま市立）病院小児科科長
1999 年　埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センター新生児部門助教授
2002 年　昭和大学横浜市北部病院こどもセンター教授
2003 年　昭和大学医学部小児科学講座教授
2008 年　昭和大学病院副院長

おもな学会活動・社会活動
日本小児科学会代議員・新生児委員会委員長
日本母乳哺育学会理事長
日本周産期・新生児医学会副理事長
日本新生児成育医学会理事
新生児栄養フォーラム代表世話人
Breastfeeding Medicine 会員・Editorial Board
International Society for Developmental Origins of Health & Disease 会員
国際協力事業団短期専門家（エジプト・カイロ大学付属特殊小児病院）
東京都周産期医療協議会委員・新生児部会長
財団法人日本医療機能評価機構　産科医療補償制度再発防止委員会委員

主要研究領域
１）低出生体重児の栄養管理（静脈栄養・母乳強化パウダーの開発）
２）低出生体重児の発育
３）Developmental Origins of Health & Disease
４）在胎期間別出生時体格標準値の作成（H.22）
５）厚生労働科学研究費成育疾患等克服事業「HTLV-1 母子感染予防に関する研究：HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」主任研究者