メタボリック・シンドロームと胎児期・乳幼児期との関連

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: 宮本, 恵宏 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2944

DOHaD 研究（ISSN 2187-2597）
2015 年 第 4 巻 第 1 号　59 頁

メタボリック・シンドロームと胎児期・乳幼児期との関連

国立循環器病研究センター　予防医学・疫学情報部　宮本　恵宏

虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患は循環器疾患の主たるものである。その危険因子として肥満、脂質代謝異常、高血圧、糖代謝異常というリスク因子の成因には過食や運動不足という生活習慣のみならず遺伝素因の関与が示唆されている。欧米の疫学研究から、胎児期に低栄養にさらされた集団では、出生後の栄養状態とのミスマッチにより、成人後に高血圧や糖尿病を高率に発症することが明らかとなり、胎児期及び小児期の生活習慣が成人の生活習慣病の発症に重要であると考えられ“成人病胎児期発症説 Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD：ドーハッド)説” という概念が提唱されている。子宮内の発育が不良であると出生時体重が小さくなるが、出生時体重と心血管疾患やそのリスク因子との関連が報告されている。

Osmond と Barker らは、1911 年から 1930 年にイングランドのハートフォードシェアで生まれた女性 5585 名、男性 1041 名の出生時と 1 歳時の体重と心血管疾患での標準化死亡率との関係を調べた。その結果は、出生時の体重が小さいほど心血管死亡率は高くなるというものであった。[1)]　社会階級の影響で疾患リスクが上昇したのではないかとも考えられたが、社会階級と出生時体重との関連はみられなかった。

心血管障害の最も大きなリスク因子として高血圧がある。出生時体重と成人期の血圧については多くの報告があるが、Huxley らは 1996 年から 2000 年に報告された出生時体重と血圧に関する 45 の論文からその関係を検討した。その結果、出生時体重が 1kg 増えるごとに、血圧は約 2 mmHg 低くなった。彼らは出生時の頭周囲径が 1cm 大きくなると血圧は 0.5mmHg 低くなることも報告している。そして、出生後の成長が大きいほど血圧は高くなり、出生体重が小さく成長の大きい子供ほど成人期の血圧が高くなることを報告している。[2)]

高 LDL コレステロール血症も重要な動脈硬化性疾患の危険因子である。我々は、40～69 才の健診受診者 748 名（男性 309 名、女性 439 名）を対象に、出生時情報の問診を行い血清 LDL コレステロール(LDL-C)値との関連を検討した。まず、記憶法による小さい、ふつう、大きいと、母子手帳の出生体重を<2,500g、2,500～3,500、3,500<に分け、その一致率を検討したところ良好な一致率 0.73（P<0.05）をみた。出生時に小さかった、ふつう、大きかった、不明と回答したものはそれぞれ 166 名、639 名、137 名、300 名であった。各群の性年齢調整血清 LDL-C 値はそれぞれ 128.7±2.8 mg/dl、129.2±1.5 mg/dl、119.0±3.1 mg/dl、131.6±2.2mg/dl であり、生まれたときに大きかったと答えた群が他に比べて有意に低値であった(P<0.05)。このように日本人を対象とした調査で血清 LDL コレステロール

値と出生時体重との関連が示唆された。

さらに、糖尿病や耐糖能異常は血管障害をきたす。Hales と Barker らは 1920 年から 1930 年にイングランドのハートフォードシェアで生まれた男性 468 名（年齢 59-70 歳）に 75g ブドウ糖負荷試験をおこない耐糖能を調べた。出生時体重および 1 歳時の体重が小さいほど負荷後 2 時間の血糖値は高くなった。出生時体重が 4.3kg 以上を対照として、出生時体重が 2.5kg 以下の場合、2 型糖尿病または耐糖能異常であるオッズ比は 6.6 倍（95%信頼区間 1.5-28）でった。[3)]

肥満はメタボリック・シンドロームを介して、糖尿病と心血管疾患のリスクの上流に位置付けられる。Eriksson らは 1924 年から 1933 年の間にヘルシンキ大学中央病院で出産された 5210 名の調査を行い、出生時体重が 2.25-3.0kg を対照とした時に、出生時体重が 2.5kg 未満の男性では BMI が 30 以上になるリスクは約 2 倍、女性では約 1.5 倍であった。男性では出生時体重が 3kg 以上では肥満になるリスクは上昇するが、女性では上昇しなかった。

このように、成人期の疾患リスクに出生時体重などの形質が関連する原因は、胎児期の環境により、それに対応するために、エピジェネティックスなどの可塑性のある変化が遺伝子に起こり、それに出生後の環境が加わることで成人期の形質に影響し疾患リスクを変えるということが考えられる。

我が国は母子手帳という世界に誇れる健康記録の仕組みを持っている。しかし、残念ながらそれは周産期と幼年期に活用されるのみであり、少年期、青年期、成人期と健康記録を引き継ぐものにはなっていない。我々はすでに、胎児期や幼少期の健康が生涯の健康に大きな意味を持つことを知っている。Total Life Span を考えた健康記録の仕組みを構築することができれば出生コホート研究のような長期間を有する研究を、リアルタイムにおこなえることができる。もはや社会の中でそのようなシステムの必要性を考えなければならないのではないだろうか。

文献

1. Osmond C et al: Early growth and death from cardiovascular disease in women. BMJ. 307(6918): 1519-1524, 1993.
2. Huxley RR et al: The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. J Hypertens. 18(7): 815-831, 2000.
3. Hales CN et al: Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. BMJ. 303(6809): 1019-1022, 1991.
4. Eriksson J et al: Size at birth, childhood growth and obesity in adult life. Int J Obes Relat Metab Disord. 25(5): 735-740, 2001.

略歴

1989 年 3 月	京都大学医学部医学科卒業
1989 年 6 月	京都大学医学部附属病院内科研修医
1990 年 6 月	静岡県立総合病院内科研修医
1992 年 4 月	京都大学医学部附属病院第二内科医員
1997 年 3 月	京都大学大学院医学研究科博士課程修了
2000 年 12 月	国立循環器病センター　動脈硬化代謝内科医員
2005 年 11 月	国立循環器病センター　動脈硬化代謝内科医長
	国立循環器病センター　臨床研究開発部医長
2010 年 10 月	国立循環器病研究センター　予防健診部長（現職）
	同　研究開発基盤センター　予防医学・疫学情報部長（現職）
2012 年 4 月	同　バイオバンク副バンク長（現職）
2014 年 4 月	同　循環器病統合情報センターセンター長（現職）

主な研究活動

循環器病とリスク因子に関する臨床研究、疫学研究、遺伝子研究。生活習慣の改善や予防啓発に関する活動。

所属学会

日本内科学会（評議員）、日本内分泌学会（代議員）、日本糖尿病学会（学術評議員）、日本循環器病学会（学術委員会委員、IT データベース委員会委員）、日本肥満学会（評議員、ガイドライン委員会委員、刊行編集委員会委員）、日本心血管内分泌代謝学会（評議員）、日本性差医学・医療学会（評議員）

教育活動

京都大学医学部非常勤講師、滋賀医科大学客員教授、東北大学医学部大学院客員教授