

Introduction

There is growing concern over the worldwide increase in childhood obesity [1]. In Japan, the prevalence of obesity in children of primary school age increased by almost 1.7-fold between 1977 and 2005 [2]. In particular, the increase in severe obesity has attracting attention in view of the risk of future health problems. In recent years, the relationships between childhood obesity and cardiovascular and related metabolic risk factors have been discussed widely in Japan, and evaluation of accumulated epidemiological data suggests that further clinical studies are required. It has been established that childhood obesity is at an increased risk of adulthood obesity [3,4], with resultant high morbidity and mortality [5,6]. It is likely that this risk will be elevated if cardiovascular and metabolic risk factors are already present in childhood.

Several studies have shown an association of childhood obesity with cardiovascular and related metabolic risk factors [7–11]. However, the relationships of the degree of obesity, sex and age with cardiovascular and metabolic risk factors have yet to be clarified. In the present study, the subjects were limited to children aged 11–12 years old who were examined in the Setagaya Lifestyle-related Diseases Prevention and Screening Project, which is targeted at school children of this age. For stratification of obesity, in the previous studies has commonly used categories of moderate or severe. However, since we considered this may be too rough to provide an estimate for determining the associations of the degree of obesity with cardiovascular and related metabolic risk factors. We therefore chose to stratify subjects into 3 obesity categories in the present study.

Methods

Overview

The 'Setagaya Lifestyle-related Diseases Prevention and Screening Project' was started in 1978. The project is supported by the Setagaya Medical Association and Board of Education, and has the goal of promoting early treatment of obese children attending public schools in Setagaya ward, which is a relatively populous part of Tokyo. There were 20,953 public primary schoolchildren in Setagaya ward in 2000, and 21,052 in 2002. The prevalence of childhood obesity, (defined as body weight exceeding the standard weight by 30%), was essentially stable from 2000 to 2002 (4.9% and 4.7%,

respectively), but the proportion of severely obese children in the ward increased from 18.0% to 19.2% from 2000 to 2002.

Participants

The subjects in the present study were recruited by the Setagaya Lifestyle-related Diseases Prevention and Screening Project in 2000 and 2002. Medical check-ups (including blood tests) were performed as part of the project, which was targeted mainly at 5th and 6th grade schoolchildren with obesity. Our data were obtained from 355 volunteers (235 boys and 120 girls) out of 917 obese children aged 11–12 years old. None of the subjects were receiving medical treatment for diseases related to obesity. The study protocol was approved by the Setagaya Medical Association and Board of Education. Informed consent was obtained from the children's parents.

Measurements

Weight and height were measured with a digital scale by a school nurse at each school, in accordance with methods recommended by the Japanese government. The degree of obesity was estimated using the obesity criteria of Murata's monogram [12]. These criteria rely on a weight-for-height by sex-and-age chart for Japanese children derived from a nationwide school health survey, and constitute conventional criteria for Japanese children. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and circulating metabolic parameters including fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were also examined. Cut-off points for abnormal blood pressure and serum factors were defined according to the criteria of the Setagaya Medical Association: >149 mm Hg for systolic blood pressure (SBP), >89 mm Hg for diastolic blood pressure (DBP), >109 mg/dL for FBG, >200 mg/dL for TC, <35 mg/dL (boys) or <41 mg/dL (girls) for HDL-C, >170 mg/dL for triglycerides, >36 IU/L for AST, and >35 IU/L for ALT.

Data analysis

We categorized the subjects into 3 obesity groups based on the percentage relative body weight: 30–39% (moderate I), 40–49% (moderate II), and $\geq 50\%$ (severe). A χ^2 test was used for comparison of proportions. Logistic regression models were used to estimate odds ratios (ORs) with corresponding 95% confidential intervals (CIs) for each risk fac-

Table 1 Prevalence of cardiovascular and metabolic risk factors and degree of obesity among participants in the Setagaya Lifestyle-related Disease Prevention Project (2000–2002).

	All		Boys			Girls			<i>p</i> ^b		
	<i>n</i> = 355	<i>p</i> ^a	Degree of obesity			Degree of obesity					
			Moderate I <i>n</i> = 223	Moderate II <i>n</i> = 75	Severe <i>n</i> = 57	Moderate I <i>n</i> = 136	Moderate II <i>n</i> = 57	Severe <i>n</i> = 42		Moderate I <i>n</i> = 87	Moderate II <i>n</i> = 18
Blood pressure	0.3	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
FBG	5.7	5.6	5.9	5.3	3.6	6.7	5.3	2.4	5.8	5.6	7.1
TC	17.5	17.4	17.5	14.8	26.3	14.0	15.8	31.0	16.1	27.8	13.3
HDL-C	3.9	1.3	9.2	4.5	3.5	1.5	1.8	0.0	9.2	5.6	13.3
TG	23.1	26.8	15.8	22.9	12.3	27.2	33.3	16.7	16.1	27.8	0.0
AST	6.8	8.9	2.5	4.9	12.3	6.6	10.5	14.3	2.3	0.0	6.7
ALT	12.4	16.6	4.2	8.1	26.3	12.5	19.3	26.2	1.1	0.0	26.7
Liver abnormality ^c	13.2	17.4	5.0	9.0	28.1	13.2	21.1	26.2	2.3	0.0	26.7
≥2 complications ^d	14.6	17.4	9.2	10.8	22.8	13.2	19.3	28.6	6.9	16.7	13.3

This table shows numbers in percentage.

^a *p* values in sex (boys vs. girls).

^b *p* values in degree of obesity.

^c Estimated by AST and/or ALT.

^d Counted from blood pressure 6 serum biochemistry items.

* *p* < 0.05.

** *p* < 0.01.

*** *p* < 0.001.

Table 2 Association of cardiovascular and metabolic risk factors and degree of obesity among participants in the Setagaya Lifestyle-related Disease Prevention Project (2000–2002).

Degree of obesity	Adjusted OR (95%CI)			
	FBG	TC	HDL-C	TG
Moderate I	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
Moderate II	0.75 (0.24–2.37)	1.20 (0.59–2.44)	0.70 (0.15–3.35)	1.40 (0.78–2.52)
Severe	0.47 (0.10–2.12)	2.16 (1.08–4.30)*	1.28 (0.33–4.98)	0.40 (0.17–0.94)*

Degree of obesity	Adjusted OR (95%CI)			
	AST	ALT	Liver abnormality ^a	≥2 complications ^b
Moderate I	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
Moderate II	1.13 (0.37–3.42)	1.50 (0.65–3.47)	1.40 (0.61–3.24)	1.59 (0.77–3.23)
Severe	2.59 (0.97–6.90)	3.51 (1.61–7.63)**	3.62 (1.69–7.75)**	1.97 (0.93–4.18)

Odds ratio was adjusted by sex and age.

Blood pressure is not analyzed because of small number of cases.

^a Estimated by AST and/or ALT.

^b Counted from blood pressure 6 serum biochemistry items.

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

tor relative to each level of obesity, controlling for sex and age. All statistical analyses were performed using SPSS 14.0J for Windows. p value of <0.05 was considered to indicate a significant difference.

Results

Almost all the subjects (99.7%) had normal blood pressure. Approximately half (50.1%) had one abnormal serum parameter and 14.9% had at least 2 abnormalities among high blood pressure, hyperglycemia, hypercholesterolemia, low HDL-C, hypertriglyceridemia, and indicators of liver abnormality (elevated ALT and AST). The associations of the prevalence of cardiovascular and metabolic risk factors with sex are shown in Table 1. Elevated ALT and AST (indicating abnormal liver function), and elevated TG were significantly more common in boys than in girls, whereas lower HDL-C was significantly more frequent in girls. A significantly higher prevalence of at least 2 risk factors was observed in obese boys compared to obese girls.

Associations of each risk factor with the relative body weight are shown in Table 2. For FBG, OR tended to decrease with an increase of obesity, but the difference did not reach statistical significance. The risk of hypertriglyceridemia decreased in severely obese subjects (OR = 0.40). Severe obesity was also associated with a higher risk of hypercholesterolemia (OR = 2.16), and liver dysfunction (OR = 3.62). The OR for a risk of more than 2 abnormalities tended to gradually increase with an increase in obesity, but the differences among the categories of obesity were not significant.

Discussion

Our results showed a higher prevalence of elevated ALT and AST in obese boys compared to in obese girls, which suggest the presence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese boys [13,14]. An increased prevalence of abnormal TG was also observed in obese boys. These results are consistent with the previous reports, showing high rates of cardiovascular and related metabolic disorders in childhood obesity [7–11].

We classified the subjects into 3 categories based on the percentage relative body weight. Moderate obesity (30–50%) was stratified into moderate I (30–39%) and moderate II (40–49%), and the third category was defined as severe ($\geq 50\%$). To our knowledge, the characteristics of subjects with 40–49% obesity have not been examined previously. Our results suggest that liver-related risk factors (elevated ALT and AST) are more common in severely obese children, particularly in boys. Clustering of coronary risk factors including obesity, hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension is defined as a metabolic syndrome in childhood [15,16], and this is a high risk condition for coronary heart disease in adulthood. To our surprise, more than 2 risk factors were already associated with in severely obese children particularly in boys. The finding of multiple associations of coronary risk factors with obesity in the present study is consistent with this syndrome.

In the present study, we found that severely obese children were more prone to have coronary and related metabolic risk factors, with this being

particularly apparent in boys. This may be due to multiple phenomena [17], including early adiposity rebound, in which BMI (body fat) rises during infancy, then declines to a nadir at 5–6 years of age, and then begins to accelerate again [18,19]; and nutritional transition, in which increased availability of food and reduced physical activity lead to increased obesity [19].

The interpretation of the results of the present study has several limitations. First, the participants were volunteers who accounted for 38.7% of the targeted obese children. Therefore, this may have produced a bias in our observation of the cardiovascular risk factors among obese children in Setagaya ward. Second, the number of metabolic parameters evaluated was limited due to financial constraints. In the Setagaya Lifestyle-related Diseases Prevention and Screening Project, several metabolic parameters have been added to the medical check-up (abdominal circumference, body fat, HbA1c) with revision of the cut-off points, and we have also extended the target population of children since 2006. This study is ongoing and we expect to improve the reliability of the findings.

In conclusion, coronary and metabolic risk factors are already evident in school-aged obese children particularly and in boys. Early detection and intervention is necessary for obese children to prevent the progression of metabolic disorders, which result in increased morbidity and mortality associated with obesity in adulthood.

Conflict of interest

None

References

- [1] Dietz WH. The obesity epidemic in young children. Reduce television viewing and promote playing. *BMJ* 2001;322:313–4.
- [2] Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan. Report on School Health Survey in 2006. Tokyo: National Printing Bureau; 2007 [in Japanese].
- [3] Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362–74.
- [4] Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Racial differences in the tracking of childhood BMI to adulthood. *Obes Res* 2005;13:928–35.
- [5] Ho TF. Cardiovascular risks associated with obesity in children and adolescents. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:48–9.
- [6] Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Davey-Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1111–8.
- [7] Botton J, Heude B, Kettaneh A, Borys JM, Lommez A, Bresson JL, et al. Cardiovascular risk factor levels and their relationships with overweight and fat distribution in children: the Fleurbaix Laventie Ville Sante II study. *Metabolism* 2007;56:614–22.
- [8] Chu NF, Rimm EB, Wang DJ, Liou HS, Shieh SM. Clustering of cardiovascular disease risk factors among obese schoolchildren: the Taipei Children Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1141–6.
- [9] Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 1999;99:541–5.
- [10] Thompson DR, Obarzanek E, Franko DL, Barton BA, Morrison J, Biro FM, et al. Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2007;150:18–25.
- [11] Li H, Wang YJ, Tan K, Zeng L, Liu L, Liu FJ, et al. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:377–82.
- [12] Yamazaki K, Matsuoka H, Kawanobe S, Fujita Y, Murata M. Evaluation of standard body weight by sex, age, and height on the basis of 1990 school year data. *J Jpn Pediatr Soc* 1994;98:96–102 [in Japanese, abstract in English].
- [13] Pacifico L, Cantisani V, Ricci P, Osborn JF, Schiavo E, Anania C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. *Pediatr Res* 2008;63:423–7.
- [14] Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology* 2007;133:1814–20.
- [15] Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009;119:628–47.
- [16] Chen W, Srinivasan SR, Li S, Xu J, Berenson GS. Metabolic syndrome variables at low levels in childhood are beneficially associated with adulthood cardiovascular risk: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care* 2005;28:126–31.
- [17] Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005;330:1357.
- [18] Cole TJ. Children grow and horses race: is the adiposity rebound a critical period for later obesity? *BMC Pediatr* 2004;4:6.
- [19] Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004;350:865–75.

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

小児期から始まる生活習慣病 — 実態と予後

国立成育医療センター内分泌代謝科 堀川玲子

生活習慣病は文字通り「生活習慣」に根ざした病気である。成人では主として肥満に起因し、糖尿病、高脂血症、脂肪肝・肝機能障害、高血圧、高尿酸血症などを来す。これらを「メタボリックシンドローム」と呼ぶ。メタボリックシンドロームは現在中学生男子肥満者の15%に存在するといわれ、小児でも肥満が生活習慣病の要因となっている。そして生活習慣に根ざしたメタボリックシンドロームは治療が困難なことが多いのが問題である。

本講演では、小児生活習慣病と肥満の関係について述べる。

1. 生活習慣病(メタボリックシンドローム)と小児肥満症
糖尿病をはじめとするメタボリックシンドロームの終着駅は、共通して動脈硬化であり、この結果冠動脈疾患、脳血管障害が起りやすくなる。最も重要な出発点は肥満、特に内臓肥満である。小児肥満者も成人と同様、内臓肥満が発生じうる¹⁾。実際に小中学生の中等症以上の肥満者(肥満度30%以上)を調べると、内臓脂肪量の平均が100cm³を超過している。また、頸静脈エコーで動脈硬化症を検討すると、肥満小児にすでに認められるという報告もある。小児肥満症は成人同様、高血圧、高脂血症、脂肪肝、糖尿病、心肺機能の低下による運動能力低下や低換気症候群・睡眠時無呼吸を来す。また、大腿骨頭すべり症の発症要因となるほか、心理的には自己評価の低下を招き、情緒障害や学校生活への不適応の原因ともなる。従って、小児の肥満は成人と同様、その時点でメタボリックシンドロームに結びついているのである。

2. 小児生活習慣病の背景
小児の肥満と2型糖尿病は、食生活や生活習慣の変化(遊びの質・量の変化など)我が国や韓国、中国都市部においてきわめて急激に増加している。各国の肥満の現状をみると、5-17歳の肥満の割合を調査したWHOの報告では、過体重を含める肥満小児は北米で30%を越え、ヨーロッパでは20%、中近東で15%に至っている。

2005年度の厚生労働省国民健康・栄養調査結果によると、肥満の割合は20年間に確実に増加しているが、ここ10年間では肥満とともにやせも増加し、「普通」が減少しているのが特徴である。2007年度の文部科学省学校保健統計調査報告書によると、学年別肥満児出現比率は男女ともに小学校3年生から増加し、小学校6年生から中学校1年時にピーク(10-12%)を迎え、その後緩やかに低下、しかし高校生になり男女ともに肥満の割合が増加している。幼児期の推定肥満児比率は3-5%であるから、学童期の肥満増加が問題であることがわかる。このような増加の原因としては、食生活の変化、遊びの質・量の変化による運動、活動量の減少、ストレスの増加が挙げられる。受験や過度の競争といった現代社会の仕組みのもたらすストレスの増加もあるが、一方で子供たち一人一人がストレスにうまく対処できない、いわゆる“coping skill”の獲得がうまくなされていない、という問題も大きい。

一般にBMIは年齢と共に変化し、幼児期に底値をとった後6歳頃に上昇に転ずる。この減少はadiposity reboundと呼ばれ、このrebound時期が4歳未満と4歳以降で成人期肥満・メタボリックシンドロームの出現率が異なり、低年齢のリバウンドの方がリスクが高いと報告されている。我々の検討でも、乳幼児期早期からの肥満、すなわちadiposity reboundが早期に起こっている例は小児思春期の重症肥満につながり、さらに内臓脂肪の早期蓄積につながる事が明らかとなった。よって、乳児期から適度な栄養と身長体重のバランスの良い成長を心がけるべきである。

3. 小児生活習慣病の成人への移行
肥満成人女性の30%は思春期に肥満があり、肥満成人男性の10%が思春期に肥満であるという報告、14歳児の肥満がもっとも成人肥満と関連する、4歳未満発症の肥満は成人肥満に移行する率が高く、肥満度も高いという報告がある。肥満の小児は性成熟が早いため初潮が早い、Laitinenらの報告によると、初潮年齢と成人の肥満度は逆相関する、すなわち初潮が早いほうが成人してからの肥満度が高い。

4. 胎生期の環境とメタボリック症候群

母体の低栄養など、子宮内環境が良好でない場合、胎児は脳の発達に栄養を最大限に分配するため、身体は栄養不良の状態に適応して発達していく。胎児のこのような適応能力をDevelopmental plasticity(発達の可塑性)といい、適応の結果、インスリン抵抗性の変化など身体のProgrammingがおこる。低出生体重で出生後、栄養状態の改善に対して胎生期にプログラミングされたインスリン抵抗性などが対応できず、成人期の生活習慣病のリスクを押し上げる結果となる。この説は、英国のBarkerらによって提唱されたBarker仮説(胎児インスリン仮説)²⁾である。

英国をはじめ、海外では成人病(心疾患、高血圧、糖尿病、高脂血症など)における病因・成因検討の大規模コホートが行われており、それを元に近年、胎生期の環境と胎児発育が、その後の生活習慣病発症と密接に関係しているという報告が相次いでなされている。冠動脈疾患による標準死亡率は出生時体重が低いほど高いという疫学データは英国をはじめフィンランド、アメリカだけでなく南インドの疫学調査でも証明されている。このような調査から派生して、2型糖尿病・耐糖能異常のリスクが出生時体重が2.5kg以下の群では4.3kg以上の群の6.6倍に上ること、出生時体重が重い方が収縮期血圧が低いことが報告された。

この他、インスリン様成長因子(IGFs)、胎生期ステロイドの暴露など、多因子の要因の関与が示唆されている。

最近GluckmanらがBarker仮説を発展させてDevelopmental Origin of Health and Disease(DOHaD)説を提唱した³⁾。DOHaDでは胎生期の栄養障害など環境因子により児のメチル化異常が起り、エピジェネティックな変化の起こった個体が生後の高栄養の環境に適合せず、長じてメタボリック症候群に至るというものである。近年、妊婦の痩せ願望が強いこと、出産の高齢化と不妊治療による妊娠が増加しているが、これらは低出生体重児増加のリスクになると考えられる。実際は平均出生体重は3000gを切っている。妊娠中の胎児環境悪化は、将来の生活習慣病増加につながり、さらに成長ホルモン治療の普及により糖尿病罹患の危険度増加などの悪循環につながる危険を有する。

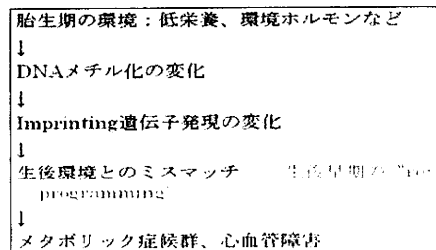


図 DOHaD 説

まとめ

成人の死亡原因の1/3を占める心・脳血管障害の原因はメタボリックシンドロームであり、その誘因は生活習慣により引き起こされた肥満である。小児期の肥満はその時点でも小児生活習慣病でもあるメタボリックシンドロームを引き起こし、さらに成人病ヘトラッキングしていく。一度身に付いた生活習慣を是正するのは並大抵ではないため、はじめから良い生活習慣を身につけていくことが最善の策である。

文献

- 堀川玲子 C肥満 専門医による 新 小児内分泌疾患の治療 田苗綾子、前坂機江、田中敏章、横谷進、立花克彦、堀川玲子、安達昌功 編著 Pp215-220.診断と治療社 (2007)
- Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998.
- Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. Am J Hum Biol. 19:1-19,2007.

特集 生活習慣病をめぐる最近の話題—産婦人科医に必要な知識—

家庭血圧測定とその有用性

Clinical significance of home blood pressure monitoring

目時 弘仁
METOKI Hirohito八重樫伸生*
YAEGASHI Nobuo今井 潤**
IMAI Jun東北大学大学院医学系研究科環境遺伝医学総合研究センター / 産婦人科 *教授
**東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想 教授

血圧は、一心拍ごとに異なる値を示すきわめて変動性の高い測定項目であり、正確な血圧測定は最重事項である。測定デバイスの改良に伴い、簡便で正確に家庭血圧測定が可能となった。予後予測能に優れていることから、家庭血圧は高血圧診療に欠かせないツールとなっている。家庭血圧は、血圧の長期にわたる変動を捉えるために最も優れており、血圧長期変動が予後を予測することも明らかとなった。近年では妊婦における家庭血圧の重要性も叫ばれており、今後データの蓄積が重要である。

Key Words

家庭血圧, 診察室血圧, 血圧長期変動, 白衣高血圧, 仮面高血圧

はじめに

厳密な診察室での血圧測定は、測定時の真の血圧を反映し、いまなお医療環境下における血圧値 (Clinic Blood Pressure ; CBP, 診察室血圧) の評価が高血圧診療のスタンダードとされている。また、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009)¹⁾ を含むどのガイドラインにおいても、共通に診察室血圧 140/90mmHg 以上が高血圧の定義とされている。高血圧診断は従来より診察室血圧を基になされてきたが、白衣高血圧 (医療従事者、とくに医師の前でのみ常に血圧が上昇する例) や仮面高血圧 (診察室血圧は正常であるが、仕事や家庭などの医療環境外で血圧が上昇する例) の存在が指摘され、また診察室血圧の測定条件の遵守も実際には困難を伴うことが多いことも指摘されている。そこで患者の精神的および肉体的な影響などの環境要因を除外でき、白衣高血圧や仮面高血圧の効果を診断し得る非医療

環境下血圧値が重要視され始めた。とくに、家庭血圧 (Home Blood Pressure ; HBP) は、診察室血圧よりも優れた生命予後予測因子であることが証明されており²⁾、大いに活用されるべきであると JSH2009 で強調されている。

診断基準・降圧目標レベル・測定方法

非医療環境での血圧測定には、家庭血圧以外に自由行動下血圧測定 (Ambulatory Blood Pressure Monitoring ; ABPM) がある。それぞれが異なった血圧情報としての価値を有し、双方とも診察室血圧と同等以上の臨床的価値がある。医療環境下および非医療環境下の血圧測定の特徴を比較したものを表 1 に示す。近年では、夜間の血圧が測定できる家庭血圧測定装置が開発された。家庭血圧は、ABPM による情報を 100% 補完するものではないが、その重要性は一層増しており、高血圧診断治療上有効な手段となっている。

表 2 は、各血圧測定法に基づく高血圧基準値で

表1 各血圧測定法の特徴

	診察室血圧	自由行動下血圧	家庭血圧
測定頻度	低	高	高
測定標準化	困難	不要	可
短期変動性の評価	不可	可	不可
概日変動性の評価 (夜間血圧の評価)	不可	可	可*
薬効評価	可	適	最適
薬効持続時間の評価	不可	可	最良
長期変動性の評価	不可	不可	可
再現性	不良	良	最良
白衣現象	有	無	無

* 夜間就寝時測定可能な家庭血圧計が入手可能である
(高血圧治療ガイドライン2009による)

表2 異なる測定法における高血圧基準(mmHg)

	収縮期血圧	拡張期血圧
診察室血圧	140	90
家庭血圧	135	85
自由行動下血圧		
24時間	130	80
昼間	135	85
夜間	120	70

(高血圧治療ガイドライン2009による)

ある。JSH2009のABP基準値は、欧米諸外国のガイドラインに倣い変更された。一方、JSH2009では従前からの家庭血圧に対する高血圧基準値(135/85mmHg)に加え、暫定値ではあるが家庭血圧の降圧目標レベルが新たに設定された(表3)。

表4に家庭血圧の測定方法について示した。測定回数は1機会に1回以上(1~3回)とされている。家庭血圧は長期にわたり測定することから、患者の測定コンプライアンスを考慮し、このような条件が設定された。家庭血圧測定値の評価は「1機会第1回目の測定値の朝晩それぞれ長期間の平均値を用いる」こととしている。患者の中には1機会に繰り返し測定する人もおり、その場合はすべて記録するように指導し、別に評価をしなければならない。最近では、メモリー機能を内蔵した家庭用血圧測定装置が開発され、患者の記録

バイアスの排除にも役立つと考えられる

予後予測能

家庭血圧測定により捉えられた早朝の高い血圧は、診察室血圧測定に比較して高い予後予測能を持つ。この予後予測能は単回測定でも十分に高いが、測定回数が増えるにつれて相対危険度の上昇率は高くなる³⁾(図1)。家庭血圧の高い予後予測能から、高血圧のリスク層別化を行う際に診察室血圧の代わりに家庭血圧を用いることで、全体の予後予測能が高まることも明らかとなった⁴⁾(図2)。

仮面高血圧・白衣高血圧

診察室血圧は正常でも、家庭血圧で高血圧を示す「仮面高血圧」では、家庭でも診察室でも高血圧を呈する「持続性高血圧」とほぼ同様に、脳心血管疾患による死亡リスクが高いことが4,939人の平均3.2年間の観察から報告されている⁵⁾。一方、診察室血圧が高く、家庭血圧が正常の「白衣高血圧」では、この間に有意な脳心血管疾患死亡リスクは観察されていない⁶⁾。一般に予後良好と考えられている「白衣高血圧」ではあるが、平均8年間

表3 降圧目標

	診察室血圧	家庭血圧
若年者・中年者	130/85mmHg 未満	125/80mmHg 未満
高齢者	140/90mmHg 未満	135/85mmHg 未満
糖尿病患者		
CKD患者	130/80mmHg 未満	125/75mmHg 未満
心筋梗塞後患者		
脳血管障害患者	140/90mmHg 未満	135/85mmHg 未満

注：診察室血圧と家庭血圧の目標値の差は、診察室血圧140/90mmHg、家庭血圧135/85mmHgが、高血圧の診断基準であることから、この二者の差を単純にあてはめたものである。
(高血圧治療ガイドライン2009による)

表4 家庭血圧の測定

1. 装置	上腕カフ・オシロメトリック法に基づく装置
2. 測定時の条件	
必須条件	
a. 朝	起床後1時間以内 排尿後 朝の服薬前 朝食前
b. 晩	座位1～2分安静後 就寝前 座位1～2分安静後
選択条件	
a. 指示により	夕食の前、夕の服薬前、入浴前、飲酒前など
b. その他適宜	自覚症状のあるとき、休日昼間など 装置によっては深夜睡眠時測定も可
3. 測定回数	1機会1回以上(1～3回)*
4. 測定期間	できるかぎり長時間
5. 記録	すべての測定値を記録する

*あまり多くの測定頻度を求めてはいけない

注1. 家庭血圧測定に対して不安を持つ者には測定させるべきではない

注2. 測定値に一喜一憂する必要のないことを指導しなければならない

注3. 測定値に基づき勝手に高血圧薬を変更してはならない旨を指導しなければならない

(高血圧治療ガイドライン2009による)

の追跡では正常血圧に比較して高血圧に移行するリスクが高く、十分な観察が必要な集団であるとも考えられる⁶⁾。

■■■ 血圧長期変動

岩手県大迫の一般地域住民1,215人を対象に、家庭血圧の長期変動の要因を分析したところ、高

齢、女性、高い血圧、低い心拍数、高い心拍変動が早朝の血圧長期変動と関連し、加えて飲酒習慣や少ない運動習慣が晩の血圧長期変動と関連していた⁷⁾。一方、家庭血圧の長期変動(日間変動)は、家庭血圧レベルとは独立して脳心血管疾患による死亡リスクと関連していた⁸⁾。

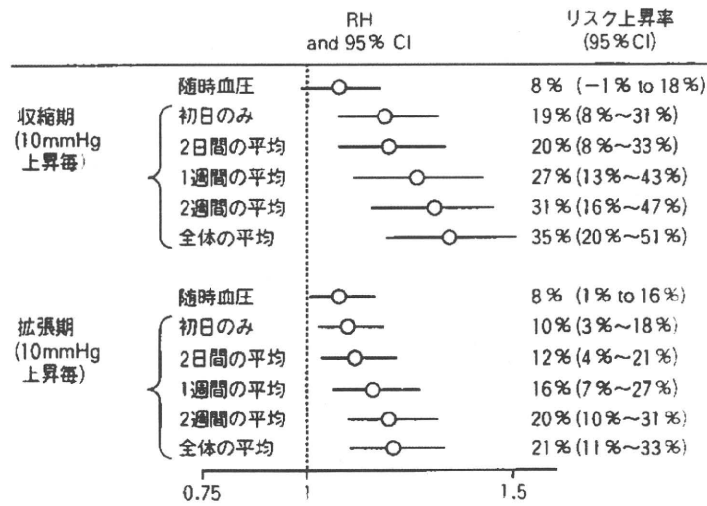


図1 家庭血圧測定回数と予後予測能

診察室血圧・家庭血圧の測定回数について、それぞれ脳卒中発症リスクとの検討を行った。たとえ1回の測定であっても、家庭血圧測定は診察室血圧より予後予測能が良好であり、さらに測定回数を重ねることに予後予測能は改善した。

(Ohkubo T, et al : J Hypertens, 2004³⁾による)

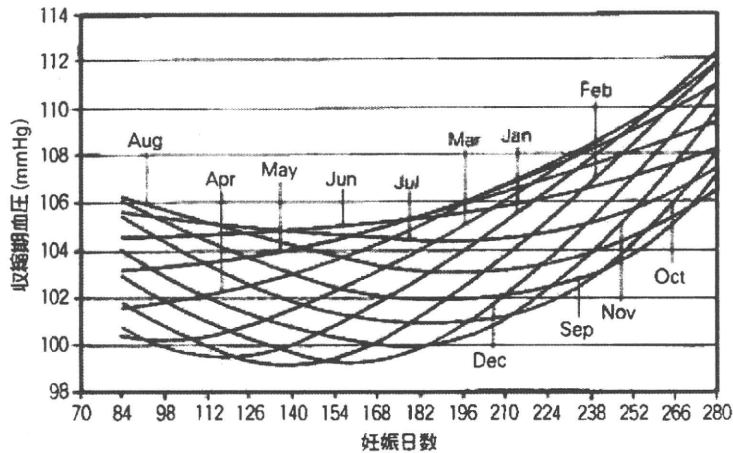


図2 出産予定月別の妊娠期間中血圧推移

グラフは各出産予定月ごとの妊娠期間中の血圧推移を示す。横軸は妊娠経過を示し、縦軸は収縮期血圧を示している。1月出産予定の妊婦では、妊娠中期の血圧低下が大きく、出産までに12.8mmHgと大きく血圧が上昇するが、7月出産予定の妊婦では、妊娠期間中の血圧上昇幅は3.1mmHgと小さかった。

(Metoki H, et al : J Hypertens, 2008¹⁵⁾による)

■ ■ ■ 遺伝・環境要因と家庭血圧

家庭血圧は高い再現性をもつため、より少ない対象者数で遺伝・環境要因と血圧との関連につい

て検出が可能となる。

長寿は家族内に集積することが知られており、遺伝・環境の双方が関与していると考えられる。大迫一般地域住民で、父親・母親それぞれが早世であった群では、長寿であった群に比較して成人

した子の血圧が高く、これは家庭血圧で評価した場合により明瞭であった。また、両親ともに早世であった群では、両親ともに長寿であった群と比較して有意に血圧値が高かった¹¹⁾。大迫における家庭血圧の長期追跡調査によれば、RGS2, ADD1, CACNA2D2, CATの4つの高血圧候補遺伝子のリスク多型を有していると、それぞれ1.6~1.9倍高血圧発症率が高かった。また、これらのリスク遺伝子多型の組み合わせにより、高血圧発症予測能がさらに増大し、リスク多型の数が増えるにしたがって相乗的に高血圧発症率が増加することが家庭血圧により明らかにされた¹²⁾。

今まで受動喫煙の血圧値に対する影響は明確ではなかったが、生涯非喫煙で降圧薬服用歴のない474名における分析では、家庭や職場における受動喫煙群の朝の家庭収縮期血圧値(±SE)は116.8±1.01mmHgであり、家庭における受動喫煙群では116.2±1.07mmHgであった。これは、受動喫煙なし群(113.1±1.08mmHg)と比較し、いずれも有意に高値であった(それぞれP=0.02, P=0.04)¹³⁾。

■ ■ ■ 妊婦における家庭血圧

妊婦における家庭血圧測定の重要性も近年注目されている。American Heart Association (AHA)が2008年に出している家庭血圧測定についての声明では、「長期間にわたり、一日のうち同じ時間に、何回でも測定できる、最も優れたテクニックである家庭血圧測定は、妊娠期間中の血圧変化をモニターするために、理論的には最も適している。」と記しており¹⁴⁾。また、同じ頃出されたEuropean Society of Hypertension (ESH)のコンセンサス会議の報告でも、「現時点では十分に調査されていないが、家庭血圧測定は、妊婦

の血圧管理を改善する可能性がある。」と記されている¹⁵⁾。

血圧レベルは妊娠前期~中期に低下して、妊娠後期に高くなるが、家庭血圧測定でも同様の現象が報告されている¹⁶⁾。われわれも宮城県岩沼市にあるスズキ記念病院において正常血圧妊婦101人を妊娠初期から出産直前まで追跡したところ、妊娠経過に伴う血圧変動ばかりではなく血圧の季節変動も観察され、冬期に出産予定の妊婦は他の時期に出産予定の妊婦と比較して妊娠中期の血圧が低かった。冬期に出産予定の妊婦の、夏期に測定した妊娠初~中期の血圧値からは、妊娠高血圧腎症発症リスクを過小評価している可能性が考えられた(BOSHI研究)¹⁷⁾。

一方、妊婦においても、白衣現象に関する報告がされている。妊娠初期には白衣高血圧が多く観察され¹⁸⁾。一般にその予後は良好であり、その時点での投薬の必要はないと考えられる。しかしながら、妊娠初期に診察時血圧正常であった妊婦と比較すると、高率に妊娠高血圧腎症へ進行することから継続的な血圧測定が重要と考えられる¹⁷⁾。

■ ■ ■ 最後 に

家庭血圧は高い再現性をもち、予後予測能に優れるばかりではなく、白衣現象や血圧長期変動を評価することができることから、既に高血圧臨床において確固たる地位を築いてきた。一方、女性における血圧測定においては、月経周期や閉経の血圧に及ぼす影響、妊娠経過なども考慮する必要があるが、これらにおける家庭血圧のデータは未だ十分ではない。今後は、女性における家庭血圧のエビデンスの集積もまた重要であると考えられる。

文 献

- 1) Ogihara T, et al: The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 32: 3-107, 2009.
- 2) Ohkubo T, et al: Home blood Pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than dose screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasa-

- ma, Japan. *J Hypertens* 16 : 971-975, 1998.
- 3) Ohkubo T, et al : How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk ? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens* 22 : 1099-1104, 2004.
 - 4) Asayama K, et al : Proposal of a risk-stratification system for the Japanese population based on blood pressure levels : the Ohasama study. *Hypertens Res* 31 : 1315-1322, 2008.
 - 5) Bobrie G, et al : Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 291 : 1342-1349, 2004.
 - 6) Ugajin T, et al : White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension : the Ohasama study. *Arch Intern Med* 11 : 1541-1546, 2005.
 - 7) Kato T, et al : Factors associated with day-by-day variability of self-measured blood pressure at home : the Ohasama study. *Am J Hypertens* 23 : 980-986, 2010.
 - 8) Kikuya M, et al : Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis : the Ohasama study. *Hypertension* 52 : 1045-1050, 2008.
 - 9) Watanabe Y, et al : Parental longevity and offspring's home blood pressure : the Ohasama study. *J Hypertens* 28 : 272-277, 2010.
 - 10) Watanabe Y, et al : Accumulation of common polymorphisms is associated with development of hypertension : a 12-year follow-up from the Ohasama study. *Hypertens Res* 33 : 129-134, 2010.
 - 11) Seki M, et al : Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women : the Ohasama study. *J Hypertens* 28 : 1814-1820, 2010.
 - 12) Pickering TG, et al : Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring : a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 52 : 10-29, 2008.
 - 13) Parati G, et al : European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home : a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 26 : 1505-1526, 2008.
 - 14) Denolle T, et al : Home blood pressure during normal pregnancy. *Am J Hypertens* 18 : 1178-1180, 2005.
 - 15) Metoki H, et al : Seasonal trends of blood pressure during pregnancy in Japan : the babies and their parents' longitudinal observation in Suzuki Memorial Hospital in Intrauterine Period study. *J Hypertens* 26 : 2406-2413, 2008.
 - 16) Denolle T, et al : Diagnosis of white coat hypertension in pregnant women with teletransmitted home blood pressure. *Hypertens Pregnancy* 24 : 305-313, 2008.
 - 17) Brown MA, et al : The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 112 : 601-606, 2005.

した子の血圧が高く、これは家庭血圧で評価した場合により明瞭であった。また、両親ともに早世であった群では、両親ともに長寿であった群と比較して有意に血圧値が高かった⁹⁾。大迫における家庭血圧の長期追跡調査によれば、RGS2, ADD1, CACNA2D2, CATの4つの高血圧候補遺伝子のリスク多型を有していると、それぞれ1.6~1.9倍高血圧発症率が高かった。また、これらのリスク遺伝子多型の組み合わせにより、高血圧発症予測能がさらに増大し、リスク多型の数が増えるにしたがって相乗的に高血圧発症率が増加することが家庭血圧により明らかにされた¹⁰⁾。

今まで受動喫煙の血圧値に対する影響は明確ではなかったが、生涯非喫煙で降圧薬服用歴のない474名における分析では、家庭や職場における受動喫煙群の朝の家庭収縮期血圧値(±SE)は $116.8 \pm 1.01 \text{ mmHg}$ であり、家庭における受動喫煙群では $116.2 \pm 1.07 \text{ mmHg}$ であった。これは、受動喫煙なし群($113.1 \pm 1.08 \text{ mmHg}$)と比較し、いずれも有意に高値であった(それぞれ $P=0.02$, $P=0.04$)¹¹⁾。

■ ■ ■ 妊婦における家庭血圧

妊婦における家庭血圧測定の重要性も近年注目されている。American Heart Association (AHA)が2008年に出している家庭血圧測定についての声明では、「長期間にわたり、一日のうち同じ時間に、何回でも測定できる、最も優れたテクニックである家庭血圧測定は、妊娠期間中の血圧変化をモニターするために、理論的には最も適している。」と記しており¹²⁾、また、同じ頃出されたEuropean Society of Hypertension (ESH)のコンセンサス会議の報告でも、「現時点では十分に調査されていないが、家庭血圧測定は、妊婦

の血圧管理を改善する可能性がある。」と記されている¹³⁾。

血圧レベルは妊娠前期~中期に低下して、妊娠後期に高くなるが、家庭血圧測定でも同様の現象が報告されている¹⁴⁾。われわれも宮城県岩沼市にあるスズキ記念病院において正常血圧妊婦101人を妊娠初期から出産直前まで追跡したところ、妊娠経過に伴う血圧変動ばかりではなく血圧の季節変動も観察され、冬期に出産予定の妊婦は他の時期に出産予定の妊婦と比較して妊娠中期の血圧が低かった。冬期に出産予定の妊婦の、夏期に測定した妊娠初~中期の血圧値からは、妊娠高血圧腎症発症リスクを過小評価している可能性が考えられた(BOSHI研究)¹⁵⁾。

一方、妊婦においても、白衣現象に関する報告がされている。妊娠初期には白衣高血圧が多く観察され¹⁶⁾、一般にその予後は良好であり、その時点での投薬の必要はないと考えられる。しかしながら、妊娠初期に診療時血圧正常であった妊婦と比較すると、高率に妊娠高血圧腎症へ進行することから継続的な血圧測定が重要と考えられる¹⁷⁾。

■ ■ ■ 最後 に

家庭血圧は高い再現性をもち、予後予測能に優れるばかりではなく、白衣現象や血圧長期変動を評価することができることから、既に高血圧臨床において確固たる地位を築いてきた。一方、女性における血圧測定においては、月経周期や閉経の血圧に及ぼす影響、妊娠経過なども考慮する必要があるが、これらにおける家庭血圧のデータは未だ十分ではない。今後は、女性における家庭血圧のエビデンスの集積もまた重要であると考えられる。

文 献

- 1) Ogihara T, et al: The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 32: 3-107, 2009.
- 2) Ohkubo T, et al: Home blood Pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than dose screening blood pressure measurement: a population based observation in Ohasa-

- ma, Japan. *J Hypertens* 16 : 971-975, 1998.
- 3) Ohkubo T, et al : How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk ? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens* 22 : 1099-1104, 2004.
 - 4) Asayama K, et al : Proposal of a risk-stratification system for the Japanese population based on blood pressure levels : the Ohasama study. *Hypertens Res* 31 : 1315-1322, 2008.
 - 5) Bobrie G, et al : Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 291 : 1342-1349, 2004.
 - 6) Ugajin T, et al : White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension : the Ohasama study. *Arch Intern Med* 11 : 1541-1546, 2005.
 - 7) Kato T, et al : Factors associated with day-by-day variability of self-measured blood pressure at home : the Ohasama study. *Am J Hypertens* 23 : 980-986, 2010.
 - 8) Kikuya M, et al : Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis : the Ohasama study. *Hypertension* 52 : 1045-1050, 2008.
 - 9) Watanabe Y, et al : Parental longevity and offspring's home blood pressure : the Ohasama study. *J Hypertens* 28 : 272-277, 2010.
 - 10) Watanabe Y, et al : Accumulation of common polymorphisms is associated with development of hypertension : a 12-year follow-up from the Ohasama study. *Hypertens Res* 33 : 129-134, 2010.
 - 11) Seki M, et al : Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women : the Ohasama study. *J Hypertens* 28 : 1814-1820, 2010.
 - 12) Pickering TG, et al : Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring : a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 52 : 10-29, 2008.
 - 13) Parati G, et al : European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home : a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 26 : 1505-1526, 2008.
 - 14) Denolle T, et al : Home blood pressure during normal pregnancy. *Am J Hypertens* 18 : 1178-1180, 2005.
 - 15) Metoki H, et al : Seasonal trends of blood pressure during pregnancy in Japan : the babies and their parents' longitudinal observation in Suzuki Memorial Hospital in Intrauterine Period study. *J Hypertens* 26 : 2406-2413, 2008.
 - 16) Denolle T, et al : Diagnosis of white coat hypertension in pregnant women with teletransmitted home blood pressure. *Hypertens Pregnancy* 24 : 305-313, 2008.
 - 17) Brown MA, et al : The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 112 : 601-606, 2005.

出生体重の低い母親の妊娠糖尿病発症リスク

Maternal low birth weight as an independent risk factor for gestational hyperglycemia in Japanese

荒田 尚子

Naoko Arata

国立成育医療研究センター母性医療診療部代謝内分泌科

◎疫学的に、低出生体重児は成人後に肥満、糖代謝異常、心血管疾患などを高率に発症することが知られている。また、低出生体重で生まれた女性は、妊娠中も妊娠糖尿病などの糖代謝異常を合併しやすい。胎内・授乳幼児期の栄養環境を受けて遺伝子の発現機構の変化(エピジェネティック変化)が起こるが、その変化は遺伝子情報とともに次世代へ継承される。さらに、低出生体重で生まれた女性は妊娠中に糖代謝異常をはじめ妊娠高血圧症候群、早産、胎児発育遅延などを合併しやすいことが明らかにされており、このことは低出生体重疾患素因が増幅されて次世代へ継承される可能性を意味することから重要な問題と考えられる。



妊娠糖尿病, 低出生体重, リスクファクター, DOHaD, Transgenerational effects

Barker らにより 1986 年、低出生体重児が成人に達した後に冠動脈疾患での死亡率が高かったことを発端に胎児期の栄養不良が成人病の素因をつくるという Barker 仮説(成人病胎児期発症仮説)¹⁾が提唱され、その後、低出生体重と成人後の高血圧、糖尿病、肥満、高血圧との関係が示された²⁾。現在では、胎児期のみならず出生後の栄養もその後のさまざまな疾病発症に関与していることが明らかになるにつれて、「発達期の環境の変化に対応した不可逆的な反応(developmental plasticity)が生じると、発達が完了した時期の環境と一致すれば健康に生活できるし、もし一致しなければ成人期のさまざまな疾患の源になる」という developmental origins of health and disease(DOHaD)仮説が一般的になっている³⁾。

出生体重と成人後の糖尿病発症に関する研究は多数報告されているが、母体出生体重と妊娠中の耐糖能異常に関する報告は数少ない。本稿では、出生体重とその後の糖尿病発症や妊娠中の耐糖能異常に関する疫学的研究結果、および母体出生体重異常の妊娠中の耐糖能異常発症リスクについて

著者らの研究結果を紹介し、さらにその病態と次世代への影響の可能性について述べたい。

低出生体重とその後の糖尿病発症のリスク

出生体重と成人期の糖尿病発症に関する多くの報告があるが、2008 年に Whincup らが詳細なメタアナリシスを行った⁴⁾。それによると、多くは出生体重と成人期の糖尿病発症は負関連であるが、ピマインディアンやカナダ原住民などの北米原住民または若年 2 型糖尿病患者を対象とした場合はとくに 4 kg 以上の出生体重の糖尿病発症率が高く出生体重と糖尿病発症は U 字型の関係を示した。高出生体重児の糖尿病発症リスクの増大は糖尿病の遺伝的素因が強いグループにみられ、胎内ですでに母体の糖尿病に曝された結果である可能性を示している。

日本人に関しては、中年糖尿病男性⁵⁾、妊娠時すでに 2 型糖尿病を合併していた女性⁶⁾、2 型糖尿病合併小児^{7,8)}を対象とした報告がそれぞれある。穴澤らは 40~59 歳の 301 名の糖尿病男性と 1,823 名の非糖尿病男性において、2,500 g 未満の低出

生体重率は糖尿病男性で 18.6% と非糖尿病男性の 9.8% に比較して高頻度であったが、3,700 g 以上の出生体重率はそれぞれ 9.3% と 11.6% で変わらないことを報告した⁵⁾。また、妊娠中に 2 型糖尿病合併妊娠として管理された 174 名のうち自身の出生体重に関する問診票送付に回答のあった 64 名の出生体重の解析では、同時期に出生した日本人女性の出生体重分布と比較した 2,500~4,000 g の出生体重に対する 2 型糖尿病合併の相対危険度はそれぞれ 6.1 と 2.3 であり、2,500 g 未満の低出生体重児で妊娠時の 2 型糖尿病合併リスクは高率であることが示された⁶⁾。さらに、小児 2 型糖尿病患者 259 児では、2,500 g 未満の低出生体重と 4,000 g 以上の高出生体重の占める割合はそれぞれ 11.3% と 9.3% で、同時期の日本出生体重データ (2,500 g 未満 7.5%, 高出生体重 4,000 g 以上 1.4%; 1990 年) と比較すると、低出生体重のみならず高出生体重においても糖尿病発症リスクが増強することが示された。とくに高出生体重児の母親の糖尿病歴は 63% と高率であった^{7,8)}。海外の報告と同様に、日本人においても低出生体重児または胎内で高血糖曝露を受けた可能性の高い高出生体重児は将来、糖尿病発症リスクが高いといえる。

低出生体重と妊娠糖尿病発症のリスク

妊娠中は胎盤からの血糖を上昇させるさまざまなホルモンやサイトカインの産生によってインスリン抵抗性が増大する。インスリン分泌がインスリン抵抗性の増大を代償できなくなったときに妊娠糖尿病を発症する。そのリスクとして高齢、妊娠前肥満、糖尿病の家族歴、原因不明の習慣性流産、原因不明の周産期死亡歴、妊娠糖尿病や HFD (heavy for dates) 児分娩の既往、先天異常児の分娩歴などがあるといわれているが、妊娠は人生におけるさまざまな疾患の負荷試験の場ともいわれていることから、低出生体重児が妊娠中に糖代謝異常を合併しやすいことは容易に推測できる。

妊娠時の耐糖能異常については、母体の出生体重が低いほど妊娠糖尿病が多いという報告はいくつかあり、2006 年の第 4 回妊娠糖尿病国際ワークショップ会議において低出生体重が妊娠糖尿病のリスクのひとつであることが強調された⁹⁾。一方

で、北アメリカの原住民、アフリカ系アメリカ人、ヨーロッパの一部の民族において、高出生体重児も妊娠糖尿病の発症リスクとなる J 字^{10,11)}あるいは U 字型^{12,13)}であることも示された。高出生体重児の妊娠糖尿病の発症リスクは妊娠中の母親の糖尿病合併で補正すると消失あるいは減弱するともいわれており、高出生体重児での妊娠糖尿病の発症は母体糖尿病による高血糖が高出生体重の原因になっているのであろう。2,500 g 未満の低出生体重の妊娠糖尿病発症リスクの報告はこれまでのものはおよそ 1.7~3.7 であり、低出生体重の成人 2 型糖尿病発症リスクはあっても 1.5 前後と、低出生体重は妊娠中の耐糖能異常とより関連性がありそうである。

低出生体重と日本人における妊娠糖尿病発症のリスク

著者らの施設で行った低出生体重と日本人における妊娠糖尿病発症のリスクに関するデータを提示する。2006~2009 年の間に妊娠分娩管理を行われた単胎妊婦のうち、耐糖能異常妊婦 146 名 (妊娠糖尿病 65 名、75 g 糖負荷検査で 1 点のみの異常 81 名)、および妊娠中期 50 g グルコースチャレンジテストの 1 時間血漿グルコース値が 139 mg/dl 以下であった正常耐糖能妊婦 220 例 (対照群) を対象とし、妊娠中に母体自身の出生体重と低出生体重 (2,499 g 以下) と高出生体重 (4,000 g 以上) の正常出生体重 (2,500~3,999 g) に対する妊娠中耐糖能異常発症リスクを検討した。日本産婦人科学会・日本糖尿病学会の旧診断基準 (1984, 1999 年) に従って妊娠糖尿病の診断を行ったが、HbA1c 6.1% 以上か空腹時血漿グルコース値 126 mg/dl 以上の症例の明らかな糖尿病と思われる症例は除外した。

年齢、妊娠前体重、妊娠前 BMI、第一親等の糖尿病の家族歴、原因不明の習慣性流産・早産の頻度は、対照群に比較して耐糖能異常群で有意に高値であったが ($p < 0.001 \sim 0.01$)、その他の因子は耐糖能異常群と対照群で差はなかった (表 1)。対照群 220 例および耐糖能異常群 149 例における母体出生体重の分布はいずれも正規分布を示し、耐糖能異常群が対照群に比較しやや低出生体重側

表 1 患者背景(対照群・耐糖能異常群)

	Impaired glucose tolerance			Control
	OAV+GDM	OAV	GDM	
n	146	81	65	217
Age(year)	36.7±4.05***	36.3±3.87**	37.1±4.25**	34.8±4.23
Usual BMI	22.2±4.42***	22.2±4.40***	22.2±4.50***	19.9±2.22
Family history of diabetes (1st degree relations)	56(38.4%)***	32(39.5%)***	24(36.9%)***	18(8.3%)
Pregnancy by ART	27(18.5%)	13(16.0%)	14(21.5%)	30(13.8%)
Hypertension diagnosed before pregnancy	8(5.5%)	8(9.9%)	0	0
History of GDM/HFD	8(5.5%)	5(6.2%)	3(4.6%)	0
History of PIH	4(2.7%)	4(4.9%)	0	5(2.3%)
History of habitual miscarriage/preterm delivery of unknown etiology	10(6.8%)***	6(7.4%)***	4(6.2%)***	1(0.5%)
History of perinatal death of unknown etiology	5(3.4%)	4(4.9%)	1(1.5%)	2(0.9%)
History of offspring with a congenital malformation	4(2.7%)	3(3.7%)	1(1.5%)	3(1.4%)

OAV : one abnormal value in glucose tolerancetest, GDM : gestational diabetes mellitus, ART : assisted reproductive technology, HFD : heavy for date, PIH : pregnancy induced hypertension.

*** : $p < 0.001$, ** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ vs. control.

にシフトした(図 1)。低出生体重の割合は耐糖能異常群で 11.7% と対照群の 2.8% に比較して高率であり、高出生体重の割合は耐糖能異常群で 1.7%、対照群で 2.8% と同様の割合であった(図 1)。母体正常出生体重を基準とした母体低出生体重の妊娠中の耐糖能異常発症に対する粗オッズ比は 4.57、妊娠糖尿病に対する粗オッズ比 6.45 であり、妊娠中の耐糖能異常発症に関連する因子を調整後はそれぞれ 6.12、8.28 と、さらに高リスクになった(図 2)。一方で、母体高出生体重(4,000 g~)の妊娠中の耐糖能異常発症に対するオッズ比は、関連因子を調整後も有意ではなかった。海外の母体低出生体重の妊娠糖尿病発症リスク比は約 1.7~3.7 であることを考えると、著者らの結果が一般日本人女性に該当すると仮定した場合、母体低出生体重は日本人の妊娠糖尿病発症のより重要なリスク因子と考えられる。

低出生体重と妊娠中耐糖能異常発症の病態

低出生体重は一般に胎児期栄養環境不良のマーカ―として考えられるが、出生後は過栄養にもさらされることが多く、胎内栄養環境不良および出生後過栄養環境を反映している可能性がある。このような胎内・授乳幼児期の環境を受けて遺伝子の発現機構の変化(エピジェネティック変化)と臓器

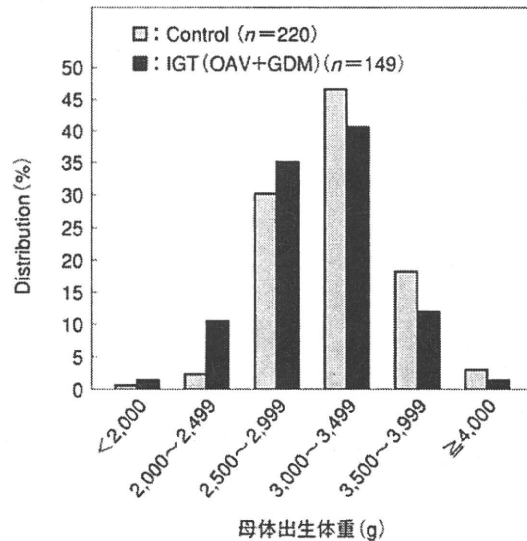


図 1 妊娠中の耐糖能異常群と対照群の母体出生体重の分布

妊娠中の耐糖能異常(OAV+GDM)149例と対照220例の母体出生体重の分布はいずれも正規分布を示し、耐糖能異常群が対照群に比べやや左に推移した。

発達異常が生じ、筋肉、脂肪、肝組織におけるインスリン抵抗性の増強、膵におけるβ細胞量の低下やインスリン分泌低下、視床下部下垂体副腎系の反応異常、視床下部におけるエネルギー調節機構の異常などが引き起こされた結果、成人後の耐

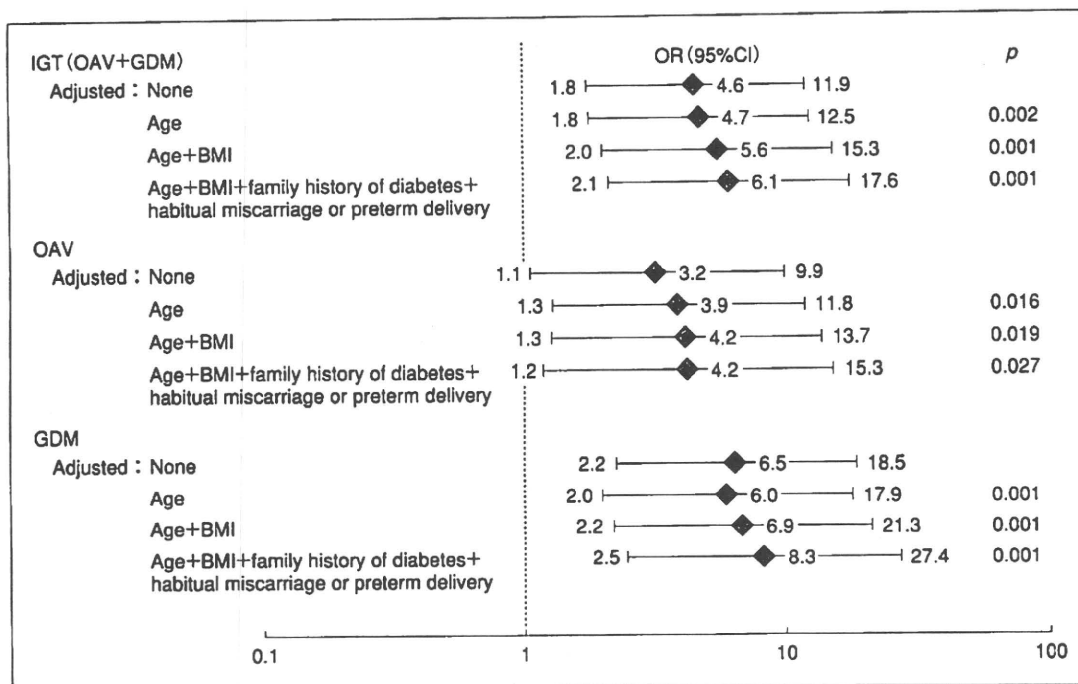


図 2 正常出生体重(2,500~3,999 g)を基準とした低出生体重(2,499 g以下)の妊娠中の耐糖能異常発症に対するオッズ比

糖能異常が発症しやすくなると考えられている¹⁴⁾。妊娠中の耐糖能異常発症についても同様の機序が推定できる。

低出生体重児の耐糖能異常発症のおもな病態として、多くの動物実験ではインスリン抵抗性の増大および不可逆的な胎児期の膵β細胞の構造と機能変化によるインスリン分泌不全が示されている^{14,15)}。低出生体重に関する臨床研究では高インスリン血症やインスリン抵抗性増強を示した報告が数多くなされているが¹⁶⁻¹⁸⁾、インスリン分泌不全を示した報告は数少ない。正期産で10パーセント未満の出生体重であった19歳男性20名とそれに対するコントロール男性20例において、インスリンランプおよび糖負荷検査によるインスリン感受性およびインスリン分泌能を比較した報告では、インスリン感受性に差はなかったが、インスリン感受性で補正したインスリン分泌能、すなわち disposition index (DI) は低出生群で30%減少していた¹⁹⁾。

さらに、第二次世界大戦中のオランダ飢饉出生コホート研究対象者(平均年齢58歳)のうち正常耐糖能者96名に経静脈的糖負荷検査を施行し、イ

ンスリン抵抗性とインスリン分泌能を飢饉に曝されていない対照群と比較した研究がある。妊娠中期に飢饉に曝されたものは、インスリン初期分泌能は20%の低下、DI値は約53%低下を示したが、インスリン抵抗性指標に差はなかった²⁰⁾。

さらに、低出生体重とその後の耐糖能障害の病態を考えるうえで、遺伝的素因やその他の環境因子も無視することはできない。遺伝的素因に関して、1999年にHattersley²¹⁾は遺伝的なインスリン機能不全が胎児の成長阻害と将来の糖尿病発症の共通要因となりうるという“胎児インスリン仮説”を提唱した。近年、2型糖尿病関連遺伝子のゲノムワイド相関解析から多くの疾患関連遺伝子が同定され、その一部の遺伝子のうちβ細胞機能不全との関連性がいわれているCDKAL1とHHEX-IDE^{22,23)}の低出生体重との関連性が報告され、β細胞機能不全と低出生体重、2型糖尿病発症の共通遺伝的要因の関与も見直されている。

低出生体重女性の妊娠の次世代に対する影響 (intergenerational effects)

低出生体重で生まれると、成人後に高血圧、糖

代謝異常, 心血管疾患などを高率に発生しやすいが, これらの疾患関連遺伝子情報とともにヒストンのメチル化などの変化, すなわちエピジェネティックな変化も次世代へ継承される²⁴⁾. とくに低出生体重で生まれた女性の場合は, 自らの妊娠の際に糖代謝異常をはじめ妊娠高血圧症候群, 早産, 低出生体重児分娩, 胎児発育遅延などを合併しやすいことが報告されている²⁵⁾. このことは, 低出生体重で生まれた女性の疾患素因はさらに胎内環境という点で増幅されて次世代へ継承される可能性を示している. 次世代への疾患素因の継承を断ち切るという点から, 低出生体重で生まれた児の食事や運動, 禁煙といった生活環境の適正化と, 低出生体重で出生した女性の妊娠中は胎内環境を悪化させないための十分な妊娠管理を行う必要性があることを最後に強調したい.

文献

- 1) Barker, D. J. and Osmond, C. : *Lancet*, 1 : 1077-1081, 1986.
- 2) Barker, D. J. et al. : *Diabetologia*, 36 : 62-67, 1993.
- 3) Gluckman, P. D. and Hanson, M. A. : *Science*, 305 : 1733-1736, 2004.
- 4) Whincup, P. H. et al. : *JAMA*, 300 : 2886-2897, 2008.
- 5) Anazawa, S. et al. : *Diabetes Care*, 26 : 2210-2211, 2003.
- 6) 末原則幸 : 糖尿病と妊娠, 2 : 35-38, 2002.
- 7) Sugihara, S. et al. : *Pediatr. Diabetes*, 9 : 285-290, 2008.
- 8) Wei, J. N. et al. : *Diabetes Care*, 26 : 343-348, 2003.
- 9) Pettitt, D. J. and Jovanovic, L. : *Diabetes Care*, 30 (Suppl. 2) : S147-S149, 2007.
- 10) Egeland, G. M. et al. : *Br. Med. J.*, 321 : 546-547, 2000.
- 11) Innes, K. E. et al. : *JAMA*, 287 : 2534-2541, 2002.
- 12) Williams, M. A. et al. : *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, 13 : 452-465, 1999.
- 13) Pettitt, D. J. and Knowler, W. C. : *Diabetes Care*, 21 (Suppl. 2) : B138-B141, 1998.
- 14) Warner, M. J. and Ozanne, S. E. : *Biochem. J.*, 427 : 333-347, 2010.
- 15) Martin-Gronert, M. S. and Ozanne, S. E. : *J. Nutr.*, 140 : 662-666, 2010.
- 16) Phillips, D. I. et al. : *Diabetologia*, 37 : 150-154, 1994.
- 17) Clausen, J. O. et al. : *Am. J. Epidemiol.*, 146 : 23-31, 1997.
- 18) McKeigue, P. M. et al. : *Diabetologia*, 41 : 1133-1138, 1998.
- 19) Jensen, C. B. et al. : *Diabetes*, 51 : 1271-1280, 2002.
- 20) de Rooij, S. R. et al. : *Diabetes Care*, 29 : 1897-1901, 2006.
- 21) Hattersley, A. T. and Tooke, J. E. : *Lancet*, 353 : 1789-1792, 1999.
- 22) Freathy, R. M. et al. : *Diabetes*, 58 : 1428-1433, 2009.
- 23) Morgan, A. R. et al. : *BMC Med. Genet.*, 11 : 125, 2010.
- 24) Drake, A. J. and Walker, B. R. : *J. Endocrinol.*, 180 : 1-16, 2004.
- 25) Velez, M. P. et al. : *Rev. Panam. Salud. Publica*, 26 : 112-119, 2009.

* * *

