

機関番号：82602

研究種目：研究基盤（C）

研究期間：平成 20 年度 ～ 平成 22 年度

課題番号：20590669

研究課題名（和文） 多胎児における生活習慣病胎児期起因説の検証

研究課題名（英文） Fetal origin of life related diseases in multiple births

研究代表者 加藤則子

（国立保健医療科学院 生涯保健部 ）

研究者番号：30150171

研究成果の概要（和文）：多胎児における生活習慣病胎児期起因説の検証

研究成果の概要（英文）：Fetal origin of life related diseases in multiple births

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
20 年度	1300000	0	1300000
21 年度	1400000	0	1400000
22 年度	700000	0	700000
年度			
年度			
総計	2400000	0	2400000

研究分野：ライフサイエンス

科研費の分科・細目：社会医学

キーワード：多胎児 低出生体重 子宮内発育遅滞 生活習慣病胎児期起因説

## 1. 研究開始当初の背景

生活習慣病胎児期起因説は Barker によって唱えられた(Barker DJP, et al. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet* II (8663): 577-580, 1989.)。胎児期に低栄養状態にあると、摂取エネルギーを脂肪組織等に蓄積しやすい体質となり、生活習慣病発症の原因となるという説である。多胎児は正常妊娠経過で出生しても単胎に比べると低出生体重になりやすく、死産や新生児死亡のリスクが高いために、妊娠期間中から単胎児以上に慎重なケアが必要であるとされている。多胎児は半数以上が低出生体重児であるため、生活習慣病の発症率が単胎児よりも高いと言われている(Phillips DI, Hales CN, Barker DJ. Can twin studies assess the genetic component in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus? *Diabetologia*. 1993 ;36(5):471-2., Geus EJ,

Posthuma D, Ijzerman RG, Boomsma DI. Comparing blood pressure of twins and their singleton siblings: being a twin does not affect adult blood pressure. *Twin Res*. 2001 ;4(5):385-91.)。

一方で、多胎児は同じ妊娠期間と出生体重であるならば、むしろ単胎児より周産期死亡率が低い事が分かっている(Kato N, Matsuda T. Estimation of optimal birth weights and gestational ages for twin births in Japan. *BMC Public Health*. 2006. 6;45)。それゆえ、同じような子宮内胎児発育不全状態にあっても、単胎児と多胎児では生活習慣病発症リスクが異なるのではないかという推論が成り立つが、これに関しては内外に定説がまだ無い。単胎児と多胎児の、出生時から 12 歳までの身体計測値や健康状態に関する縦断的なデータを用いて、多胎児における生活習慣病発症リスクが単胎児とどのように違う

かを検証する事により、この結論の定まっていなない国際的な議論に一石を投じるものである。

多胎児の子宮内発育遅滞は単胎児のそれと機序が異なるため、多胎児において単胎児と同様に生活習慣病胎児起源説が当てはまるかどうかについて検討した。文献レビューを行ったところ、多胎児における生活習慣病胎児起源の検討は、遺伝と環境の影響について双生児法を用いて評価する趣旨の研究がほとんどであった。本研究課題の、低出生体重であることが生活習慣病リスクにつながっていく度合いが単胎と多胎でどのように異なるかという観点の論文はわずかであり、それらは双胎においては生活習慣病リスクが起こりにくいというものだった。

双生児の出生体重と生活習慣病リスクとの関連を調べた研究は多いが、単胎児との比較というより、双生児法を用いてそれらの関係に遺伝と環境がどう絡むかと言った趣旨の解析を行っている。スウェーデンの若い男性双子スタディー (Int J Obes, 31(2007)Silventoinen et al) では、BMI の相関は18歳に近付くほど18歳との関連が大きくなることが分かった。J Clin Endoc Med, 95(2007)Skidmore et al では、女性双生児で出生体重とインシュリン抵抗性との関連を双生児法で検討している。J Int Med (2007)Grunnlet et al は、双生児法で出生体重と耐糖能の関連を調べている。J Clin Endoc Med, 97(2009) Beardsall et al は双生児法による検討で出生体重との関連を見ている。Eur J Pediatr, 161(2002)O' Sullivan et al は 出生体と血圧との関連を見ようとする場合でも、血圧の評価が困難であることが多いことを指摘している。本研究においても、小児の正確な血圧データを集めることは困難であった。

Berminham Twin Study の成果の一つとして、双生児では、低体重であるからと言って必ずしも高血圧や肥満につながることが分かった(Diabetologia,44 (2001)Baird et al)この論文の考察の部分には双子にバーカー仮説が成り立つのかということについての洞察が繰り広げられている。Van Asshe et al(1994)Lancet,343 では、双子の場合、子宮内発育遅滞があっても、インシュリン分泌能には異常がなかった。また、Vegero et al(1994)Lancet,343 では、Swedish twin registry で、一卵性双子の小さいほうでは血圧が高く、バーカー仮説のもでるとなっていると記述している。これについても、Curr Opin Clin Nutr Metab Care,10(2007)Vaag et al でも、同様の結果が認められている。BMJ,318(1999)Williams et al では、喫煙している母親から生まれた双生児で、低体重で

あるからと言って必ずしも高血圧や肥満につながらないことが分かった。この報告は議論を活性化した。Phillips は BMJ,319(1999) で、双子は胎児起源説が当てはまらないと主張した。Doyle は BMJ,319(1999)で、双子は単胎児に比べて基本的に発育遅滞にあるので、バーカー仮説の例外となりうる、単胎児と双子と比べることで、バーカー仮説のメカニズムをより明確にすることができるとしている。

## 2. 研究の目的

1. (主に対象) 多胎児学級を有する中学校の入学時に収集された情報のデータベースを活かして、単胎児と多胎児に置いて出生体重群ごとにどのような体格の推移を取るかを整理する。
2. 単胎児及び多胎児に置いて、出生体重と小学校入学時(6歳)中学入学時(12歳)における血圧、体格、ライフスタイル、QOL との関連を明らかにし、両者におけるそれを比較する。

## 3. 研究の方法

本研究で収集できたデータにおいて、単胎と双胎との間で生活習慣病胎児起源の起こり方がどのように異なるかを検討した。1歳以降の小児期のBMIは成長とともに一旦下降してから増加に転ずる。この時期を adiposity rebound age といい、多くの研究により、この時期が早い方が成長に伴って生活習慣病リスクが起こりやすいことが分かっている。

生活習慣病のアウトカム指標としては、血圧、耐糖能、BMIなどがあげられるが、12歳までの身体計測情報からそれを推測する方法がある。幼児期から学童期にかけて小児のBMIの水位は弁償から増加に転ずることが分かっている。CochreaらはAm J Clin Nutr, 49(1984)で、この時期をAdiposity rebound age (以下ARA)と名付け、この時期が早いことが成人になってからの肥満リスクと密接な関係があると言った。その後ARAが成人の肥満リスクにつながることは次々と報告され、Kiess et al (2001)Horm Res, 56, Prokopec et al, Annal Human Biol, 20(1993), Dhargarn NEJM, 350(2004)では成人になってからの耐糖能との関連が明らかにされている。多くの論文はTaylor et al (2005) Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 8等のレビュー研究にまとめられている。

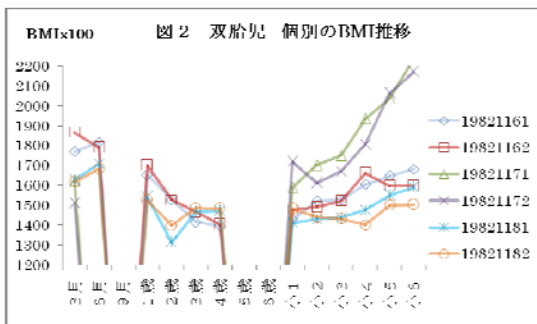
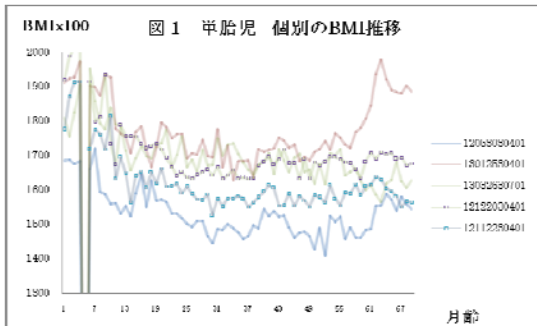
そこで、adiposity rebound ageと出生体重との関連を双胎と単胎で比較することにより、両者の間で子宮内発育遅滞が生活習慣

病リスクにつながっている割合がどのように異なるかを検討した。

ARA の計算法については、Krock が Int J Obes 2006 に単に連続データから機械的に最小値を取るのではなく、トレンドをよく目視し総合的に判断する必要がある。最小値の周囲でプラトーの部分があるなど、ARA をより正確に反映するとり方の配慮を要する場合が多いことを指摘している。本研究でARAの算出はこれを参考にすることとした。

単胎児のデータとしては男女計 258 例、出生から 6 歳まで毎月身体計測を行ったものが得られた。多胎児のデータとしては、男女計 1864 例、出生から 12 歳まで 1 年ごとの計測データを得た。

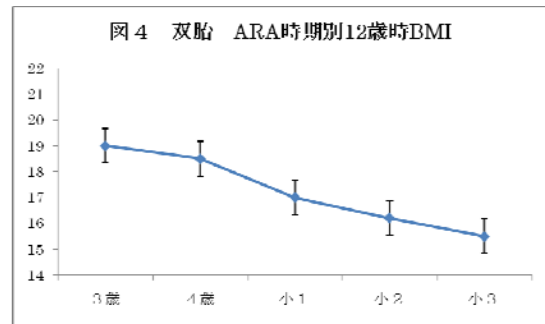
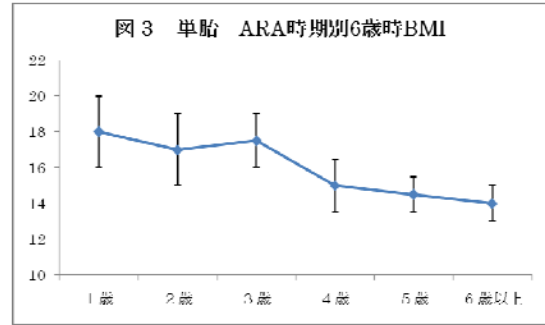
ARA の算出に当たっては、BMI 推移の目視を活用した。単胎児では 1 か月ごとの計測で偶然変動が多いので (図 1)、目視でならして見た場合の最小の BMI を与える年齢を ARA とした。双子の場合一年間隔の計測のため (図 2)、1 歳以降最小の BMI を与える年齢を ARA とした。図 2 をみると、BMI の推移は双子の組の間でとてもよく似ていることが印象的である。



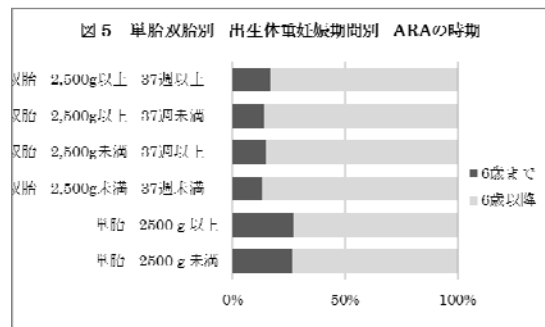
単胎児の場合は ARA と 6 歳 BMI の関連を、双胎児の場合は ARA と 12 歳の BMI との関連を調べた。さらに、それらと子宮内発育状況との関連を見るため、双胎単胎別に出生体重群別、妊娠期間別の ARA や 6 歳もしくは 12 歳の BMI を比較検討した。

#### 4. 研究成果

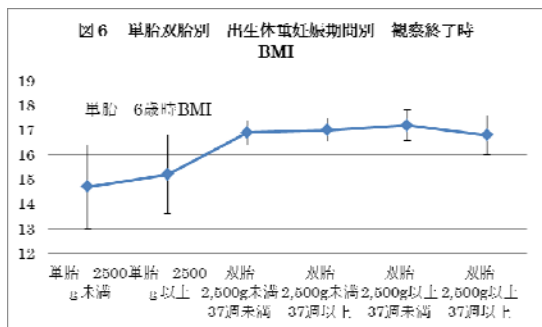
単胎児は ARA 別の 6 歳の BMI を見ることが出来たが (図 3)、ARA が大きくなるほど 6 歳 BMI は小さくなり、肥満傾向がすくなかった。双胎児は ARA 別の 12 歳の BMI を見ることが出来たが (図 4)、ARA が大きくなるほど 6 歳 BMI は小さくなり、肥満傾向がすくなかった。ARA 大きいほど成人の肥満リスクが低くなるという定説に合致していた。



双胎と単胎で、出生体重や妊娠期間別に、ARA が 6 歳未満と 6 歳以上との割合がどのように異なるかを比較した (図 5)。双胎のほうが ARA が 6 歳以上である場合の割合が大きかった。出生体重が 2500g 未満である場合は 2500g 以上の場合に比べて、ARA が 6 歳未満の割合が大きい傾向にあった。双胎児においては、出生体重群が同じである場合、妊娠期間が大きい群がわずかに ARA 6 歳未満が少なく、子宮内発育不全があった場合に ARA が小さくなる傾向が示唆された。



双胎と単胎で、出生体重や妊娠期間別に、観察終了時のBMIがどのように異なるかを検討した(図6)。単胎では、出生体重2500g以上と未満で、6歳のBMIにほとんど差がなかった。双胎では、出生体重が2500g未満である場合は2500g以上の場合に比べて、BMIがわずかに小さく、また、双胎児においては、出生体重群が同じである場合、妊娠期間が大きい群が12歳BMIわずかながら大きい傾向にあり、子宮内発育不全があると、12歳に肥満傾向が起ることが分かった。



単胎・双胎ともに adiposity rebound age が若いほど6歳又は12歳で肥満傾向が大きい関連が認められた。妊娠期間を調整すると、同じ程度の低出生体重であれば、単胎の方が adiposity rebound age が若く、6歳における肥満傾向が強いことが分かった。双胎の場合は単胎ほど IUGR が生活習慣病胎児起源に結びつかないことが明らかになった。単胎の場合の子宮内発育不全は、栄養の胎盤供給が不十分なため生活習慣病胎児起源に結びつきやすいこと、双胎の低体重は子宮の大きさの制限によるので生活習慣病胎児起源を引き起こしにくいことが示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

加藤則子, 須藤紀子. The Knowledge of Community Public Health Nurses in Supporting Multiple Birth Families. 保健医療科学. 国際保健医療科学院 2010. 9;59(3):298-303.

石津博子, 益子まり, 藤生道子, 加藤則子, 塩澤修平. 前向き子育てプログラム (Positive Parenting Program; Triple P) による介入効果の検証. 小児保健研究 2008;67(3):487-495

Kato N, Sato K, Takimoto H, Sudo N. BMI for

Age References for Japanese Children - Based on the 2000 Growth Survey. Asia-Pacific journal of Public Health. 2008. 10;20 Supplement:118-127

加藤則子. 多胎児の成長と発達. チャイルドヘルス 2010;13(10):705-8.

加藤則子. 特集 母子保健をめぐる今日的課題 発達障害の早期発見と乳幼児健診の現状. 公衆衛生 2010;74(10):850-3.

加藤則子. 小児の健全な食生活習慣の確立にむけて 第37回日本小児栄養消化器肝臓学会 かがわ国際会議場. 2010年10月9-10日 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 24 増刊号 第37回日本小児栄養消化器肝臓学会 講演抄録集 2010;111-2

柳川敏彦, 平尾恭, 加藤則子, 北野尚美, 上野昌江, 白山真知子, 山田和子, 家本めぐみ, 包丁高子, 志村光一, 梅野裕子. 児童虐待予防のための地域ペアレンティング・プログラムの評価に関する研究—「前向き子育てプログラム (トリプルP)」の有用性の検討—. 特集 第14回学術集会 (ひろしま大会). 子どもの虐待とネグレクト. 日本子ども虐待防止学会 2009;11(1):54-68.

加藤則子. Construction of BMI for age references for Japanese children from the 2000 national growth survey. 日本成長学会雑誌. 2009;15(2):37-44.

加藤則子. 特集 乳幼児健診とその周辺 I. 総論 1. 乳幼児健診の現状. 小児科臨床. 日本小児医事出版社. 2009;62(12):2539-44.

加藤則子. 新しい子育て支援の考え方: トリプルP. ~Positive Parenting Program 前向き子育てプログラム~. さいたま小児保健 NO. 51 埼玉県小児保健協会; p. 13-6.

加藤則子. 幼児健康度調査から. 小児科臨床特集「食育講座—小児医療に係わる人のために」II. 今なぜ食育が必要か 1. 子どもの栄養・食の現状と食育 日本小児医事出版 2008;61(7):1291-7

加藤則子. 子どもを肥満にしないために. 特集 子どもの食育について. 東京小児科医会報 2008;27(1):32-35

加藤則子. 日本人の食文化 〈小児の栄養〉子どもたちの「食育」最新知識. 小児内科. 東京医学社 2008;40(9):1400-03

[学会発表] (計 8 件)

益子まり, 石津博子, 加藤則子. トリプルP (前向き子育て) のチップシート (アドバイスシート) を活用した健康相談、健康教育等の取り組み. 第57回日本小児保健学会. 2010. 9. 16-18. 子ども達の未来を信じよう、そして、子ども達が夢を持てる社会に 講演集 p. 166

加藤則子, 益子まり, 石津博子, 柳川敏彦. 川崎市におけるペアレントトレーニング(グループトリプルP)の介入効果. 第57回日本小児保健学会. 2010.9.16-18. 子ども達の未来を信じよう、そして、子ども達が夢を持てる社会に 講演集 p.229

加藤則子. 市民公開シンポジウム 小児の健全な食生活習慣の確立にむけて 4)小児の食生活と食環境 第37回日本小児栄養消化器肝臓学会 かがわ国際会議場. 2010年10月9-10日 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 24増刊号 第37回日本小児栄養消化器肝臓学会 講演抄録集 2010;111-2

柴田俊一, 企画者. 小椋知子, 加藤則子, 中川和子, 柿田多佳子, 発表者. 虐待予防における親支援プログラムの効果—各プログラムの特徴とその効果— 日本子ども虐待防止学会 第16回学術集会くまもと大会 未来へ歩む子ども達を守ろう; 2010.11.27-28.;熊本. プログラム・抄録集; p.76-7

加藤則子, 瀧本秀美, 須藤紀子, 藤原武男. 親トレーニングによる思春期問題への介入の可能性について. 第28回日本思春期学会総会 平成21年8月28日-30日. 学術集会抄録集;p.84.

末次美子, 浅見恵梨子, 内村直尚, 加来恒尋, 加藤則子, 新小田春美. “子どもの睡眠習慣促進のための健康教育リーフレット” 早起き元気さんのシール帳” の効果. 第50回日本母性衛生学会総会 2009年9月27日・28日. 母性衛生学会 学術集会抄録集; p.166.

三村明沙美, 須藤紀子, 加藤則子. リーフレット配布によるアルコール教育の効果. 第68回日本公衆衛生学会総会 奈良. 2009年10月21日・22日・23日. 第68回日本公衆衛生学会総会抄録集; p413.

加藤則子, 藤原武男, 石津博子, 益子まり, 塩澤修. 川崎市におけるグループトリプルPの介入効果. 第68回日本公衆衛生学会総会 奈良. 2009年10月21日・22日・23日. 68回日本公衆衛生学会総会抄録集; p443.

[図書] (計7件)

加藤則子. 日本人小児の体格とその評価. 小児メタボリックシンドローム. 小児科臨床ピクシス6. 中山書店; p.2.

加藤則子. 身体発育の正常と異常. 図表で学ぶ小児保健. 建ぱく社;p.11-22.

加藤則子, 柳川敏彦編集. トリプルP～前向き子育て17の技術～「ちょっと気になる」から「軽度発達障害」まで— 診断と治療社 2010.9.20

加藤則子. 概観(からだ全体) 鈴木隆雄, 衛藤隆, 編. からだの年齢辞典 東京:朝倉

書店; 2008:1-6.

加藤則子, 瀧本秀美. わが国における出生体重の減少とその要因 社会学的側面. ドーハッドその基礎と臨床 板橋家頭夫, 松田義雄編集. 金原出版.2008. P98-112

加藤則子. 現代における子どもの傷病. 子どもと家族のヘルスケア 元気なところからだを育む 子育て支援シリーズ5. 山形文治編集代表. ぎょうせい.2008. P72-107

林謙治, 監修. 加藤則子, 瀧本秀美, 藤原武男, 須藤紀子, 編著. 結語—子どもの健康を環境と食生活からとらえる 子どもをとりまく環境と食生活 妊娠期からのすこやかな発育・発達のために. 日本小児医事出版社 平成22年4月11日 p.284-6.

[産業財産権] 特になし

[その他] 特になし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

加藤則子 (国立保健医療科学院 生涯保健部 )

研究者番号 : 30150171

### (2) 研究分担者

須藤紀子 (国立保健医療科学院 生涯保健部 )

研究者番号 : 40280755

### (3) 連携研究者

滝本秀美 (国立保健医療科学院 生涯保健部 )

研究者番号 : 50270690