

生下時体重および現体重と血圧、 糖・脂質代謝パラメータとの関係 ——日本人若年者における検討

河邊 博史* 星山こずえ* 小野 恵子*
木村 美枝* 齊藤 郁夫*

近年、英国のグループを中心に生下時体重とその後の血圧との関係が注目されている。特に、Barkerらは疫学的調査に基づき、生下時体重が標準値の下限域だと将来的に血圧上昇をきたす可能性が高いと提唱している¹⁾。しかし、この意見に対しては、特定の地域における社会経済的な影響が関与し、国際的に受け入れられるかどうかに関しては疑問も投げかけられている²⁾。一方、近年わが国では食生活の変化とともに栄養摂取の過剰が問題となり、体重増加と高血圧発症との関係が注目されていることから、生下時低体重児がその後過体重になった場合、より高血圧になりやすいことも推察される。さらに、生下時低体重は最近注目されている代謝性シンドローム X 発症との関係についても興味を持たれている³⁾。

そこで今回私どもは、わが国の平均年齢15歳の若年男女における、血圧あるいは糖・脂質パラメータなどと生下時体重の関係とともに、現体重との関係および現体重と生下時体重の比との関係について検討した。

対象と方法

1. プロトコール I

対象は某私立男子高等学校 1, 2 年生 (平均

年齢 15 歳) のうち、母子健康手帳の記載から妊娠期間が 38 週以上で、生下時体重が 2,500g 以上であったことを確認でき、研究参加に同意の得られた 98 名である。定期健康診断時に通常の身長・体重測定、血圧測定 [安静座位にて BP-103 N (日本コーリン) を用いて測定] のほか空腹時で採血し、脂質として血清総コレステロール (TC), HDL-コレステロール (HDL-C), トリグリセリド (TG) を測定し、その他血糖、インスリン、尿酸などを測定した。

2. プロトコール II

対象は某私立女子高等学校 1, 2 年生 (平均年齢 15 歳) のうち、プロトコール I と同様の条件を満たした 80 名である。定期健康診断時に通常の身長・体重・血圧測定のほか採血し、脂質として TC, HDL-C を測定した。

3. 測定

血液検体は採血当日に住友金属バイオサイエンス(株)に輸送し測定した。血清 TC, TG は酵素法、血清 HDL-C は化学修飾酵素法、血糖は電極法、インスリンは放射性免疫測定法の二抗体法にて測定した。

* 慶應義塾大学保健管理センター

4. 統計

表中の数値はすべて平均 ± 標準誤差で表した。二群間の差の検定には、Student's t-testを用いた。各因子間の相関は最小自乗法により相関係数を求め、回帰方程式を構成した。さらに、ステップワイズ回帰分析により15歳時の血圧、脂質を予測する最も有用な要因について変数増加法で検討した。P < 0.05を統計学的に有意差ありとした。

成績

1. 対象者の基礎データ

表1に、平均年齢15歳の対象者における男女別健康診断時の体格、血圧、脂質と生下時体重の比較を示した。男性は女性に比べてbody mass index (BMI) が大で、収縮期血圧も高値だったが、拡張期血圧には差を認めなかった。TCは女性が高値傾向を示したが有意でなく、HDL-Cは男性が有意に低値だった。なお、生下時体重は男性の方が大の傾向を認めたが有意

ではなかった。

表1 男女別健康診断時の体格、血圧、脂質と生下時体重の比較

	男性 (98名)	女性 (80名)
身長 (cm)	169.9±0.6	158.3±0.5**
体重 (kg)	59.8±0.8	48.7±0.6**
BMI (kg/m ²)	20.7±0.2	19.5±0.2**
収縮期血圧 (mmHg)	117±1	108±1**
拡張期血圧 (mmHg)	63±1	62±1
平均血圧 (mmHg)	81±1	77±1**
心拍数 (1/分)	76±1	85±1**
総コレステロール (mg/dl)	164±3	172±3
HDL-コレステロール (mg/dl)	59±1	64±1*
生下時体重 (g)	3312±43	3211±37

BMI=body mass index. *P < 0.05, **P < 0.01 対男性

2. 若年男性での検討 (表2)

1) 生下時体重と血圧、糖・脂質代謝パラメータとの関係

生下時体重と現在の血圧の間には有意な関係を認めなかった。一方脂質では、TCのみ生下時体重との間に有意な負相関

表2 生下時体重、現体重、現体重/生下時体重と各パラメータとの単相関

	生下時体重		現体重		現体重/生下時体重	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
収縮期血圧	r = -0.005	r = 0.031	r = 0.369 (r = 0.383)	r = 0.012 (r = -0.015)	r = 0.338 (r = 0.277)	r = -0.032 (r = -0.065)
拡張期血圧	r = -0.028	r = 0.003	r = 0.216 (r = 0.227)	r = 0.018 (r = -0.036)	r = 0.226 (r = 0.193)	r = 0.006 (r = -0.046)
平均血圧	r = -0.019	r = 0.014	r = 0.309 (r = 0.324)	r = 0.015 (r = -0.033)	r = 0.3 (r = 0.25)	r = -0.012 (r = -0.06)
心拍数	r = -0.07	r = 0.128	r = -0.124 (r = -0.129)	r = 0.081 (r = 0.086)	r = -0.024 (r = -0.004)	r = -0.039 (r = -0.045)
総コレステロール	r = -0.241	r = -0.351	r = 0.051 (r = 0.127)	r = -0.054 (r = -0.006)	r = 0.262 (r = 0.302)	r = 0.264 (r = 0.297)
HDL-コレステロール	r = 0.071	r = -0.045	r = -0.224 (r = -0.209)	r = -0.088 (r = -0.087)	r = -0.268 (r = -0.221)	r = -0.055 (r = -0.054)
logトリグリセリド	r = -0.187	—	r = 0.201 (r = 0.244)	—	r = 0.325 (r = 0.325)	—
空腹時血糖	r = -0.13	—	r = 0.046 (r = 0.102)	—	r = 0.134 (r = 0.175)	—
空腹時インスリン	r = 0.05	—	r = 0.3 (r = 0.366)	—	r = 0.258 (r = 0.242)	—
空腹時血糖/インスリン比	r = -0.143	—	r = -0.267 (r = -0.294)	—	r = -0.134 (r = -0.097)	—
尿酸	r = -0.178	—	r = 0.092 (r = 0.105)	—	r = 0.243 (r = 0.24)	—

r=相関係数。アンダーラインはP < 0.05を示す。なお、括弧内は現体重をbody mass indexに置き換えた場合の相関係数を示す。

($P < 0.05$) を認めたが, その他 HDL-C, TG, 空腹時インスリンなどとの間には有意な関係を認めなかった。

2) 現体重と血圧, 糖・脂質代謝パラメータとの関係

現体重と収縮期血圧 ($P < 0.01$), 拡張期血圧 ($P < 0.05$) との間には有意な正相関が認められた。一方, TC との間には有意な関係が認められなかったが, HDL-C ($P < 0.05$), 空腹時インスリン ($P < 0.01$) との間には有意な関係が認められた。また, 今回インスリン抵抗性の1つの指標として求めた空腹時血糖/インスリン比も, 現体重との間に有意な負相関を認めた ($P < 0.01$)。

なお, 現在の BMI との関係は, 現体重との関係とほとんど同様であった。

3) 現体重/生下時体重比と血圧, 糖・脂質代謝パラメータとの関係

現体重/生下時体重比は収縮期血圧 ($P < 0.01$), 拡張期血圧 ($P < 0.05$) のほか, TC ($P < 0.05$), HDL-C ($P < 0.01$), TG ($P < 0.01$), 空腹時インスリン ($P < 0.05$), 尿酸 ($P < 0.05$) とそれぞれ有意な相関を認めた。

なお, 現在の BMI /生下時体重比との関係は, 現体重/生下時体重比との関係とほとんど同様であった。

3. 若年女性での検討 (表2)

1) 生下時体重と血圧, 脂質との関係

若年女性においても, 生下時体重は現在の血圧と有意な関係を認めなかった。一方脂質では, 生下時体重と TC の間に有意な負相関を認めた ($P < 0.01$)。

2) 現体重と血圧, 脂質との関係

現体重と血圧の有意な関係はみられなかつ

た。また, 現体重と TC, HDL-C との間にも有意な関係が認められなかった。

なお, 現在の BMI も現体重と同様, 血圧, 脂質との有意な関係はみられなかった。

3) 現体重/生下時体重比と血圧, 脂質との関係

現体重/生下時体重比は, 血圧との有意な関係を認めなかった。一方, TC とは有意な正相関を認めたが ($P < 0.05$), HDL-C との有意な関係は認めなかった。また, 現在の BMI/生下時体重比も TC とのみ有意な正相関を認めた ($P < 0.01$)。

4. 15歳時の血圧, 脂質の予測要因

生下時体重, 現体重, 現体重/生下時体重比, 現在の BMI, 現在の BMI/生下時体重比を独立変数としたステップワイズ回帰分析を行ったところ, 男性では収縮期, 拡張期血圧には現在の BMI が, TC には現在の BMI/生下時体重比, HDL-C には現体重/生下時体重比がそれぞれ採用された。一方, 女性では TC のみに対し生下時体重が採用された。

考 察

生下時体重と血圧との関係については英国の Barker らが, 生下時体重と40歳時の血圧が逆比例し, これは母親の栄養状態が胎盤に反映し, 子供の生下時体重やいろいろな胎内環境に影響するためだと報告した⁴⁾。しかし, これに対しては社会経済学的背景の関与を指摘する意見もある²⁾。すなわち, Barker らの報告したグラスゴーにはもともと虚血性心疾患の発症頻度が5倍近く高い低所得者層が多く, 生下時低体重児も多いからである。そこで, 今回私どもはほぼ均一の社会経済学的背景を有すると考えられる某私立高等学校の生徒を対象に両者の関係を

検討した。

小さく生まれた子どもはその後の人生において血圧がより高くなり、心血管系疾患の危険が高まるという生下時低体重仮説は、多くのデータにより支持されているが⁵⁾、一方でこの関係は思春期には認められなかったとの報告もある^{5,6)}。今回の私どもの対象、すなわち日本人の平均年齢 15 歳の若年男女においても、生下時体重と現時点での血圧との間には明らかな関係が認められなかった。そこで、生下時体重のほか、現体重、現体重/生下時体重比、現在の BMI、現在の BMI/生下時体重比を独立変数としたステップワイズ回帰分析を行ったところ、男性では収縮期、拡張期血圧それぞれに現在の BMI が採用されたが、女性では採用される要因がなかった。以上の結果は、この年代の男性の血圧に対しては生下時体重よりも現在の肥満度の関与の方が大きいことを示した一方で、女性にはその関与を認めなかった。同様の結果は Muscatine 研究⁷⁾や Holland ら⁸⁾の成績にみられ、小児期における体重増加が成人での高血圧発症のリスクを高める、特にこの傾向が男性で強くみられることが示されている。今回の検討のみからは生下時体重低値、BMI 高値、体重の変化のいずれが一番成人での高血圧発症につながるかは明らかにできなかったが、平均年齢 15 歳のこの年代の少なくとも男性においては、生下時体重の影響よりも BMI 高値の影響の方が重要であることが示唆された。

ところで、生下時低体重が血圧に影響を及ぼす機序として最も有力な説は、母親の低栄養や低蛋白が影響して生下時体重が少ないと、腎臓のネフロン数や糸球体あたりの濾過面積が少なくなり、このことが成長とともに腎臓に負荷をかけ高血圧の原因になるというものである⁹⁾。ヒトの場合、腎形成は妊娠期間の最後の 6~8 週間に行われるため、この時期に成長障害がお

こるとネフロンの発育も制限されることがすでに確認されている¹⁰⁾。また、ネフロン数は生後には増えないことが知られており¹¹⁾、本態性高血圧症では生まれつきネフロン数の少ないことも報告されている¹²⁾。その他、生下時の体重が少ないため、子宮胎内で母親のグルココルチコイドに過剰に暴露されるため^{13,14)}、あるいは血管発育の障害¹⁵⁾を機序として指摘する報告もある。

血圧との関係以外に Barker らは、生下時低体重と代謝性シンドローム X 発症との間に明らかな関係が認められ、それは妊娠期間、喫煙習慣、飲酒量、現在あるいは生下時の社会的地位とは独立したものであると報告している³⁾。シンドローム X のうち、耐糖能異常については生後間もない時期の膵臓の発育障害がその後のインスリン分泌障害につながると推測されている¹⁶⁾。すなわち、膵臓のβ細胞は腎臓のネフロン同様生後には増えない細胞の代表で生まれつきその数が決まっている。今回の検討では男性のみであるが、現体重あるいは現在の BMIの方が、これらと生下時体重の比よりも空腹時インスリンあるいはインスリン抵抗性の 1 つの指標である空腹時血糖/インスリン比との関係が強かった。一方、脂質では、男女とも生下時体重と TC との間に負相関を認めたが、Barker らはすでに平均年齢 52 歳の対象で、生下時腹囲が小であると TC あるいは LDL-C が高値を示し、これは妊娠後期の発育が悪いと肝臓の発育も障害され、LDL-C 代謝に影響を及ぼすためとしている¹⁷⁾。彼らは同時に、生下時体重が小であると TC、LDL-C が大の傾向にあることも示している。今回の検討では、生下時体重のほか、現体重、現体重/生下時体重比、現在の BMI、現在の BMI/生下時体重比を独立変数としたステップワイズ回帰分析を行ったが、男性では TC には現在の BMI/生下時

体重比, HDL-C には現体重/生下時体重比がそれぞれ採用された。一方, 女性では TC に対し生下時体重が採用された。すなわち, 男性では生下時体重が少なめで現在の BMI あるいは現体重が大なほど TC が高めで HDL-C が低めであったが, 女性では生下時体重の少ないことのみが TC 高値に関与していた。したがって, 今後男性に対しては, この年代から高血圧および脂質異常の予防の意味での適正体重の維持, 特に生下時体重が少なかった場合には厳重な注意が必要であろう。このことは, 思春期および成人での体重コントロールプログラムが成人での高血圧を予防する重要な役割を有しているとする Seidman ら¹⁸⁾の報告と一致する。しかし, 一方で Lucas は, 膵β細胞機能の障害, 高血圧, 高脂血症, インスリン抵抗性が子宮内および生後間もない時期の環境の変化によってすでにプログラムされていると推測している¹⁹⁾。したがって, 今後この点を明らかにしていくためには大規模な縦断的な検討が必要であろう。

総 括

1. 平均年齢 15 歳の日本人の若年男性 98 名, 女性 80 名において, 生下時体重と現在の血圧との間には有意な関係が認められなかった。
 2. 男女とも, 生下時体重と TC との間には有意な負相関を認めた。
 3. 男性においては, 現体重あるいは現在の BMI と血圧との間に正相関, HDL-C との間には負相関を認めたが, 女性ではこの関係が認められなかった。
 4. 現体重あるいは現在の BMI と生下時体重の比は, 男性においては血圧, TC, TG, 空腹時インスリン, 尿酸と正相関, HDL-C と負相関を認めたが, 女性においては TC とのみ正相関を認めた。
 5. ステップワイズ回帰分析で, 男性の血圧には現在の BMI, 脂質には現体重あるいは現在の BMI/生下時体重比が採用された。一方, 女性では TC にのみ生下時体重が採用された。
- 以上より, 男性ではこの年代から, 将来の高血圧や脂質異常予防の意味で適正体重の維持, 特に生下時体重が少なかった場合にはより厳重な指導が必要と思われた。

文 献

- 1) Barker DJP : The fetal origins of hypertension. *J Hypertens* 14 (Suppl 5) : S117-S120, 1996
- 2) Paneth N, et al: Early nutritional origins of hypertension : a hypothesis still lacking support. *J Hypertens* 14 (Suppl 5) : S121-S129, 1996
- 3) Barker DJP, et al : Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X) : relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36 : 62-67, 1993
- 4) Campbell DM, et al : Diet in pregnancy and the offspring's blood pressure 40 years later. *Br J Obstet Gynaecol* 103 : 273-280, 1996
- 5) Law CM & Shiell AW : Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 14 : 935-941, 1996
- 6) Falkner B, et al : Birth weight is not associated with adult blood pressure in African Americans [Abstract]. *Am J Hypertens* 10 : 22A, 1997
- 7) Lauer RM & Clarke WR : Childhood risk factors for high adult blood pressure : the Muscatine Study. *Pediatrics* 84 : 633-641, 1989
- 8) Holland FJ, et al : Birth weight and body mass index in childhood, adolescence, and adulthood as predictors of blood pressure at age 36. *J Epidemiol Community Health* 47 : 432-435, 1993
- 9) Mackenzie HS & Brenner BM : Fewer nephrons at birth : a missing link in the etiology of essential hypertension? *Am J Kidney Dis*

- 26 : 91-98, 1995
- 10) Hinchliffe SA, et al : The effect of intra-uterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 99 : 296-301, 1992
 - 11) Lucas A & Morley R : Does early nutrition in infants born before term programme later blood pressure? *BMJ* 309 : 304-308, 1994
 - 12) Brenner BM & Chertow GM : Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 23 : 171-175, 1994
 - 13) Benediktsson R, et al : Glucocorticoid exposure in utero : new model for adult hypertension. *Lancet* 341 : 339-341, 1993
 - 14) Seckl JR : Glucocorticoids, feto-placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, and the early life origins of adult disease. *Steroids* 62 : 89-94, 1997
 - 15) Chapman N, et al : Vascular network geometry—the missing link between birth weight and cardiovascular risk [Abstract]. *J Hypertens* 14 (Suppl 1) : S 5, 1996
 - 16) Hales CN, et al : Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 303 : 1019-1022, 1991
 - 17) Barker DJP, et al : Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ* 307 : 1524-1527, 1993
 - 18) Seidman DS, et al : Birth weight, current body weight, and blood pressure in late adolescence. *BMJ* 302 : 1235-1237, 1991
 - 19) Lucas A : Programming by early nutrition in man. The childhood environment and adult disease. *Ciba Foundation Symposium* 156. (Ed) Bock GR, Whelan J, John Wiley, Chichester, p.38-55, 1991