

メディアミルクセミナー

主催: 社団法人 日本酪農乳業協会 <http://www.j-milk.jp/>

セミナー事務局 〒104-0045 東京都中央区築地4丁目7番1号 築地三井ビル 5階
TEL (03) 6226-6352 FAX (03) 6226-6354

No.30

“若年女性、特に妊産婦のやせと低栄養問題”

妊婦の栄養摂取不足と次世代の肥満発症リスク

浜松医科大学医学部附属病院 病院教授 周産母子センター長
伊東 宏晃先生

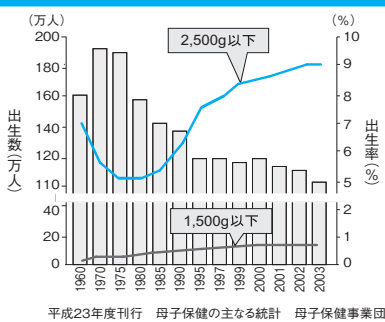
日本では1,500～2,500gの低体重で生まれる子どもが増えています。低体重で生まれた子どもは大人になってからメタボリックシンドロームなどのリスクが高くなるという仮説がある一方で、日本の妊婦さんは「体重を増やしすぎないように」と指導されています。今回は浜松医科大学附属病院 周産母子センターの伊東宏晃先生にこの仮説の内容とともに日本における妊娠中の体重指導の状況やその背景などを解説していただきました。

低出生体重児は大人になって心筋梗塞や肥満のリスクが高くなる

今、若い女性がかかなり不自然なダイエットをしています。今日はそれが次世代の子ども、あるいは成人の健康に影響を及ぼすかもしれないという話をします。

わが国では分娩数は減っていますが、生まれたときの体重が2,500g未満の低出生体重児が増えています(図1)。ただ、1,500g未満の子どもは大きくは増えていません。1,500～2,500gの子どもが年間十万人ぐらい、すなわち十人に一人です。平均出生体重もどんどん減り、今は3,000gを割っています。ちなみに北米では3,400gぐらいが平均出生体重です。

図1 出生数と出生体重2,500g以下の出生率

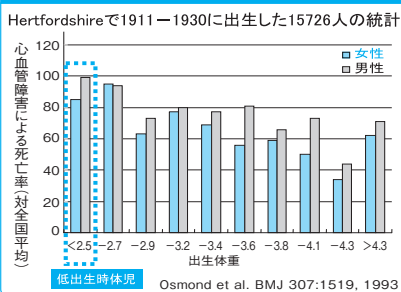


英国サザンプトン大学の教授だったバーカー (D. J. P. Barker) が面白い仮説を出しています。イングランドとウェールズでは18世紀後半に始まった産業革命によって貧しい地域と富んだ地域が出てきて、貧しい地域では新生児死亡率が高かった。約70年

後、地域間の経済格差が小さくなってからも、心筋梗塞のような心血管障害で亡くなる人が多い地域は、新生児死亡率が高かった、貧しかった地域と一致していました。

そして、彼が統計学者のオスモンド (C. Osmond) と一緒に研究したところ、最も関連していたのが出生体重で、2,500g未満だと心血管障害による死亡率が高かった(図2)。そして、低出生体重と心血管障害が関連するという“バーカー仮説”が提唱されました(Barker DJ et al. “Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales.” Lancet 1:1077, 1986)。ただ、この相関の理由を探すのは非常に難しい。動物の実験モデルも作れず、科学的な証明が困難です。

図2 出生体重と心血管障害の関連



心血管障害あるいは2型糖尿病*の重要なリスク因子は肥満、耐糖能異常などのメタボリックシンドロームです。現在、メタボリックシンドロームを中間パラメータとして間接的に心血管障害との相関を見る研究がされています。今日はその中で、特にメタボリックシンドロームの中心病的病態である肥満についてご紹介します。



プロフィール

伊東 宏晃 (いとう・ひろあき)
浜松医科大学医学部附属病院 病院教授 周産母子センター長。1986年、京都大学医学部医学科卒業。京都大学大学院医学研究科器官外科学講師、独立行政法人国立病院機構大阪医療センター産婦人科 などを経て、2009年より現職。周産期医学、若年女性や妊婦の栄養摂取が、次世代の子どもが成人・老年期になった頃の健康に及ぼす影響を主に研究。日本産科婦人科学会、日本周産期・新生児医学会、日本母体胎児医学会、日本肥満学会、日本DOHaD研究会会員。

ヘルシンキ大学のエリクソン(J. Eriksson)らは、昔の分娩台帳から、男児で2,500g未満の低出生体重あるいは4,000gを超える場合、そうでない場合に比べて、成人後に肥満が約2倍、女児の低出生体重児では1.7倍発症していることを示しました(図3)。興味深いことに、2,500g未満の低出生体重として生まれた女児が、7歳の時点でBMIが16を超える場合、成人後に肥満を発症するリスクは約15倍と報告されています。(図4)。つまり、小さく生まれて大きく育ったときは肥満の発症率が約15倍だったのです。

図3 出生時体重と成長後の肥満発症率の関連

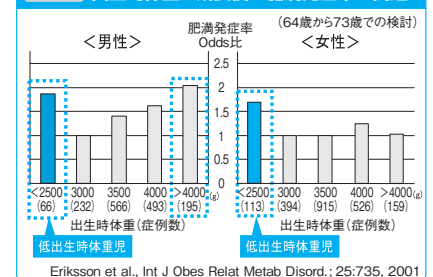
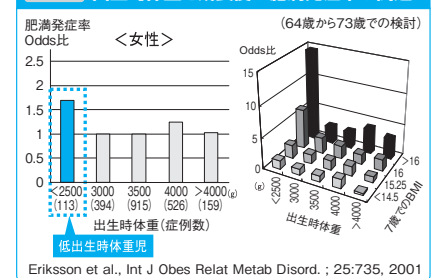


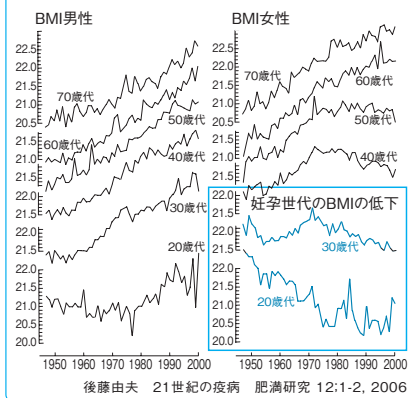
図4 出生時体重と成長後の肥満発症率の関連



わが国でも肥満が少しずつ増えています(図5)。戦後50年、男性は20～70代のすべての年齢層、女性は40～70代まででBMI

が上がっています。ところが、出産年齢である20代、30代の女性のBMIはむしろ低下して、20代は終戦直後よりも栄養状態が悪い。ただ、身長は伸びていて、すらっとした体型です。若い女性は必死にダイエットをしているのです。

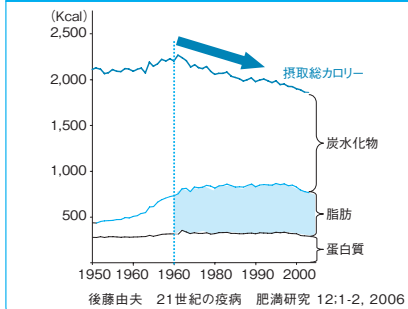
図5 日本人のBMIの年次変化



総摂取カロリーは1970年代を境に下がっており、一方で、動物性脂肪の摂取率は増えています（図6）。1970年代は大阪で万国博覧会が開かれ、ミニスカートをはいたツイッギーが上陸しました。テレビなどメディアの影響を受け、食習慣が変わったと考えられます。

摂取カロリーが低下しているにもかかわらず、肥満が増加している。私はこれを勝手に“ジャパニーズ・パラドックス”と呼んでいます。食べないのに太る理由としては運動不足が挙げられます。ほかに、ひょっとしたら、低出生体重児とこのことが一部関わっているかもしれない。同じ量を食べても他人より太りやすい“省エネルギー体質”“節約型体質”（Thrifty phenotype）が日本で増えていて、それが妊産世代のBMI低下に関係しているのかもしれません。

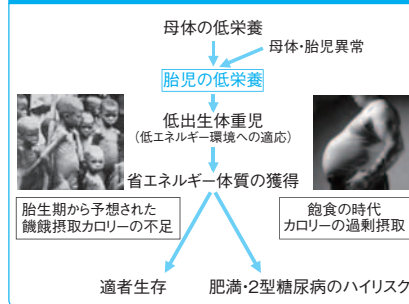
図6 日本人1人当たりのエネルギー摂取量の推移



前述のバーカーやハールズ（C. N. Hales）は妊婦が低栄養あるいは何らかの病気の合併症による栄養状態の悪さで胎児が体を小さくして対応する、それが低出生体重児ではないかと考えました。そうすると子どもは節約型体質になり、食べ物

が少ないときには適者生存になると彼らは考えました。この説は後に“アフリカの最貧国ガンビアで、食べ物の少ない乾季に生まれた子どもは、食べ物の量が多い雨季に生まれた子どもよりも成人期における健康状態がいい”という大規模統計で報告されています。逆に節約型体質の人は飽食の時代には燃費が良い分、肥満あるいは2型糖尿病のハイリスクになるという仮説です（図7）。

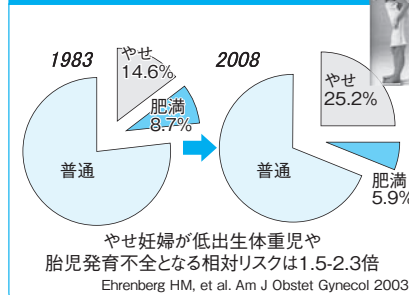
図7 Thrifty Phenotype Hypothesis (節約型表現型仮説) 疫学からの提案



わが国で出生体重2,500g未満の子どもが増える背景は子ども側の因子、お母さんの因子、環境因子と多種多様です。最近取り上げられている問題としては、生殖補助医療による多胎児（双子、三つ子）の増加、早産率の上昇、若年女性の喫煙率の増加、若年女性のやせの増加、妊娠中の栄養指導などが挙げられます。

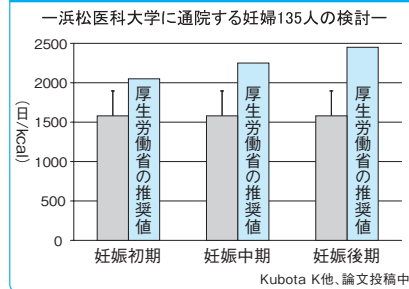
まず、やせについてお話しします。先述のように、わが国では妊産世代女性のBMIが低下しています。1980年代はBMIが18.5未満のやせた女性は20代では14.6%で、現在は4人に1人です（図8）。やせた女性は低出生体重児あるいは胎児発育不全を来す割合が約2倍です。

図8 20代女性の体格の変化



そこで、浜松市の単胎妊婦245人の食事調査を浜松医科大学看護学科の久保田君枝先生と共同研究で調べてみました（図9）。早産症例、母体合併症、データ未提出例を除いて135人を解析したところ、妊娠初期・中期・末期と1日の食事の総摂取量がすべて約1,600kcalで、厚生労働省の推奨よりも少ない。妊娠後期では35%減です。信じられないくらい食べていません。

図9 我が国妊婦の摂取エネルギーの現状



第2次世界大戦のころ、例えばレングラーの攻防戦、あるいは後で述べるDutch famineのときに妊娠していた女性では1日の総摂取量が1,500kcalを下回ると胎児の発育が少し悪くなるというデータ（ACOG Practice Bulletin IUGR No.12, 2000）があり、わが国の妊婦の相当数が子どもに影響があるくらい、十分に食べていない実態があると思われます。このように低出生体重児、あるいは妊娠中にお母さんが十分食べていない例が増えることによって、ひょっとすると節約型体質が増え将来、肥満の増加につながってくるかもしれません。

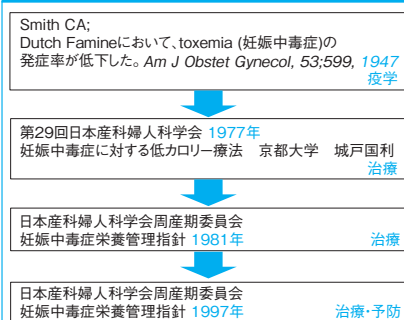
根拠の薄い、統一されていない基準で妊婦の体重増加制限が行われている

ではなぜ日本では妊婦に体重増加制限を行うのでしょうか？ 日本産科婦人科学会においては、一番多くの女性が属する“普通”の体格では妊娠中の体重増は7～10 kgを目標としています。ところが、厚生労働省の日本食事摂取基準（2011年）では普通体格の妊婦が3kgの子どもを得るのに要する体重増加の基準値を11kgと設定しています。ヒッテン（F. E. Hytten）の白人の代謝解析では、正常体格妊婦の生理的な体重増加は11.5kgです（The physiology of human pregnancy, Oxford, 1979）。つまり、日本産科婦人科学会の目標値は生理的な体重増加よりもはるかに少なく設定されています。

その背景には、第二次世界大戦末期のオランダの飢饉（Dutch Famine）があります。オランダ西部住民に対してドイツ軍による食料制限が行われたことにより、1944年秋から半年間極度の食料難に陥り、配給は大人1人当たり1日700kcalまで落ち込みました。このDutch Famineを経験した妊婦には妊娠中毒症（現在は“妊娠高血圧症候群”*と呼ぶ）の発症が少なかったのです。これに着目した京都大学の城戸国利先生が1977年に日本産科婦人科学会で報告し、妊娠中毒症を発症した妊婦に食事量を基礎代謝以下（200～1,200kcal/日）に

制限し、比較的高タンパク質(60~80g/日)によって管理する低カロリー療法を始めます。これには賛否両論ありました。そして81年には日本産科婦人科学会の“治療”指針になり(軽症例は1,800kcal未満に制限、重症例は1,600kcal未満に制限)、89年に改訂されたときには“予防”として妊娠中の体重増加制限が導入されました(妊娠していないときのBMI18未満:10~12kg、BMI18~24:7~10kg、BMI24以上:5~7kg)(図10)。残念ながら、Randomized Controlled Trialによる介入研究が行われた形跡はありません。“予防”ということは年間100万人以上の妊婦が対象となり、健康であっても生理的な体重増加を抑えるように指導されているのです。

図10 我が国で妊婦の摂取制限を行う背景



さらにややこしいのが、わが国には目的の異なる複数の体重増加指針があることです(図11)。日本産科婦人科学会と日本妊娠高血圧学会の妊娠高血圧症候群の予防が目的の指針、日本肥満学会の産科的異常の減少を目的とする指針、そして厚生労働省の“健やか親子”での適正な出生体重を目的とする指針です。これはあまり知られていない事実です。

日本産科婦人科学会や日本妊娠高血圧学会の7~10kg増という指針は体重増加の基準値を11kgとする厚生労働省の食事摂取基準の根拠と矛盾します。さらに肥満に関しては、日本産科婦人科学会は5~7kg、日本肥満学会は妊婦にも産婦人科医にもなじみが薄い“肥満度”で示し、厚生労働省「健やか親子」は“個別対応”です。これに従えば、太った妊婦さんには基準がありません。

2011年に改訂された日本肥満学会の指針は厚生労働省の「健やか親子」の数値と同じになったものの、目的は「健やか親子」が目指す“適正な出生体重”ではなくて“産科的異常の減少”のままです。目的が違うのに“健やか親子”の文献を引用し、しかも“5kgが目安”という根拠の引用がありません。必ずしも根拠が十分ではない体重増加制限の指導指針に対して、やせ願望

があることで、女性たちはこれを受け入れてきたと私は想像しています。

胎内でDuch Famineを経験した子ども達は、今、70~80代で、肥満や糖尿病、心血管障害が多いことが知られています(図12、13)。また、妊娠中のエネルギー摂取制限は妊娠高血圧症候群を予防せず、胎児発育に有害である可能性があることも報告されています。しかし、日本の指導指針は変わっていないのです。

今後は体重増加制限を行う目的を明らかにして科学的根拠を明らかにし、せめて3歳や5歳までの長期予後、さらに周産期事象への影響についてエビデンスを蓄える必要があります。また、体重増加のみを見る偏った栄養指導ではなく、バランスのとれた栄養素の摂取を中心に指導していくべきだと考えています。

ちなみに米国では11~16kg増が目安で無理に指導しないようです。英国では最初の来院時に肥満とやせがないかを調べ、普通の体格なら以降は体重を測らないことを推奨しています。指針には「定期的な体重測定は不安ばかりで、メリットがない」とあります。今後、英国の女性や子どもの健康状態がどうなるかは注目です。

図11 本邦の妊婦体重増加指針(2011年10月移項)

	体重増加の推奨値(a)	目的
日本産科婦人科学会 周産期委員会 (1997年)	BMI < 18: 10~12 kg BMI 18~24: 7~10 kg BMI > 24: 5~7 kg	妊娠中毒症の予防
日本肥満学会 「肥満症診断基準2011」 (2011年)	BMI < 18.5(やせ): 9~12 kg BMI 18.5~25(標準): 7~12 kg BMI ≥ 25(肥満): 個別対応(5kg程度が一応の目安)	産科的異常の減少 ← 健やか親子21を引用している。
厚生労働省 「健やか親子21」 (2006年)	BMI < 18.5(やせ): 9~12 kg BMI 18.5~25(標準): 7~12 kg BMI ≥ 25(肥満): 個別対応	適正な出生体重

図12 妊娠中の餓餓と出生後の成人後の耐糖能障害

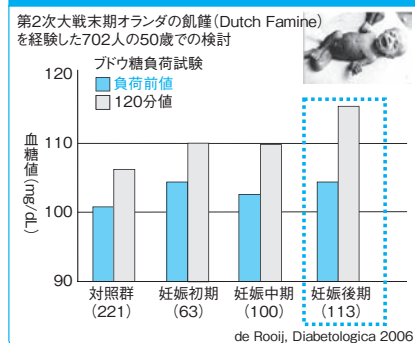
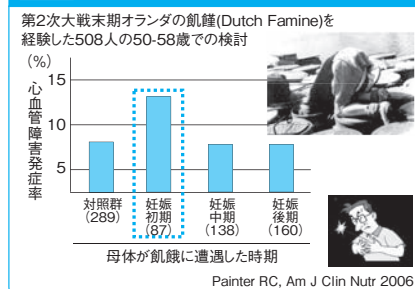


図13 妊娠中の餓餓と出生後の成人後の心血管障害



胎児期や乳児期の栄養状態や環境が体質を変える？

さて、バーカー仮説は、ニュージーランドのオークランド大学のグルックマン(P. Gluckman)と英国サザンプトン大学のハンソン(M. Hanson)によって理論武装されていきます。中でも“ミスマッチ仮説”(適応不全仮説)が有名です。低出生体重児あるいは巨大児は母体周囲の環境に反応して変化するというもので、PARs(Predictive Adaptive Response)仮説に基づいています。例えば、これからすごく寒い環境に生まれるなら寒さに強い子どもになり、暑い環境に生まれるなら暑さに、食べ物が少ない環境なら食べ物が少ないことに、外敵が多いなら外敵に強い子どもにと、世代ごとに環境による体の表現系、体質を変えるという考えです。この体質変化が、実際に生まれた環境に相応しく無かった場合に、逆にさまざまな病気を発症するリスクとなると考えられています。

ミスマッチのメカニズムのいくつかの仮説のうち、今日は代表的な“節約型体質”仮説(図7)とともにHPA (Hypothalamic Pituitary Adrenal: 視床下部、下垂体、副腎)-axis仮説を紹介しします。

“節約型体質”仮説は低栄養に対応できますが、飽食の時代にはメタボになりやすいという考え方です。節約型体質では糖を代謝するインスリンの分泌が悪く、糖の利用率が下がるという仮説が有名です。しかし、これでは肥満のリスクを十分説明できません。脂肪細胞がある程度大きくなるためにはインスリンが必要だからです。そこで私たちは動物実験の結果から、脳の視床下部の栄養中枢で抗肥満ホルモンであるレプチンの感受性が新生児期に低下するという説を提案しています(Yura S, Itoh H et al, Cell Metabolism 1;371-378, 2005)(図14)。ただ、ヒトの“節約型体質”の存在はまだ十分に証明されていません。

HPA-axis仮説のHPA-axisとはストレスがかかったときに出るコルチゾル(副腎皮質ホルモン)の分泌の系を指します。通常、母体のコルチゾルの大半は胎盤で不活性化され、胎児に届くのは10分の1ほどです。ところがお母さんのストレスが強いと胎児に移行する量が増え、胎児のストレスの反応性が増加するというのがHPA-axis仮説です。例えば、低出生体重児として生まれた成人は、一晩空腹ストレスを与えた場合、正常体重で生まれた成人に比べて

コーチゾルが上がります。HPA-axisの変化がメタボリックシンドロームのリスクになると考えられています(図15)。天敵から素早く逃げなければならない環境では生存に有利ですが、種々の大量なストレスがある現代社会ではストレスへの反応が高まりすぎて、メタボリックシンドロームなどのリスクになるという考え方です。動物実験から提案している脂肪細胞と視床下部のクロストークによる肥満のリスク上昇を私たちはHA(Hypothalamic Adipose)-axisと呼んでいます(図16)。いずれも発達期における視床下部の可塑性がリスクの形成要因であり、将来の治療のターゲットになりうると期待しています。

図14 儉約表現型仮説(Thrifty Phenotype Hypothesis)

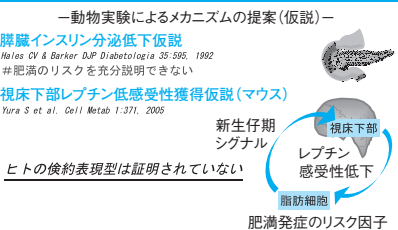


図15 視床下部・下垂体・副腎系仮説(HPA axis仮説)のドグマ

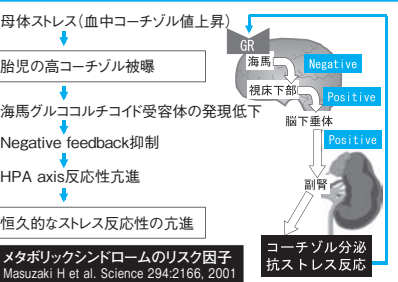
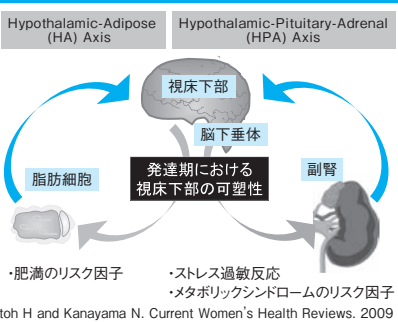


図16 胎生期低栄養による視床下部の変化の影響



人類は数十万年の進化の歴史で、気候変動あるいは地殻変動などの急激な環境の変化に対して種の存続を賭けて適応を迫られてきました。胎内環境の影響を受けて獲得した表現型(体質)が、出生後に適応不全を来した場合に、種々の疾患を発症

するリスク因子となるという考え方は、胎児プログラミング(Fetal programming)から、成人病の胎児起源説(Fetal origins of adult disease)に変わり、現在はDOHaD(Developmental origins of health and disease)と呼ばれます。DOHaDという概念はグルックマン、ハンソンが作った言葉で適切な日本語がまだありません。発達期(胎生期、乳幼児期)のみならず妊娠前も含めた環境因子が重要で有り、病気だけではなく、健康維持の概念も入っています。

産科医として思うこと

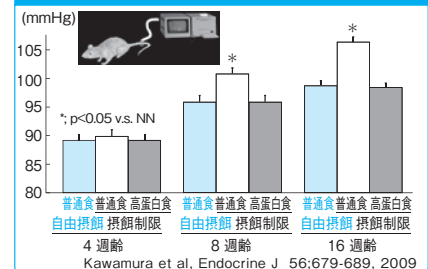
日本では低出生体重児の増加によって将来に成人あるいは老年期の有病率が増加する懸念があります。ただ、毎日のように赤ちゃんを取り上げている産科医としては、低出生体重児を生んだお母さんに今日の話をするとお母さんが罪悪感を持つかもしれない、心配です。実は今日お話ししたことには大きな落とし穴があります。バーカー仮説の根拠となる子どもが生まれた1920年代は産業革命による大気汚染で空はスモッグに覆われて、工場で働く多くの子ども達はビタミンD産生に必要な日光を十分に浴びられないため、くる病*の罹患率が高かったのです。今の子どもたちとは生まれた環境が全く異なります。また、バーカー仮説のころの英国の乳幼児死亡率は日本の終戦直後と同じくらいで、現在はその30分の1です。医療水準も食生活も社会環境も全く違います。ですから、今日のお話を検証もせずにお母さんたちに伝えるのは時期尚早です。また、ヒトには多様性が大きく、低出生体重児の長期予後を改善するためにどのような新生児医療を行うべきか統一した見解はありません。ですから、本来はテーラーメイドに一人一人に合わせて指導するべきでしょう。

産科医として、確実にいえることは若年女性や妊婦さんの栄養状態を改善すべきで、少なくとも体重だけではなく、食事の内容に目を向けてほしいということです。厚生労働省や農林水産省から出ている「食事バランスガイド」などを参考にバランスのとれた食事を取ることが必要です。

最後に動物実験の話をしてします。胎生期低栄養マウスモデルから生まれた小さいマ

ウスは肥満、インスリンの感受性の低下、血圧上昇、心臓肥大、心臓の動脈の周囲の線維化などを起こします。この低出生体重マウスがおなかにいる間に母マウスの餌に牛乳のカゼインのようなタンパク質を増やしておくことで生まれてから血圧上昇を防ぐことができます(図17)。良質なタンパク質を妊婦は多めに摂るのは決して悪いことではないということです。

図17 仔の収縮時期血圧の推移



料理家・管理栄養士の小山浩子先生に妊娠中にお薦めの牛乳を使ったレシピを考えていただきました。牛乳に鉄分とビタミンC、食物繊維を加えたミルクドリンクなどで、妊娠中にとくに摂りたいカルシウム、鉄分、葉酸を摂っていただきたいと思います(図18)。

図18 妊産婦にとっての牛乳の必要性

カルシウム × ビタミンD 黒豆きなごミルク 黒豆きなご大さじ2と 砂糖を小さじ1、合 わせておき、牛乳200 mlを少しずつ加える。 すりごまを混ぜると更 にカルシウムアップ!	鉄分 × ビタミンC ブルーベリーミルク 牛乳200mlにブルー ベリー3個とバナナ小1本 又はりんご1/4個を 加えてミキサーにかけ る。甘みは加糖練乳で 調整。	葉酸 × ビタミンB12 枝豆ミルク 牛乳200mlにえだま め正味50gを加えてミ キサーにかける。甘 みは加糖練乳で調 整。
--	---	--

(管理栄養士・小山浩子氏作成)

最後に、わが国の妊孕世代の女性は、やせ願望により、不自然な食生活をしており、妊娠中も同じ食生活を送っていて、生まれた子どもへの長期的な影響が懸念されます。若年女性のみならず、次世代の健康のためにも食生活の改善が大切ではないかと考えています。

用語集

- * 2型糖尿病**
脂肪の過剰摂取や運動不足などの生活習慣や遺伝的要因によって、インスリンの血糖降下作用が低下することで起こる糖尿病。成人になってから発症することが多い。
- * くる病**
ビタミンDの欠乏や、日光に当たることが少ないことによって引き起こされる骨の形成不良によって、脊椎・四肢骨などが曲がってしまう小児の病気。
- * 妊娠高血圧症候群(妊娠中毒症)**
妊娠20週以降から分娩後12週までに高血圧症状や尿たんばくがみられる異常の総称。

質疑応答

Q 若い女性のやせを改善するアプローチとして栄養指導の他になにが考えられますか。

A 私は二つの方法があると考えます。まずは教育で、特に高校生に対し、女性が子供を産むためになにが必要かということをきちんと教育すべきです。次に、メディアと協力することです。スペインでは、若

い女性のやせ信仰が強くなった際に、BMIが低すぎる女性をテレビに出すことを禁じました。日本も、メディアの影響が強いので、協力して若年女性のやせ問題に取り組むべきだと思います。