

学齡前期からの小児高度肥満の予防

— BMI 発育軌道の報告から —

いずみ 泉 のぶ お 夫

キーワード：BMI 発育軌道，高度肥満，肥満予防，学齡前期，遺伝・環境相互作用

要 旨

幼児から思春期の間の BMI 発育軌道を研究した 4 編をまとめた。5 %前後を占める最高位軌道は 2 ~ 3 歳より過剰な体重増加を続け、他軌道との差を広げており、小学高学年頃の中位から高度の肥満児に相当すると考えた。この群の母親には、肥満、妊娠中の過剰体重増加と喫煙を他軌道より多く認めた。

近年、普通肥満に関わる SNPs の変異が 30 以上知られ、最高位軌道群はリスク allele をより多く保有する遺伝的高感受性群であろうが、個々の allele を作用サイズは小さく、肥満向性環境の強い影響も相まっているに相違ない。

3 歳児健診等で過剰体重増加を開始した児を早く見定め、その進行を防ぐ生活習慣を確立させ、高度肥満への進行を予防したい。

はじめに

日本の高度の肥満児は、欧米に比べると幸いに頻度も程度も小さいものの、近年では小学高学年や中学生の 1 %程度は居る^{1,2)}。島根県の小学 4 年生から中学生は 3 万 5 千人とし、実に 350 人程にもなる。

治療を求める肥満児の多くは 9 歳頃以降で、高度かそれ近くになっており^{3,4)}、大きな治療効果を持続することは困難である。

高度の肥満児は典型的には学齡前期（2 歳から 5，6 歳頃）より過剰な体重増加を示しており、欧米では地域をあげての乳幼児期の肥満予防対策が検討されている^{5,6)}。米国の如く CDC の成長曲線で 97 パーセントイル以上の重症肥満児でも 2 ~ 5 歳で 7 %，6 ~ 11 歳で 15 %も居るのでは⁷⁾，地域社会的取組しか無いかもしれない。

日本も同様な取組みも必要であろうが、加えて、個別的な対応も十分に可能である。対象児を見定める方法と、対応の内容が問題になるが、本稿では、その前に、異常な体重獲得における学齡前期の重要性を示す研究報告を整理してみた。

Nobuo IZUMI

出雲市立総合医療センター小児科
連絡先：〒691-0003 出雲市灘分町 613

1 乳幼児期から小児・思春期までの BMI 発育軌道の報告

報告者	Pryor ら ¹⁰⁾	Huang ら ¹¹⁾	Haga ら ¹²⁾	Ziyab ら ¹³⁾
調査国	カナダ	オーストラリア	日本	英国
報告年	2011	2011	2012	2014
対象数 (名)	1,957	1,197	男 825、女 819	1,240
表示	BMI 値	BMI z スコア	BMI 値、z スコア	BMI z スコア
調査年齢 (幅)	5 か月～8 歳	出生～14 歳	1.5 歳～12 歳	1 歳、2 歳、4 歳、10 歳、18 歳
最多計測回数	9 回	8 回	10 回	10 歳、18 歳
発育軌道名と割合 (%)	高位上昇 4.5% 中位 41% 低位安定 55%	安定高位 7% 上昇高位 10% 上昇中位 14% 下降中位 23% 最適正常 28% 中低位安定 15% 超低位安定 3%	進行肥満 4% 進行過体重 9% 安定平均 76% 安定痩せ 11% (男児の成績) ※	早期進行肥満 4% 遅発過体重 12% 早期一時過体重 13% 正常 72%

BMI ; body mass index

※ 女児の成績は、進行肥満 3%、進行過体重 11%、進行平均 (女児に特有) 10%、安定平均 62%、安定痩せ 14%。
安定平均軌道には、安定高めと、安定平均 (狭義) の 2 軌道がある。

I. 学齢前期からの BMI 発育軌道

1. 肥満のトラッキング

小児期の肥満は成人期までトラッキングする傾向があるが、その傾向は幼児期の過体重より認め⁸⁾、重症度が増す程、強い⁹⁾。

2. BMI 発育軌道

最近、前項を端的に示す BMI 発育軌道の報告が相次いだ。Semiparametric mixture model という統計学的手法を用い、各個人の複数回の測定値から集団内に同質の経過を示す亜群を見出す。

乳児・幼児期早期から小児・思春期の間の軌道を研究した 4 報告を表に示した¹⁰⁻¹³⁾。日本の Haga ら¹²⁾の他は、性差は無いとして男女児合わせ成績を示した。Haga らは安定平均群 (広義) をさらに、安定平均群 (狭義) と安定高め平均群 (5 歳頃まで安定平均の上を沿い、以降、漸増し 9 歳頃に過体重に近づく) に分けている。Haga らの男児の成績を図に示した。3 歳より始まるラインは肥満と過体重の cut off 値を示す。安定痩せ群 (安定平均 (狭義) の 1 kg/m²弱下方に沿う) と、安定高め平均群は省いた。

軌道数、軌道名とも報告毎に異なるが、最上位群の割合は比較的近似する点、また、Haga らの、この群の頻度、男児 4%、女児 3%は、日本の 9～14歳の肥満度概略+35%以上の頻度と一致する点は興味深い^{1,2)}。Haga らのこの群の BMI は 3 歳で既に他群より優位に大きく、その後、5～6 歳までの間も増大の一途となる。この間は進行過体重群が横這いないし微増の他は、痩せ体型が進む。

豪州の Huang ら¹¹⁾の上昇高位群と、英国の

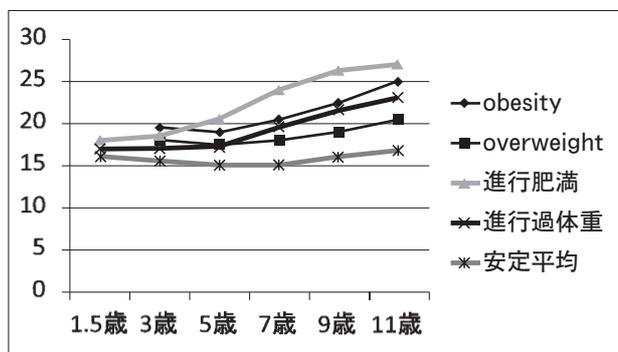


図 Haga らによる男児の BMI 発育軌道¹²⁾。山梨県甲州市における 1991 年～1998 年の調査から得られた。

数値を論文中的図より読み取り簡略化して作成した。安定平均群は狭義のもので、安定痩せ群と安定高め平均群は略した。3 歳から始まるラインは肥満と過体重の cut off 値を示す。

Ziyab ら (所属機関は米国)¹³⁾の遅発過体重群もこの間に増加を示すが、あるいは、欧米と日本の肥満児の割合の違いは、これらの存在によるかもしれない。

また、Huang らの上昇中位群も上記の学齢前期に BMIz スコアの上昇を示すが、この群の BMIz スコアは、出生時も2歳時も平均を下回り、以降、漸次、肥満度を増し、思春期に中位になる。これは Barker らが主張する¹⁴⁾、成人後に冠動脈疾患を発症し易い群の軌道と一致する。ただし、彼らが、この群こそ成人後にインスリン抵抗性を示すとしたのに対し、Huang らは思春期に安定高位や上昇高位群で上昇中位群以上のインスリン抵抗性を認めた¹¹⁾。これは対象の出生年代が、Huang らの1990年前後に対して、Barker らは大戦前・中の1934年から1944年であり、食糧不足が関連する可能性がある。Gonzalez ら¹⁵⁾も2歳～5歳未満に adiposity rebound (AR) を示し肥満が進行すると、7歳に既にインスリン抵抗性や血清中性脂肪の増加を示しやすいくことを報告している。

なお、米国 Li らも CDC の成長曲線上で BMI が、どの年齢で肥満になり易い動きを示すかで3軌道を把握した¹⁶⁾。11%を占める早期発症肥満群は2歳時に既に約30%は肥満で、4歳約50%、6歳80%と増し、12歳にはほぼ全例が肥満になる。5%を占める遅発肥満群の肥満は2歳10%で、4歳、6歳には、ほぼ無くなるが、8歳頃より急速に増し、10歳以降にはほぼ全例が肥満になる。残る84%の never 肥満群は2歳と12歳時の少数を除き、肥満にならない。やはり、2～6歳の間に肥満度を増すか否かが、軌道判別の鍵である。

3. 学齢前期の肥満に関する他の報告

高度の肥満の成り立ちは幼児期に開始すること

は、以前より5～6歳以前の早期の AR として主張されていたが¹⁷⁾、BMI 発育軌道はこれを端的に直接的に示した。AR は乳児期以降に痩せ体型が進み、BMI 値が最低値になる点を言うが、最高位軌道群では低下を認めない。

以上の事項は、異なる形でも報告がある。例えば、13歳時の肥満も、正常体重との分岐は既に2歳～3歳に始まり、加齢に伴い差異は拡大する¹⁸⁾、2歳～7歳間の体重増加の大きいことが16歳での肥満に繋がる¹⁹⁾、等々である²⁾。

II. 最高位軌道の危険因子

1. 母親の肥満と妊娠中の過剰体重増加

BMI 発育軌道の報告者は、Li らも含め最高位軌道の危険因子として妊娠中の事項に着目し、いずれもが母親に肥満が多いことを挙げた。世代を超えた悪循環になる^{20,21)}。

妊娠中の過剰体重増加は Huang らと、Li らが指摘した。妊婦の適切体重増加は、米国では妊娠前に正常体重の場合は11.4～15.5 kg、過体重・肥満の場合は5～11.4 kg とされ、母親が肥満でも妊娠中の体重増加を適切範囲内に止めた場合、その児の10歳時の肥満度は、母親の肥満度に応じ増すが、過剰増加の場合より明らかに小さい²¹⁾。母親の減量は難しいが、妊娠中の過剰増加は是非とも防ぎたい。

2. 妊娠中の喫煙、その他

最高位軌道の母親に妊娠中の喫煙者がより多いことは Pryor ら、Haga ら、Ziyab らが指摘した。肥満との関連に限らず、母親の喫煙は何としても防ぎたい。

他には児の出生時過体重を Haga ら (男児のみ) と、Li ら (4 kg 以上)、また、妊娠中の朝食抜きを Haga らが指摘した。

Ⅲ. 遺伝子-環境相互作用

1. 妊娠前の肥満と喫煙

母親の肥満は遺伝因子のみならず、胎内環境への影響や、母親の食行動などの乳幼児期での影響とも関連しうる。妊娠中の喫煙も環境因子だけでなく、遺伝的感受性も絡み複雑である。肥満の流行は、遺伝的感受性と、環境の大きな変化の相互作用の結果とされる。

2. 普通肥満に関わる遺伝因子

2007年に報告のFTO (fat mass and obesity associated gene) を始め、肥満に関わる遺伝子の単一ヌクレオチド多型 (SNP) は現在、少なくとも30が知られる。欧州ではFTOを含む5遺伝子のSNPが6歳未満発症の肥満と、BMI \geq 40の極度成人肥満の両者に関わることが示された²²⁾。

しかし、肥満関連SNP変異は高度肥満者のみが保有するのではない。例えば、FTOの肥満度を高める特定SNPのAA多型は欧州の一般小児の14%、AT多型は49%が保有し、AA多型はTTよりBMIを1.03倍にするにすぎない²³⁾。

現在のところ、作用alleleの保有数でリスク度が示される²⁴⁻²⁶⁾。リスク度は正規分布し²⁴⁾、例えば欧州の16遺伝子の17SNPsについての小児の研究では、BMIや皮下脂肪厚は作用alleleの保有数ときれいに相関し²⁴⁾、34alleles中21個以上の保有児は3.2%を占めた。

3. 多因子遺伝と生活スタイル

普通肥満は多因子遺伝に他ならない。29の

SNPsに関するBelskyらの研究では²⁵⁾、一般小児は15~36のリスクallelesを保有し、+1SD(30)以上を保有する群は小児期早期に急速体重増加を示し、ARは早期となり、若年成人期まで慢性的肥満であった。

遺伝的リスク度とBMI発育軌道との直接的関連は未実証であるが、高リスク児がより強い肥満向性環境に長期曝された場合に高位軌道になるに相違ない。

個々の肥満遺伝子の作用機序は不明点が多い。FTO遺伝子のリスクalleleを持つ小児はエネルギー消費や食物摂取量には影響ないが、高エネルギー濃度食品を好む可能性がある²³⁾。

このalleleの保有者や、12のSNPsでみた高リスク群の成人の体重増加度は、日常、運動をする場合は、しない場合に比べ40%も低下することが示された²⁶⁾。小児では運動の効果は無かったが²⁴⁾、小児では肥満度や運動量の多寡の差は成人に比べ小さく、検出し難いかもしれない。だが、運動量の小差こそ重要かもしれない。

おわりに

小学高学年頃に高度肥満になる小児は、2歳~3歳頃から、過剰な体重増加を続けている。遺伝的感受性の高い児でもあるが、肥満の進行を防ぐ生活習慣により過剰増加を小さくでき、学齢前期はそれを確立する好機でもある。リスク児を早期に見出し、対応したい。

文 献

1) 泉 信夫, 国民健康栄養調査からみた小児から若年成人への肥満の推移—肥満予防の観点から—: 島根医学,

34: 27-32, 2014

2) 泉 信夫, 小児の中等・高度肥満の予防に関する考

察—国民健康栄養調査から—：小児科臨床，印刷中

- 3) Quattrin T et al, Obese children who are referred to the pediatric endocrinologists: characteristics and outcome: *Pediatrics*, 115: 348-351, 2005
- 4) 富樫健二, 肥満小児の長期予後：小児保健研究, 72 : 649-654, 2013
- 5) Birch LL et al (eds), Institute of Medicine, Committee: Early childhood obesity prevention policies, The National Academies Press, 2011
- 6) Nader PR et al, Next steps in prevention: altering early life systems to support healthy parents, infants, and toddlers: *Child Obes*, 8: 195-204, 2012
- 7) Ogden CL et al, Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008: *JAMA* 303: 242-249, 2010
- 8) Whitaker RC et al, Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity: *N Engl J Med*, 337: 869-873, 1997
- 9) Kelly AS et al, Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches, a scientific statement from the American Heart Association: *Circulation*, 128: 1689-1712, 2013
- 10) Pryor LE et al, Developmental trajectories of body mass index in early childhood and their risk factors, an 8-year longitudinal study: *Arch Pediatr Adolesc Med*, 165: 906-912, 2011
- 11) Huang RC et al, Lifecourse childhood adiposity trajectories associated with adolescent insulin resistance: *Diabetes Care*, 34: 1019-1025, 2011
- 12) Haga C et al, Developmental trajectories of body mass index among Japanese children and impact of maternal factors during pregnancy: *PLoS ONE*, 7 (12): e 51896, 2012
- 13) Ziyab AH et al, Developmental trajectories of body mass index from infancy to 18 years of age: prenatal determinants and health consequences: *J Epidemiol Community Health*, 68: 934-941, 2014
- 14) Barker DJP et al, Trajectory of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*, 353: 1802-1809, 2005
- 15) Gonzalez L et al, Early adipose rebound is associated with metabolic risk in 7-year-old children, *Int J Obesity*, 38: 1299-1304, 2014
- 16) Li C et al, Developmental trajectories of overweight during childhood: role of early life factors, *Obesity*, 15: 760-771, 2007
- 17) Dietz WH, Critical periods in childhood for the development of obesity, *Am J Clin Nutr*, 59: 955-959, 1994
- 18) Langstrom H et al, Growth pattern and obesity development in overweight or normal-weight 13-year-old adolescents: the STRIP Study, *Pediatrics*, 122: e876-e883, 2008
- 19) De Kroon MLA et al, The Terneuzen birth cohort: BMI changes between 2 and 6 years correlate strongest with adult overweight, *PLoS ONE*, 5(2): e9155, 2010
- 20) Berkowitz RI et al, Growth of children at high risk of obesity during the first 6 years of life: implication for prevention, *Am J Clin Nutr*, 81: 140-146, 2005
- 21) Kaar JL et al, Maternal obesity, gestational weight gain, and offspring adiposity: the Exploring Perinatal Outcomes among Children study, *J Pediatr*, 165: 509-515, 2014
- 22) Meyre D et al, Genome-wide association study for early-onset and morbid Adult obesity identified three new risk loci in European population, *Nat Genet*, 41: 157-159, 2009
- 23) Cecil JE et al, An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children, *N Engl J Med*, 359: 2558-2566, 2008
- 24) den Hoed M et al, Genetic susceptibility to obesity and related traits in childhood and adolescence, influence of loci identified by genome-wide association studies, *Diabetes* 59: 2980-2988, 2010
- 25) Belsky D et al, Polygenic risk, rapid childhood growth, and the development of obesity, *Arch Pediatr Adolesc Med*, 166: 515-521, 2012
- 26) Li S et al, Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women from EPIC-Norfolk prospective population study, *PLoS Med*, 7(8): e1000332, 2010