

DOHaD（ドーハッド）説から 見たわが国の妊婦栄養

福岡 秀興[†]第74回国立病院総合医学会
(2020年WEB開催)

IRYO Vol. 76 No. 5 (344-349) 2022

要旨

妊娠中、乳幼児期の環境とくに栄養が児のエピジェネティック修飾変化をおこし、一生を通じた健康と疾病発症リスクを決めるというDOHaD（ドーハッド）説が新しく注目されている。膨大な疫学調査、動物実験等から、小さく産まれた児は生活習慣病（成人病）発症のハイリスク児であることが明らかとなってきた。日本は低出生体重児（出生体重2,500 g未満児）の頻度が、OECD加盟国中最も高い状況が長期間持続していることから、成人病がさらに増加すると危惧されている。それは個人のみならず社会全体の健康度、生産性、活動度を低くするものである。多くの妊婦の栄養状態は劣悪な状態にあり、妊婦の栄養の改善と妊娠中の体重増加を指導していくことが必要である。それには妊娠前の痩せを防ぎ、妊娠中の理想的な体重増加、バランスのとれた栄養摂取の重要性を、医療関係者を含めた社会全体で理解していく努力が求められている。それは「小さく産んで大きく育てる」等の誤った考え方を一掃し、健康な次世代を育む基本といえる。

キーワード DOHaD（ドーハッド）説、低出生体重児、生活習慣病、
妊娠中の理想的な体重増加、妊婦の栄養

はじめに

小さく生まれた児は、将来的に疾病（主に生活習慣病）発症リスクの高いことが、多くの大規模な疫学調査から明らかになってきている。日本では小さく生まれる子どもが多く、疾病発症リスクを抱えた人々の増加と、集団としての日本の経済的な活力が低下していくことが危惧されている。生活習慣病を含めた成人病をNCDs（non communicable diseases：WHO）と称し、NCDsの増加は個人の健康や社会・国家の経済発展・活力を減少させる¹⁾。日本の医療

費は著しく増加しており、先端医療費の増加以上に生活習慣病の治療費の比率が高く、約41兆円（2018年）にまで達している。今後日本では医療費はさらに増加していくことが予想されるのである。

NCDs発症の要因として、疾患感受性遺伝子が検討されているが、集団でのこれら遺伝子多型の疾患発症への関与は高くない。そこでBarker, D. Jグループが新しくその発症メカニズムとして胎生期に成人病の素因が形成されるとする成人病胎児期発祥起源説を提示した²⁾。当初は無視されていたが、多くの研究、調査から現在この考え方はDOHaD（Devel-

福島県立医科大学 肥満・炎症解析研究講座 [†]医師

著者連絡先：福岡秀興 福島県立医科大学 肥満・炎症解析研究講座 〒960-1153 福島県福島市光が丘1番地

e-mail：fukuokah@fmu.ac.jp

(2021年9月13日受付、2022年2月25日受理)

Nutritional Interpretation of Pregnant Women in Japan Based on the DOHaD Theory

Hideoki Fukuoka, Fukushima Medical University

(Received Sep. 13, 2021, Accepted Feb. 25, 2022)

Key Words：DOHaD, low birth weight infants, lifestyle-related diseases, optimal weight gain during pregnancy, nutrition during pregnancy

表1 出生体重低下による発症リスクが上昇する疾患

- 1) 高血圧・心臓循環器疾患
- 2) 耐糖能異常・(II型)糖尿病
- 3) メタボリック症候群
- 4) 骨粗鬆症
- 5) 脂質異常症
- 6) 精神神経発達異常
- 7) 慢性閉塞性肺疾患
- 8) 初経・閉経の早期化
- 9) SGA性低身長*
- 10) 妊娠合併症
- 11) その他

出生体重の低下により発症するリスクの高い疾患が、膨大な疫学調査から明らかになってきている。心臓循環器系疾患、糖代謝異常等の生活習慣病といわれる疾患群である。加えて精神神経発達や慢性閉塞性肺疾患や、女性では初経、閉経年齢に多く影響を及ぼし、妊娠合併症の発症リスクも高い。また成人後の体格に影響する。これら、多様な疾病発症のリスクが高い。受精-胎児期の望ましい環境に加えて、出生後早期からハイリスク者への介入ケアが、これら疾患の発症を予防するために重要である。

*SGA: Small for gestational age (在胎週数に基づく基準より小さい新生児で、出生体重が在胎週数の10パーセントタイル値未満)

opmental Origins of Health and Disease) 仮説から学説として認識されるに至っている³⁾。すなわち、「受精時や胎生期の子宮内および乳幼児期の望ましくない環境(低栄養または過剰栄養、ストレス、環境化学物質等)への暴露がエピゲノム変化をおこし、それが疾病素因となり、その素因を持ってはいるところに出生後のマイナス環境要因(過剰栄養、ストレス、運動不足等)が加わることによって成人病が発症する。成人病はこの2段階を経て発症する。またその疾病素因は世代を超えて伝達する」という、健康および疾病リスクが受精時、胎生期、乳幼児期の人生早期のこの時期に形成される、という概念である⁴⁾。Developmental stageはこの人生早期の時期を示す名称であるが、この時期の重要性を示すDOHaDの的確な日本語がなく、日本DOHaD学会ではその名称を検討中である。DOHaD説に基づく健康政策こそが国家の将来を決定する重要課題であると認識されつつある。シンガポールでは、世界に発信し得る国家としての地位を確保していくためには、次世代の健康を確保する政策が最重要であるとして国家的規模でエピゲノム解析を含むDOHaD研究(GUSTO研究)が推進されている⁵⁾。大きく激動する世界で国家が生き抜くためには当然といえる。

出生体重低下と疾病発症リスク (DOHaD説)

古くよりヨーロッパでは出生体重の低下は疾病発症リスクの高いことが経験的に知られていた。出生体重の低下が虚血性心疾患リスクの上昇することを疫学研究から実証したのはBarker, D. Jであった。Barkerらは、児の出生体重、乳幼児期の詳細な調査記録が残っていたハートフォードシャー地域で、そのデータと虚血性心疾患死亡の関係を検討した結果、出生体重と虚血性心疾患は強く関連していることを見いだした。すなわち、出生体重が小さければ小さい程疾病リスクが高くなり、出生体重そのものが、心筋梗塞の発症リスクを決める要因になることを発見した⁶⁾。この発見から成人病胎児期発祥起源仮説が提案されたのである。

その後の膨大な疫学調査により、出生体重は多様な疾病発症リスクに密接な関係のあることが証明されてきている。全世界での膨大な疫学調査から、小さく生まれた児は、高血圧・心臓循環器疾患、耐糖能異常・(2型)糖尿病、メタボリック症候群、骨粗しょう症、脂質異常症、精神発達異常、慢性閉塞性肺疾患等の成人病(生活習慣病)の発症リスクの高いことが明らかとなったのである(表1)。さらに、小さく産まれた女性は、初経および閉経の早期化や、

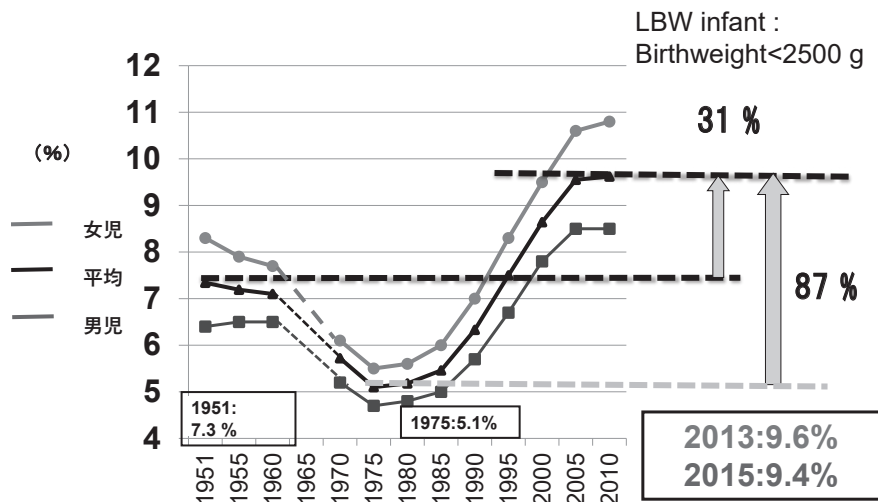


図1 低出生体重児頻度の推移 (5年毎: 1951-2010) 8) をもとに作製

男児, 女児, 男女平均の割合を推移を1951年からみたものである。1951年は平均約7.4%であったが, 1970年代に向けて漸減していった。1970年代半ばが最低となり, その後2006年にかけて上昇していった。その後は約9.6%を推移して2015年は9.4%となり, 現在に至っている。2006年と1951年, 1975年を比較すると, それぞれ30%。90%も現在は高い割合を推移している。

妊娠合併症 (妊娠高血圧症候群, 妊娠糖尿病等) をおこしやすい。平均閉経年齢は世界的に51-52歳前後であるが, 最近では日本で40代半ばの閉経例が増えている。40歳以前の閉経例すらも増えている⁷⁾。出生体重の小さい児の頻度の高い日本では, 今後これら生活習慣病のさらなる増加による疾病構造の大きな変化が生ずると考えられる。

日本の現況

日本の低出生体重児 (出生体重2,500 g 未満児) の頻度は, 1950年代前半から1970年代までは低下していった (図1) ⁸⁾。1970年代半ばからは低出生体重児の頻度は増加に転じ, 2006年に9.6%に到達し, この高い頻度は減少することなく約10%を推移して今日に至っている。年間約10万人前後の低出生体重児が生まれ続けており, 100万人以上の疾病発症リスクの高い集団が存在していることになる。

現在の低出生体重児の頻度は, 1951年と比べて約30%, 1970年代に比べ約80%も多い。動物実験で出生仔の体重を減少させるには相当な低栄養環境を負荷しない限り生じないこと⁹⁾からも, 現在では妊婦が, 以前と比較して想像以上の低栄養にあることを示唆するものである。

出生体重低下の要因

児の出生体重を規定する要因には, 初産・経産, 妊娠持続期間, 母体合併症の有無, 妊娠中の体重増加量, 遺伝因子, 母体年齢等多様なものがある。とくに痩せた状態での妊娠では児体重が小さくなる。20代女性の痩せ (BMI<18.5) 頻度は, 20-25%前後を推移しており, 4-5人に1人が痩せである⁸⁾。痩せた女性が妊娠した場合, 切迫早産, 早産, 妊娠期間の短縮, 児の出生体重の低下傾向がある¹¹⁾。それ故痩せ妊婦では推奨体重増加量を12-15kgとより多く体重を増やすべきとされている (表2)。しかし現実にこの体重増加を実現できている痩せ妊婦は少ない。

20代女性 (PALII: 身体活動レベルふつう) の推定エネルギー必要量は1,950キロカロリー (日本人の食事摂取基準2015)¹⁰⁾ であるが, 20代女性の平均カロリー摂取量は平均1,600キロカロリー前後であり著しいエネルギー摂取不足がある。この栄養摂取の食習慣は妊娠中もほとんど変化していない。Kubotaらの2010年に浜松地域で行われた妊婦栄養 (エネルギー) 調査では, 全妊娠経過を通じて平均1,550kcal前後を推移しているに過ぎないことを示している (表3)^{10) 11)}。これは135名の妊婦を対象に妊娠初期中期末期の各時期に3日間の写真による食事

表2 妊娠中の体重増加指導の目安 (文献11)*

妊娠前体重**	BMI(kg/m ²)	体重増加指導量の目安
低体重	<18.5	12~15 k g
普通体重	18.5≦~<25	10~13 k g
肥満 (I度)	25≦~<30	7~10 k g
肥満 (II度)	30≦	個別対応(上限5 k g までが目安)

*増加量を厳格に指導する根拠は必ずしも十分でないと認識し、個人差を考慮した緩やかな指導を心掛ける」産婦人科指導ガイドライン産科編(2020) CQ0101より

**体格分類は日本肥満学会の肥満度分類に準じた。

摂取調査を行ったものである。エネルギー摂取量の絶対量が不足しており、末期には平均値と比較すると推定必要摂取エネルギー量の約1,000kcalの著しい不足状態にある。ほかの調査でも同様な報告がされており、妊娠前の食事摂取とほとんど変わらないことが示唆される。著者自身が論文中で驚くべき低エネルギー摂取状態にあるとまで述べている。それは胎児には、エネルギーを含めその他の栄養素の不足が生じていることを意味するものである。低出生体重児頻度が高止まりしている一因と考えられる。

妊娠中の体重増加と栄養について

従来は多くの産科外来では、妊娠合併症を防ぎ、安全な分娩を目的として、厳格な妊婦体重増加を制限する厳格な妊娠管理がなされていた、と伝聞される。DOHaD説はそれを大きく変えた。すでに日産婦学会・医会：産婦人ガイドライン産科編2014では、(妊娠中の母体)「体重増加量は栄養状態の評価項目のひとつであり、体重増加量を厳格に指導する根拠は必ずしも十分でないと認識し、個人差を考慮したゆるやかな指導を心がける」必要性を示していた¹¹⁾。日本では多様な妊娠中の体重増加量が提言されていたが、現在は表2に示す妊娠中の体重増加量に統一された。望ましい体重増加量が示されたことで、妊婦の理想的体重管理に基づく小さい児を産まないことを目的とした妊婦栄養管理が展開していくことを期待したい。以下、その中で栄養に関して注目されるべきテーマを説明する。

妊娠糖尿病・低糖質食とケトーシス

妊娠糖尿病が増加しており、血糖のコントロールを目的に妊婦に低糖質食指導が一部で行われていると伝聞されている。その可否について述べたい。低糖質食が付加されると血糖不足により、遊離脂肪酸(FFA)が放出され、肝臓でケトン体(3β水酸化酪酸、アセト酢酸、アセトン)がβ酸化により産生されケトーシスが生ずる。このケトン体は血液脳関門(BBB)を容易に通過して中枢のエネルギー源として機能する¹²⁾。そのため中枢の糖利用能の低下している小児や成人での特殊な疾患である薬物抵抗性てんかん、ハンチントン病にケトン食療法が有効との報告や、パーキンソン病、アルツハイマー病ではその進行を阻止する効果が示されている¹³⁾。しかし糖代謝異常がある妊婦に低糖質食を負荷すると容易にケトーシスを生じ、ケトン体は胎盤を通過して胎児の各臓器の発育と中枢発育、精神神経発達の障害を生ずる¹⁴⁾。対照群、糖尿病合併妊婦群、妊娠糖尿病群の223例の妊婦で血中ケトン体、遊離脂肪酸を測定し、その値と児の2, 3, 4, 5歳でのIQ(Baley Scale of Infant Development, Stanford-Binet Intelligent Scale)の相関を検討した報告がある¹⁵⁾。妊娠末期3β水酸化酪酸濃度とIQスケールは、2歳時で $r = 0.21$ ($p < 0.01$)、3, 4, 5歳で $r = -0.21$ ($p < 0.02$)、妊娠末期遊離脂肪酸濃度とは $r = -0.27$ ($p < 0.002$)との結果であった。妊娠末期ケトーシスは糖代謝異常の有無に関係なく各年齢で知能の低下を生ずる可能性を示すものである。なおケトン体のアセト酢酸と3β水酸化酪酸の構成比率は後者が多く、これは尿中に排泄されない。それ故、ケトーシスの診断には、遊離脂肪酸に加え血中3β水酸化酪

表3 浜松地区での妊婦エネルギー摂取量調査 (kcal) 10)

(18-29歳 身体活動レベルII)

	(付加量)	(必要量)	調査結果(SD)
初期	50	2,000	1,580 (380)
中期	250	2,200	1,580 (350)
末期	450	2,400	1,550 (340)

食事摂取基準2015の推定妊婦のエネルギー摂取量 (18-29歳身体活動レベルII) と比較

食事摂取基準2015で示された妊婦 (18-29歳身体活動レベルII) の推定エネルギー必要量と比較したもの。浜松地区での初期、中期、末期の妊婦エネルギー摂取量を調査したものであり、推定必要エネルギー量と比較して、エネルギー摂取量が著しく低く、妊娠が経過してもそのエネルギー摂取量は増えていない。末期には平均値で、推定エネルギー摂取量に較べて、約1,000キロカロリーの不足が認められる。この調査結果は他の妊婦栄養調査とほぼ同じ結果である。

酸を測定する必要がある。通常は採血から血清分離、凍結保存を1時間以内に行わねばならないが、ベッドサイドで測定可能な機器 (Abbott Precision Xceed Pro) があり、ケトーシス発症リスクのある妊婦の管理には積極的に使うべきといえる。低糖質食を摂取していなくても、エネルギー摂取量自体が著しく少ない妊婦もあり、注意した対応が必要である。

低糖質食治療を妊娠糖尿病症例に取って行う場合は、以上を考慮して、慎重にかつ厳格に管理する必要がある。ほかに糖代謝異常がなくても妊娠中に低糖質食を摂り、ケトーシスを生じた妊婦から産まれた児は、中枢機能発育、肥満、糖代謝異常、高血圧の発症リスクが高い¹⁶⁾¹⁷⁾。低糖質食を指導した場合、これら疾病発症についての長期フォローが必要であり、それは臨床医としての責務である。

ビタミンD不足と妊娠合併症

ビタミンD (Vit D) は骨カルシウム代謝に加えて、身体のはほぼすべての細胞機能維持に重要な物質である。すなわち、1) 免疫系の制御、2) 糖代謝 (インスリン分泌、インスリン感受性、妊娠糖尿病、1型・2型糖尿病の発症等)、3) 細胞分化、4) 中枢神経系の機能 5) 胎生期中枢発育や脳リモデリングにも関与している。妊婦と胎児のVit D不足は避けなくてはならない。母体Vit Dの不足を示すも

のとして、くる病児の増加がある。このくる病児はビタミンDを添加している人工乳哺乳児からは発症しておらず、Vit Dの不足した母体からの授乳によるものと想定されその深刻さが窺える¹⁸⁾。妊婦の日焼け止めクリーム多用や魚類の摂取量の低下がその背景にある。児には日光浴を十分行うべきである。日焼け止めクリームを乳児に使用する例すら伝聞されており、避けるべきといえる。妊娠糖尿病の発症にはVit Dが関与している¹⁹⁾。また妊娠高血圧症についても同様の結果が報告されている²⁰⁾。Vit Dの充足した状態での妊娠に臨むことが求められる。日常的に、魚類の積極的な摂取や日光に当たることを心掛け、日焼け止めクリームの積極的な使用は一考すべきといえる。また乳幼児の日光暴露を徹底的に避けるライフスタイルは避けなくてはならない。

最後に

出生体重の低下により多様な疾病素因が形成される。受精から乳幼児期の人生早期の短時間に将来の肥満や生活習慣病の素因が形成されるというDOHaD説の視点から、妊娠前、妊娠中、子育て中、乳幼児期の栄養を含めたライフスタイルこそが、児の将来疾病発症リスクを阻止するものであることがより明らかとなってきた。社会全体で女性、妊婦の栄養の重要性を改めて理解していくべきといえる。また一方でこのDOHaD学説の視点から、小さく産

まれた疾病リスクの高い児に対しての介入方法が積極的に研究されており、成果が挙がりつつある。肥満と代謝疾患など生活習慣病の本質的な予防と治療が生まれつつあり、期待されている。

〈本文は第74回国立病院総合医学会シンポジウム「未来へつなぐ栄養戦略 -生活習慣病予防と低出生体重児増加の観点から-」において「DOHaD (ドーハッド) 説から見た我が国の妊婦栄養」として発表した内容に加筆したものである。〉

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Hanson M, Bhutta ZA, Dain K, et al. Fuchtn C, Hod M. Intergenerational burden and risks of NCDs : need to promote maternal and child health. *Lancet* 2018 ; **392** (10163) : 2422-3.
- 2) Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990 ; **301** (6761) : 1111.
- 3) Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr* 2007 ; **27** : 363-88.
- 4) Hanson M. The birth and future health of DOHaD. *J Dev Orig Health Dis* 2015 : 434-7.
- 5) Loo EXL, Liew TM, Yap GC, et al. Trajectories of early-onset rhinitis in the Singapore GUSTO mother-offspring cohort. *Clin Exp Allergy* 2021 ; **51** : 419-29.
- 6) Barker. D. J, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989 ; **2** (8663) : 577-80.
- 7) 妊婦のための食生活指針(厚生労働省) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/h0201-3a.html>
- 8) 母子保健の現状(厚生労働省) <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001oujo-att/2r9852000001oumv.pdf>
- 9) Formoso-Rafferty N, Cervantes I, Sánchez JP, et al., Effect of feed restriction on the environmental variability of birth weight in divergently selected lines of mice. *Genet Sel Evol* 2019 ; **51** : 27-37.
- 10) Kubota K, Itoh H, Tasaka M, et al. Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study Team Changes of maternal dietary intake, bodyweight and fetal growth throughout pregnancy in pregnant Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res* 2013 ; **39** : 1383-90.
- 11) 産婦人科診療ガイドライン2014 http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2014.pdf
- 12) Cartwright MM, Hajja W, Al-Khatib S, et al. Toxicogenic and metabolic causes of ketosis and ketoacidotic syndromes. *Crit Care Clin* 2012 ; **28** : 601-31.
- 13) Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, et al. Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 2020 ; **21** : 8767.
- 14) Bronisz A, Ozorowski M, Hagner-Derengowska M. Pregnancy Ketonemia and Development of the Fetal Central Nervous System. *Int J Endocrinol* 2018 ; **2018** : 1242901.
- 15) Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, et al. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991 ; **325** : 911-6.
- 16) Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, et al. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes* 2011 ; **60** : 1528-34.
- 17) A W Shiell, M Campbell-Brown, S Haselden, et al. High-meat, low-carbohydrate diet in pregnancy: relation to adult blood pressure in the offspring. *Hypertension* 2001 ; **38** : 1282-8.
- 18) Matsuo K, Tokuo Mukai T, Suzuki S, et al, Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency rickets in Hokkaido, Japan *Pediatr Int*. 2009 ; **51** : 559-62.
- 19) Rajput R, Vohra S, Nanda S, et al, Severe 25(OH) vitamin-D deficiency : A risk factor for development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2019 ; **13** : 985-7.
- 20) Magnus MC, Miliku K, Bauer A, et al. Vitamin D and risk of pregnancy related hypertensive disorders : mendelian randomisation study. *BMJ*. 2018 ; **361** : k2167.