

## 第4章 幼児肥満の病態

### 1. 幼児肥満の発生要因 (DOHaD)

#### はじめに

第3章で述べたように、幼児期から始まる体脂肪の増加が学童期以降の肥満につながり、アディポシテリバウンド (AR) の起こる時期が早い程、肥満になるリスクが高くなることがわかりました。ARの開始を遅らすことができれば肥満を予防することが可能になるといえます。

ARが起こるタイミングに影響する主な因子としては、出生体重、乳児期の体重増加、および幼児期の生活習慣などがあります<sup>1)</sup>。

#### I 出生体重の幼児肥満への影響

出生体重はDOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) の視点から、肥満になるリスクを考えるうえで重要な因子です。

DOHaDとは、生活習慣病への罹患しやすさは感受期にある子宮内の胎児に作用する栄養などの環境因子の影響により、遺伝子の発現を調節するエピジェネティックな機序を介して、出生前にすでに疾患が発症しやすいという生物学的基盤が作られ (疾患発症のリスクが出生前から内在する)、出生後の生活環境との適合の程度により実際に疾病が発症するかどうかが決まるという理論です。言い換えればDOHaDは、母体の栄養状態 (低栄養あるいは過栄養)、ストレス、喫煙などの胎児に悪影響する環境因子は出生後の生活習慣病の発症のリスクを高めるが、出生後に疾患が発症しにくい適正な生活環境を児に提供することができれば、疾患発症が予防可能であるということです<sup>2,3)</sup>。

妊婦の肥満や妊娠糖尿病は高出生体重 (>4000 g) の原因となり、一方、近年増加している若い妊婦のやせは低出生体重 (<2500 g) の原因となります。妊娠中の喫煙により出生体重が200~300g減少することも知られています。高出生体重児、低出生体重児のいずれであってもARは早くなる傾向にあり、実際、2型糖尿病などの生活習慣病の発症率が高まることが明らかにされました。

低出生体重児の中でも、とくに在胎期間に比べて出生体重が小さい small for gestational age (SGA) 児は、将来インスリン抵抗性を伴う頻度が appropriate for gestational age (AGA) 児の3~6倍高いと報告されています。理由としては、SGA児は子宮内で低栄養による飢餓環境に置かれていたために、出生後を見越してエネルギー蓄積 (肥満になりやすい) 体質となっていること、さらにSGA児に起こる出生後の体重のキャッチアップ (catch-up growth) の際に、内蔵脂肪の蓄積が起こることによりインスリンやレプチン抵抗性が獲得されると考えられています。また、SGA女児はインスリン抵抗性

と関係の深い多嚢胞性卵巣症候群(PCO)を将来合併する頻度が高いとさせていただきます<sup>1,3)</sup>。

このように DOHaD の視点からは、出生体重が大きくても小さくても、AR が早くなることを介して肥満や生活習慣病になるリスクが高まる可能性があります。

## II 乳児期過体重の幼児肥満への影響

乳児肥満の多くは自然に解消するため、乳児肥満とその後の肥満との関連は小さいと考えられてきましたが、近年小児肥満が急増したことから、乳児期の過体重がその後の肥満形成につながるのではないかという懸念も出てきました。

しかし、乳児期の体重増加の程度とARのタイミングとの間に関連性が認められないこと、乳児期のBMIのピーク値は思春期肥満の程度と関連しないこと、若年成人の内蔵脂肪蓄積は乳児期ではなく2~4歳の幼児期の体重増加度とより相関すること、などのコホート観察研究に基づく報告がなされ、現在、乳児期の体重増加と幼児期以降の肥満との関連性は小さいと考えられます<sup>4)</sup>。

乳児肥満への対応としてはこれまでも言われているように、授乳量や食事量を制限するなどの必要はなく、経過観察にとどめることでよいと考えられます。

肥満遺伝子異常や内分泌疾患による医学的に問題となる肥満は、乳児期の体重増加か成長曲線上で標準偏差の2倍を超えてさらに進行するような場合です<sup>1)</sup>。

## III 幼児期の生活習慣とAR

C図1は、同一児について出生から小学校入学までのBMIの経過を示したものです。小学1年時にBMIが最も高い集団に属していた学童は、1歳6か月以降のBMIの低下が認められず、3歳前からBMIの上昇が始まっていることがわかります。通常、歩行を開始し身体的活動性が高まり始める幼児期前半は、乳児期に生理的に増加した体脂肪が減って体型がスリムになる時期です。しかし、この時期にBMIが低下せずに上昇する場合は、ARが早く始まっていることが推測されます。

また、1歳6か月から3歳にかけてBMIが上昇した場合には、BMIが低下した場合と比較して、12歳の時点でのBMIが高く、血圧や動脈硬化指数が高くなるリスクも有意に上昇していました<sup>1)</sup>。

ARが早くなる幼児期の生活習慣などの環境因子について、国内外の調査で一致しているものは、(1)親の肥満(とくに母親)、(2)睡眠時間が10時間

以下であること、(3)座ってテレビを見るなどの不動の時間が1日2時間以上あること、および(4)果糖を含むジュースや清涼飲料水をよく飲むこと<sup>1)</sup>。幼児期からこれらの生活習慣に問題があれば改善することが肥満予防の第一歩です。

#### IV DOHaD の視点から

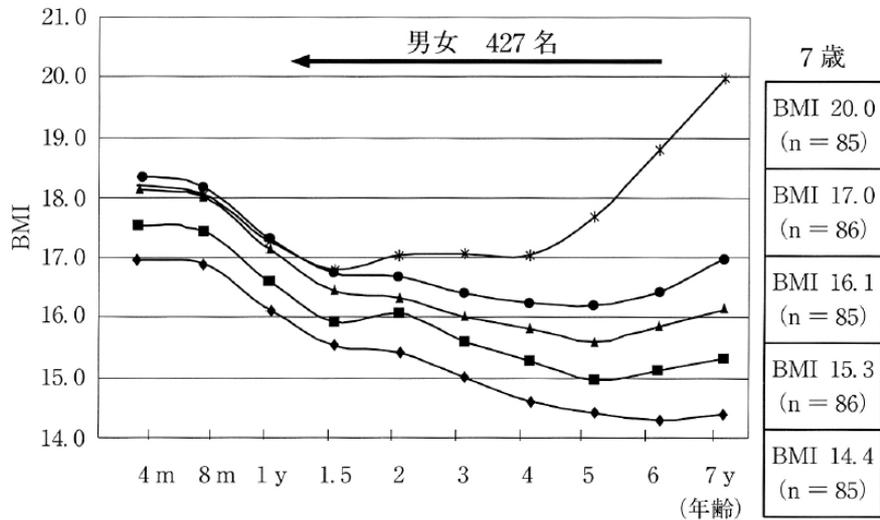
米小児科学会栄養委員会は肥満になるリスクを上げる出生前因子として、親の肥満(高出生体重児を出産)、妊娠糖尿病(高出生体重児)、妊婦の喫煙(低出生体重児)の3つをあげ、さらに、母乳栄養でないことは肥満のリスクを高めるとして、生後6か月までは母乳栄養を続けるように勧告しています<sup>5)</sup>。

母乳栄養の肥満予防効果については様々な報告がありますが、母乳栄養児の血中インスリン様成長因子(IGF-1)濃度は人工栄養児より低く、そのために乳児期の体重やBMIの増加は緩やかとなります。そのことは、生活習慣病のリスクが内在している児に出生後に適正な生活環境を提供することにより将来の疾患発症を予防するというDOHaDの考え方に合致するものです<sup>1,5)</sup>。

最近、腸内細菌叢は様々な疾病発症のリスクと関連していることが示されており、帝王切開で出生した児が獲得する腸内細菌叢は経膣分娩で出生した児が獲得するものとは異なり、帝王切開児は肥満になるリスクが高くなることがわかってきました。出生後早期に理想的な腸内細菌叢を得ることが将来の肥満や肥満に関連する疾患の予防につながることや、環境因子である栄養と腸内細菌叢との関係についても明らかにされつつあります<sup>6)</sup>。

以上述べたように、幼児期早期のBMIの増加は将来の肥満や生活習慣病の罹患につながります。DOHaDの視点からも、肥満や肥満に関連する疾患を予防することにつながるメカニズムについて、今後さらに解明されることが期待されます。

小学1年時の肥満は1.5歳以降のBMIの低下が見られず、幼児期早期からBMIが増加している



C図 1 出生から小学校入学までBMIを追跡した427名の7歳時のBMI値を5分位集団に区分し、各区分に属する小児が生後4か月からどのような経過をたどって7歳のBMI値に到達したかを後方視的に追跡した[文献1]

### 【文献】

- 1) 有坂 治：乳幼児肥満の問題点と対応. 日本小児科学会雑誌, 2016, 120(3):547-559.
- 2) 福岡秀興：胎内低栄養環境が惹起するエピゲノム変化と早期介入による疾病リスク低下. 日本衛生学会誌, 2014, 69:82-85.
- 3) 有坂 治：DOHaDの将来と肥満. 小児肥満症診療ガイドライン2017. 日本肥満学会編, pp77~79, 2017, ライフサイエンス社、東京
- 4) Arisaka O, et al.: Is childhood cardiometabolic status a risk factor from early infancy or toddler age? J Pediatr, 2017, 188:314-315.
- 5) Daniels SR, et al: Committee on nutrition. The role of the pediatrician in primary prevention of obesity. Pediatrics, 2015, 136: e275-292.
- 6) 山城雄一郎：小児疾患と腸内細菌 腸内細菌は宿主の健康と疾患感受性に密接に関係. 小児保健研究, 2017, 76(6):589-595.

## 第4章 幼児肥満の病態

### 2. 原発性肥満と二次性肥満

#### I 成因による肥満の分類

肥満の原因として明らかな疾病を確認できないものを便宜上、原発性肥満（従来の単純性肥満）と呼んでいます<sup>1)</sup>。小児肥満のほとんどを占める原発性肥満は、以前は主に過食がその成因であると考えられていましたが、近年では、高エネルギー高脂肪食や運動不足の環境において肥満を発症しやすい形質または病態として認識されるようになってきました。一方、中枢神経系や内分泌系などの特定の疾病・病態が肥満を伴うことが知られていて、それらに由来する肥満を二次性肥満（従来の症候性肥満）と呼んで区別しています。

肥満を原発性と二次性に区別することで、取るべき対応の差を明示することができるので、この区分は日常臨床では広く用いられています。しかし近年、肥満発症機序の解明が進んできてから、この区分が部分的に不明瞭になってきています。例えば、視床下部でのレプチン作用を媒介するメラノコルチン4型受容体(MC4R)遺伝子異常による肥満は、定義では二次性肥満に区分されますが、その症状は高身長と性発育の促進傾向を伴っていて、原発性肥満の徴候とよく似ています<sup>2,3)</sup>。

本稿では、この区分に伴う齟齬を踏まえた上で、臨床上的有用性の観点から、従来の原発性肥満と二次性肥満に区分して略述します。

#### II 原発性肥満

原発性肥満は、二次性肥満でないものを指すので、その基本病態の明確な定義はありません。ただ、本邦でこの数十年間に増加した肥満のほとんどは原発性肥満と考えられるので、この期間に生じた食生活をはじめとする生活習慣の大きな変化がその主因と考えられています。つまり、身体運動量が少なくても十分な量の食物を摂取することができる現代の社会環境において、1)種々の原因による過食、2)高エネルギー高脂肪食の嗜好、3)身体運動を好まない性向、3) エネルギー収支がプラスになりやすい遺伝的形質または加齢による形質変化、などの要因が加わって原発性肥満が発症するものと想定されています。

小児期に肥満を呈する原発性肥満は、幼児期にその端緒を認めることが多いです。出生後からの成長曲線を解析してみると、乳児期～幼児期前半の体重には変化を認めず、幼児期後半（3～6歳）になって、肥満が顕在化することが多いです。幼児期には体脂肪比率がしだいに減少して5～7歳頃に最小値をとるのが正常の成長経過なので、身長・体重の測定値そのものや健診などでの見た目の体格評価では、幼児肥満が見逃がされてしまう可能性が高いです。この点では、成長曲線やアディポシティリバウンド(adiposity rebound)による評価が有用です。乳児肥満がそれ以後の肥満に繋がるのが少ないのに対して、幼児肥満は、学童、思春期、成人肥満へ移行することがしばしば経験されます。

幼児期の原発性肥満も、学童期の原発性肥満と同様に、高身長傾向を示すことが多いです。

### III 二次性肥満

二次性肥満の病態は、肥満を生じる病因の種類、障害されている臓器・部位等によって種々です。代表的な二次性肥満としては、遺伝性肥満、視床下部性肥満、内分泌性肥満があります。

#### 1. 遺伝性肥満

「発症が遺伝と密接に関連している」肥満を総称して遺伝性肥満と呼びます。遺伝性肥満の多くは肥満以外に多彩な随伴症状を示し、症候群を形成しています。近年、これらの遺伝性肥満の多くで病因遺伝子が発見されておりますが、その遺伝子異常がどのような機序で肥満発症に繋がるのかは依然として未解明です。

#### 2. 視床下部性肥満

視床下部の弓状核を中心とした食行動調節に関わる神経核が、種々の原因により障害されることにより、過食・エネルギー消費低下を生じて肥満を発症します。視床下部性肥満では、食行動調節以外の視床下部機能も併せて障害されることが多く、肥満の他に、視力・視野障害、下垂体ホルモン分泌異常、体温調節障害、発汗異常、睡眠障害、頭痛などを伴うことが多いです。

原因疾患としては、頭蓋咽頭腫、Langerhans cell histiocytosis などの視床下部下垂体腫瘍（腫瘍性、浸潤性疾患）、外科手術、頭部外傷、脳血管障害、髄膜炎、脳炎、頭蓋 X 線照射などがあります。

#### 3. 内分泌性肥満

内分泌疾患によるホルモン過剰または欠乏によって体脂肪が増加します。ホルモン過剰によるものは、Cushing 病(症候群)、インスリノーマなど、欠乏によるものは、成長ホルモン分泌不全、性腺機能低下症、が代表的です。

肥満を伴うとされている内分泌疾患の中には、体脂肪は増加しないにもかかわらず、内分泌疾患の症状としての低身長、浮腫、除脂肪体重量の増加によって、身長と体重から肥満と判定されている場合もあります。

### IV 原発性肥満と二次性肥満の鑑別

#### 1. 成長曲線

出生時から現在までの身長・体重計測値による成長曲線を作成することで、肥満を発症した年齢、肥満の進行が急激か緩徐か、低身長と身長増加速度の低下の有無についての評価が可能となり、両者の鑑別に有益な情報が得られます。

原発性肥満の多くは、幼児期から学童期に肥満を発症して、身長が平均より高いです。一方、二次性肥満では、発症時期が早い、急激な進行、低身長、身長増加速度の低下、などの徴候が見られます。

#### 2. 臨床徴候

原発性肥満では、平均よりやや早い性発育段階を示すことが多いです。二次性肥満のいくつかは性発育の遅延を伴うことが特徴とされています。一方、

女兒の性早熟症では肥満を伴うことも多いです。

二次性肥満に特徴的な徴候の検索は有用です。スクリーニング項目として、精神運動発達、皮膚（座瘡、線条、多毛、色素沈着・脱失、色素斑、黒色表皮症など）、視力・視野、体温調節、発汗、睡眠の障害や頭痛などの中枢神経症状、過食などの食行動異常、異所性(肩甲、顔面、内臓)脂肪沈着、外表奇形、などがあります。

### 3. 検査所見

二次性肥満のスクリーニングとしての臨床検査は、血液一般検査、血液・尿生化学検査に加えて、黄体形成ホルモン/卵胞刺激ホルモン(LH/FSH)、テストステロン、エストラジオール、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、尿コルチゾール、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)、血圧、などです。

### 【文献】

- 1) Taitz, LS.: Classification of obesity. In The obese child, 142-163, 1983, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- 2) Yeo GS, et al.: A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. Nat Genet 1998, 20(2), 111-112.
- 3) Vaisse C, et al.: A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. Nat Genet 1998, 20(2), 113-114.

## 第4章 幼児肥満の病態

### 3. 遺伝性肥満

#### I 遺伝性肥満とは

遺伝性肥満の語は、「肥満の発症が遺伝と密接に関連している」ときに用いられます。その多くは、肥満以外の多彩な随伴症状を示し、症候群を形成しています。最近になって、これらの遺伝性肥満の多くで病因遺伝子が発見されましたが、その遺伝子異常がどのような機序で肥満発症に繋がるのかは依然として未解明です。

一方、1994年のレプチン発見<sup>1)</sup>に端を発して、中枢を介した体脂肪量の調節機序が急速に明らかにされてきました。脂肪細胞から分泌されたレプチンが、視床下部の受容体に結合し、いくつかの伝達経路を経て、摂食抑制とエネルギー消費亢進へ働き体脂肪量を減少させる、というネガティブ・フィードバック系が提唱されたのです。このレプチン発見以後には、レプチン欠損症、メラノコルチン受容体異常症、など、この経路を構成する蛋白の異常に基づく肥満の存在が明らかにされ、これらもまた、遺伝性肥満または単一遺伝子肥満と呼ばれています。

#### II 症候群を形成する遺伝性肥満

現在、およそ25種類の遺伝性肥満が知られており、それぞれ症候群を形成しています。そのほとんどは病因遺伝子が判明している単一遺伝子疾患で、多くは乳幼児期に肥満を発症します。責任遺伝子が同定されていても、それによる肥満発症機序は十分に解明されていません。

そのなかで代表的な以下の3つの症候群について述べます。

##### 1. Prader-Willi 症候群 (PWS)

乳児期の筋緊張低下、精神発達遅滞、低身長、肥満、性腺機能低下症などの特徴的な徴候を示します。この表現形は、母性インプリンティングを受ける遺伝子である PWS (15q11-13) の父性遺伝子発現の欠如によってもたらされます。

##### 2. Bardet-Biedl 症候群

常染色体劣性の遺伝形式をとり、肥満、精神発達遅延、性腺機能低下、多指、網膜色素変性、腎奇形を示します。病因遺伝子として 3p13-p12 (BBS3), 11q13 (BBS1), 15q22.3-q23 (BBS4), 16q21 (BBS2), 2q31 (BBS5) が見つかっています。

##### 3. Alström 症候群

Bardet-Biedl 症候群と類似していて知能低下・多指を伴わない Alström 症候群では、2002年に2p13に位置する ALMS1 が本症の原因遺伝子であることが判明しました<sup>2)</sup>。Alström 症候群は常染色体劣性遺伝形式をとり、網膜色素変性、聴力障害、糖尿病、腎障害などの多彩な臨床症状を呈します。典型的な臨床像は、乳児期からの羞明・眼振と学童期にかけての視力障害、幼児期の肥満、学童期のインスリン抵抗性糖尿病、腎尿細管機能障害、脂肪肝が

あげられます。インスリン抵抗性のために著明な黒色表皮症を認めます。

### III レプチン経路に関連した遺伝性肥満

レプチンの発見以後、生体の体脂肪量調節機序が明らかにされるとともに、レプチンを介した体脂肪量調節系の中に、いくつかの単一遺伝子病が発見されました。

体脂肪量調節機序について概説します。脂肪細胞から分泌されたレプチンは血流によって視床下部へ到達し、弓状核にあるレプチン受容体と結合します。その情報は、メラノコルチン( $\alpha$ MSH)をリガンドとしてメラノコルチン受容体(MC4Rなど)に伝達され、摂食抑制と消費エネルギー増加の末梢作用として働きます。レプチンの刺激は同時に、摂食亢進にはたらくニューロペプチドY(NPY)/AGRPニューロンの活動を抑制します。一方、胃から分泌されるグレリンは、NPY/AGRPニューロンを刺激し、NPY刺激の増加とAGRPによるメラノコルチン阻害により、摂食を亢進させます。このレプチンによる視床下部を介した体脂肪量調節機構(レプチン-POMC-MC4R系)には、現在までにいくつかの遺伝子異常による肥満が発見されています(表1)。

#### 1. レプチン欠損症(常染色体劣性)

1997年にMontagueら<sup>3)</sup>により最初に報告されました。8歳女児(86kg)と2歳男児(29kg)の従兄弟の著しい肥満を呈する症例です。生下時体重は正常でしたが、乳児期から著しい過食と肥満を呈しました。肥満にもかかわらず血中レプチン濃度は著しい低値でした。レプチン遺伝子の解析では、一塩基欠失によるフレームシフト変異をホモで持つことが証明されました。

#### 2. レプチン受容体異常症(常染色体劣性)

1998年にClementら<sup>4)</sup>により報告されました。発端者となる19歳女性は、レプチン受容体蛋白のエクソン16以降(膜貫通、細胞内ドメイン)が欠失していました。生下時体重は正常でしたが、乳児期早期から急激に体重が増加し、続発性性腺機能低下症を呈しました。血中レプチン値は300-700 ng/mlと著しい高値でした。

#### 3. メラノコルチン異常症(常染色体劣性、優性)

1998年に、Krudeら<sup>5)</sup>により報告されました。ACTH, メラニン細胞刺激ホルモン(MSH), エンドルフィンの前駆蛋白であるプロ・オピオメラノコルチン(POMC)の遺伝子異常により、MC4Rのリガンドとなる $\alpha$ MSHの欠乏を生じ過食を呈します。幼児期からの著しい食欲亢進と高度肥満を呈します。同時に、POMCから生成されるACTHの欠損のため副腎不全を、MSH欠損のためメラノサイトの活性が低下し赤毛を呈します。

#### 4. プロホルモン変換酵素欠損症(常染色体劣性)

1997年にJacksonらにより報告されました。プロホルモン変換酵素1の遺伝子異常により、POMC、プロインスリンなどの分解(プロセッシング)が抑制され、ACTH, MSH, インスリンの分泌が障害されます。幼児期からの著しい食欲亢進と高度肥満、耐糖能異常を呈します。

#### 5. メラノコルチン4, メラノコルチン3(MC4R, MC3R)受容体異常症(常染色体劣性、優性)

1998年に、YeoらとVaisseらにより独立してメラノコルチン4受容体異常症が報告されました。この変異はヘテロの異常でも過食・肥満の表現形を示すことが特徴とされます。発端者（ヘテロ）では、生後4ヵ月から過食と肥満が始まりましたが、前述した遺伝子異常による肥満で見られるような肥満以外の随伴症状を欠いています。幼児期からの著しい食欲亢進と高度肥満、高身長を示すことが特徴で、肥満のほとんどを占めるいわゆる単純性肥満の臨床像と相違ないとされています。ただし、Falooquiらの報告によれば、白人では高度肥満者の5%にMC4R遺伝子異常を認めましたが、本邦での報告は稀です。

表1. レプチン-メラノコルチン系の単一遺伝子異常と肥満

蛋白	遺伝子	症状・特徴	遺伝形式
レプチン	<i>LEP</i>	乳幼児期発症の肥満、 視床下部性腺機能低下	AR
レプチン受容体	<i>LEPR</i>	乳幼児期発症の肥満、 視床下部性腺機能低下	AR
プロオピオ メラノコルチン	<i>POMC</i>	乳幼児期発症の肥満、 副腎不全、赤毛	AR, AD
プロホルモン コンバターゼ1	<i>PC1</i>	乳幼児期発症の肥満、 高プロインスリン血症	AR
メラノコルチン4 受容体	<i>MC4R</i>	乳幼児期発症の肥満 高身長、思春期正常 (単純性肥満の特徴)	AD, AR

### 【文献】

- 1) Zhang Y, et al: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372 (6505), 425-432.
- 2) Hearn T, et al.: Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alstrom syndrome. *Nat Genet*, 2002, 31(1): 79-83.
- 3) Montague CT, et al: Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 1997, 26: 387 (6636): 903-8.
- 4) Clement K, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 1998, 26; 392 (6674): 398-401.
- 5) Krude H, et al.: Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet*, 1998, 19(2): 155-7.