

# 성인기 질환의 태중기원

순천향대학교 의과대학 산부인과학교실

최 규 연

## Fetal origins of adult disease

Gyu Yeon Choi, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Human epidemiological and animal studies show that many chronic adult disease have their antecedents in compromised fetal and early postnatal development. Developmental programming is defined as the response by the developing mammalian organism to a specific challenge during a critical time window that alters the trajectory of development with resulting persistent effects on phenotype. Each individual's phenotype is influenced by the developmental environment as much as their genes. Also, the term 'fetal origins of adult disease' was coined on the basis of the inverse association between low birth weight and blood pressure, adult-onset diabetes, coronary heart disease, and stroke seen in numerous epidemiological studies. However, it seems unlikely that birth weight is involved in causal pathways underlying these observations, and if it were then the significance to public health of these findings is very limited because of our inability to modify birth weight to a relevant extent in humans. There has been a major focus on maternal nutrition. Important targets for future research include distinction between the effects of different pregnancy conditions, such as maternal malnutrition, preeclampsia, and maternal infection, which may have dissimilar late-life consequences. This will be a crucial step when the associations that are currently emerging will be translated into disease prevention.

**Key Words:** Fetal development, Adult disease, Intrauterine environment, Birth weight, Maternal nutrition

성인기 건강이 생애초기 발달과정에 의해 결정되고 영향을 받을 수 있다는 이론은 고대 Hippocrates 시대부터 인식되었던 개념이다. 이 개념은 Dorner<sup>1</sup>의 동물실험연구와 Forsdahl<sup>2</sup>의 역학연구를 통해 생애 초기의 불량한 환경과 성인기의 건강, 질병 위험 요인과의 상관관계를 과학적으로 입증하기 시작하였다. 1997년 영국의 역학자인 Barker 등의 연구를 통해 의학에 적용되기 시작하였으며, “Barker hypothesis”를 거쳐 “성인기 질환의 태중기원 (fetal origins of adult disease, FOAD)” 개념이 정립되었다.<sup>3</sup>

다양한 연구결과들 (임상연구, 동물실험연구, 역학연구 등)을 통해서 성인기의 질병이 유전학적 인자, 생활 습관뿐만 아니라 생애 초기의 환경적 요인에 의해 영향을 받을 수 있다고 증명하는 과정에서 유사한 개념들과 이론들이 대두되었으며, 이들 이론들은 처음 이론이 제기되었던 시점부터 현재에 이르면서 수정되고 보완되어 사용되고 있다.

태아기의 부적절한 환경에 대한 적응이 생존을 위한 이론은 방식으로 작용하는 ‘절약형질 가설 (thrifty phenotype hypothesis)’<sup>4</sup>과 다양한 만성 성인병들이 선행하는 태아기/초기 생애 발달의 비정상적인 발육과 관련이 있다는 ‘발달 프로그래밍 가설 (developmental programming hypothesis)’<sup>5</sup>을 바탕으로 태아기에 가해지는 외부환경이 개체에 다양한 변화를 주게 되고, 이런 비정상적인 과정이 향후 성인 질

접 수 일 : 2009. 12. 30.  
채 택 일 : 2010. 2. 2.  
교신저자 : 최규연  
E-mail : kychoi@hosp.sch.ac.kr

병의 중요한 원인이 된다는 기본적인 성인기 질병의 FOAD 개념으로 이행되어 사용되고 있다.

성인기 질병의 태중기원 개념은 저체중출생아와 성인기의 질병 위험도와의 관련성을 중심으로 논의되다가, 단순한 저체중아와 성인기 질병의 관련성에 그치지 않고 태아기의 발달기간 동안 영향을 주게 되는 다양한 요인뿐만 아니라 유전적인 요인을 포함한 분자생물학적 범위에 이르는 광범위하고 확대된 연구<sup>6</sup>가 발표되었다. 이를 통해 유전자의 변화가 없어도 유전자의 발현/활성을 조절하는 후생유전학적 변화 (epigenomic alteration)<sup>7</sup>가 일어날 수 있다고 하였다.

최근에는 1980년대 이래로 지속적으로 발표되었던 'Barker hypothesis' 또는 '발달 프로그래밍 가설'을 근거로 임신 중 모체의 질환이나 불량한 영양상태, 심각한 스트레스 등으로 인한 태아 발달의 유해한 영향이 결과적으로 태아의 성장저해를 일으키는 기전에 대한 보다 근본적인 이해가 필요하다는 시각이 주도적이다. 태아 성장과 최종적인 태아 크기가 태아가 처한 환경의 좋고 나쁨에 대한 표지로 이용됨은 그동안의 다양한 통계적인 연구 결과가 입증하고 있으며, 이는 출생 시 체중과 성인기의 질병 관련성이 태중기원 가설 역할에 있어서 중요한 의미를 가지는 것으로 볼 수 있다. 그러나 출생 시 체중이 성인기에 발생하는 질병들을 예측하는 표지자나 유일한 원인으로만 볼 수는 없으며 다양한 환경에 대한 태아의 반응 결과의 하나로 보는

것이 적절하고, 출생 시 체중 그 자체만이 성인기의 만성 질병의 발생과 관련된 원인으로 고려될 수는 없다는 것이 최근의 추세이다.<sup>8</sup>

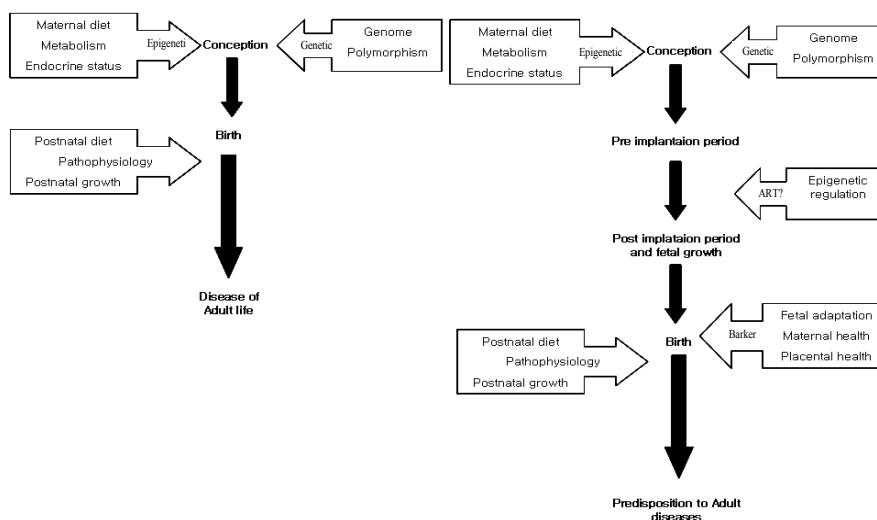
이를 바탕으로 태중기원의 성인병 발생의 확대된 해석과 태아기의 외부 환경이 성인기 건강에 미치는 영향과 함께 발달기간 중에 영향을 주는 요인들을 수정 또는 교정할 수 있는 방법을 모색하는 측면에서 앞으로의 연구 방향이 진행되어야 할 것이다. 이런 이유로 성인질환의 예방 및 조기 중재의 시기를 태아기 혹은 초기 생애기에서부터 접근하여야 한다는 주장이 제기되고 있으며 이는 결과적으로 인류의 공중 보건을 향상시키는 적절한 방법이 될 수 있다.

이에 본 종설에서는 성인기질환의 태중기원에 대한 개념의 정의 및 현재까지의 연구 결과가 가지는 의미와 함께 향후 진행되어야 할 방향과 전망에 대해서 논의하고자 한다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 성인기 건강과 질병의 발달 기원 (Developmental origins of health and disease hypothesis)

유전적인 특성이나 건강하지 못한 생활 습관, 흡연과 음주와 같은 해로운 행동 등은 한 개체의 건강을 결정짓는 중요한 요인으로 이미 알려져 있으며, 이들 요인들이 서로 상승작용을 하여 개인의 건강 상태를 결정짓게 된다 (Fig. 1).<sup>9</sup>



**Fig. 1.** Left panel: the traditional etiologic view of diseases. Right panel: events in utero and during the preimplantation period can shape future health (From Rinaudo PF, et al. Semin Reprod Med 2008; 26: 436-45, with permission from Thieme Medical Publishers).<sup>9</sup>

그러나 1980년대부터 고혈압, 심혈관계 질환, 당뇨병과 같은 성인병들의 병태생리 기전이 자궁 내 태아시기부터 시작된다는 새로운 이론 (Barker hypothesis; developmental origin of health and disease, DOHAD)이 주장 되었으며 이들 이론을 뒷받침할 만한 많은 연구들이 발표되었다. 자궁내에서의 적절치 못한 성장은 임신 중 모체의 질병이나 불량한 영양상태, 심한 스트레스에 속발하는 현상이며 태아의 발달 과정에서 세포, 조직, 장기 발달에 해로운 영향을 주게 된다. 민감한 발달시기 동안 일어나는 자궁 내의 불량한 환경은 개체로 하여금 성인기에 만성질환 발병을 촉발시키는 경향을 가지게 한다. 명확한 기전이 밝혀져 있지는 않지만 가능한 원인으로 모체태반을 통한 영양공급의 결손에 대한 적응이 조직과 장기의 구조, 기능, 대사과정에 영구적인 영향을 미치는 것으로 이해되고 있다.<sup>10</sup> 이 기전은 절약형질가설과 유사한 기전을 근거로 추론해 볼 수 있다. 즉, 개체가 만나게 되는 자궁 내 환경에 따라 발달중인 개체는 미래의 에너지 사용을 결정짓는 프로그래밍 과정을 거치게 된다는 것이다. 여기에서 문제점이 발생하는데 자궁 내 환경으로 인해 예견되는 출생 후의 환경과 실제 출생 후 개체가 겪게 되는 환경의 불일치가 일어나는 경우이다. 다시 말해서 불량한 자궁 내 환경을 겪고 출생하였는데 풍부한 영양 공급 환경에 노출되는 경우, 공급되는 영양소 과잉 상태를 적절하게 조절, 적응하지 못하는 상황에 직면하게 되어 결과적으로 질병 형질로 발전하게 된다는 것이다 (Table 1).<sup>11</sup> 저체중 출생과 성인기 질병의 관련성에 대한 증거들은 'Barker hypothesis' 이래 다양한 역학연구와 동물실험을 통해 입증되었으며 이중 심혈관계 질환과 제2형 당뇨병과의 연관성을 보여주는 한 예는, 태아기의 성장 저해를 보였던 군에서 심혈관계 질환으로 인한 사망률과 제2형 당뇨병 발생 빈도가 의미 있게 높음을 보여준 결과이다 (Fig. 2).<sup>9</sup> 심혈관계 질환이 있는 성인들이 태아기와 청소년기 동안 다른 성장 패턴을 보여주는 일련의 연구 결과는 성인기에 발생하는 만성병에 대한 새로운 '발달단계모델 (developmental model)' 개념의 근거가 되고 있다.<sup>12</sup> 성인질환의 태중기원이나 발달기원 (developmental origin)을 설명하기 위해서는 기존의 연구와는 다른 형태의 방법이 요구된다. 즉, 현재 중년기에 있는 남녀를 대상으로 이들의 출생 시 체중을 기록하고 중년기의 나이가 될 때까지의 연속적인 기록과 관찰을 통해

이들의 출생 시 체중과 후에 발생하는 심혈관계 질환의 유병률과의 관계를 규명하는 것이 중요하다. 1911~1939년 사이에 출생한 10,636명의 성인 남성의 출생기록을 바탕으로 이들의 출생체중과 심혈관계 질환으로 인한 사망률과의 상관관계를 규명하였는데 출생체중이 증가함에 따라 사망률이 감소하는 것을 확인하였다 (Table 2).<sup>13</sup> 특히 출생 시 체중보다는 1세 때의 체중과 사망률 감소 상관관계가 더 통계적으로 의미 있는 결과를 보여 주었다. 내당능장애와 제2형 당뇨병이 출생 시 체중과 생후 1세 체중과의 관계를 규명한 연구에서, 체중이 증가할수록 당뇨병 빈도가 감소함을 알 수 있었다 (Table 3).<sup>14</sup>

출생 시 체중과 심혈관계 질환과의 연관성은 유럽과 미국, 인디언들을 대상으로 한 조사에서도 유사한 결과를 보여주었으며, 핀란드 헬싱키 연구에서도 유아기의 체중 증가와 심혈관계 질환과의 상관관계가 입증되었고, 이 결과들은 저체중출생과 내당능장애와의 관계를 예측할 수 있음을 시사하는 것이다.<sup>15</sup>

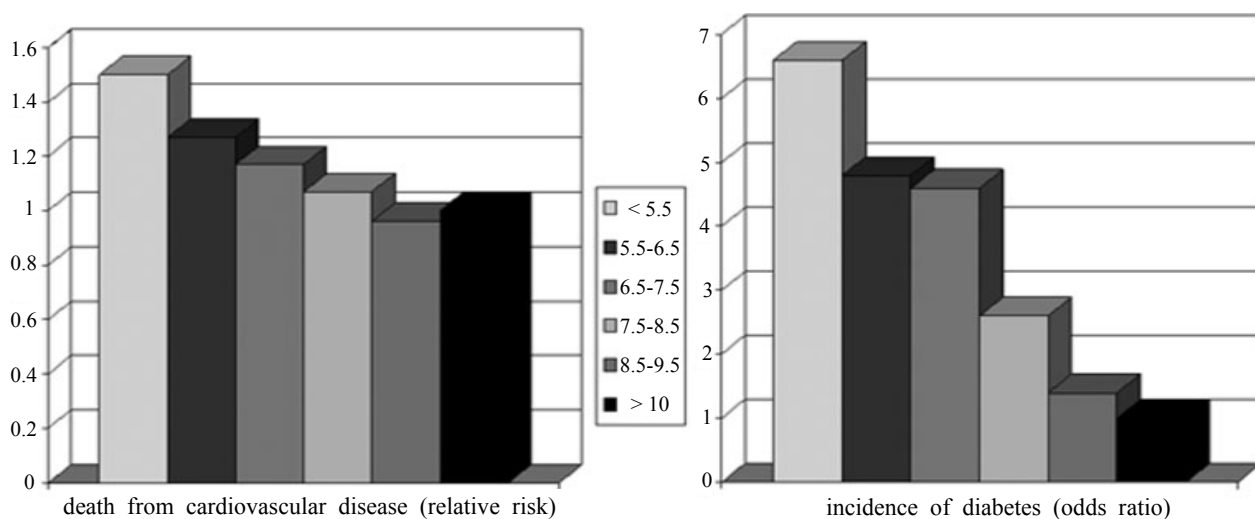
## 2. 태중기원 가설 (Fetal origins hypothesis)

태중기원 가설은 심혈관계 질환, 제2형 당뇨병, 뇌졸중, 고혈압이 임신 중과 유아기의 발달과정 중에 일어나는 저영양 상태에 대한 적응과정인 발달단계적응성 (developmental plasticity)에 기인함을 제안하고 있으며 성인기질환의 발달기원가설 (developmental origins of adult health and disease hypothesis)과 일맥상통하는 개념이다.<sup>16</sup> 여기서 모체의 저영양 상태에 대한 태아의 반응이 성인기에 질병을 일으키게 되는 이유는 무엇인가에 대한 질문이 유발되는데, 이에 대한 일반적인 해답은 'life history theory'로 설명된다. 즉, 모든 생물체들은 그들의 발달기간 동안 뇌 발육과 같은 특정 중요 장기 발달에 에너지를 더 많이 할당하며 다른 장기나 조직의 성장이나 복구 과정에 필요한 에너지는 감소시키는 과정을 거치는 것이다. 작은 출생아들의 경우 에너지 할당은 더욱 감소하게 되며 이는 출생 후의 생존 기간 동안 질병에 직면하게 되는 위험을 초래하게 되는 결과로 작용하게 된다. 출생 시 체중이 작은 경우 성인기 질병에 취약한 기전을 다음과 같은 세 가지 과정으로 요약할 수 있다. 첫째, 중요 장기, 예를 들면 신장의 세포수가 감소하는데 이는 출생 시 체중이 작은 경우 신사구

**Table 1.** Responses of the growing organism in utero to an external environment (From Gluckman PD, et al. J Intern Med 2007; 261: 461-71, with permission from Blackwell Publishing Ltd.)<sup>11</sup>

Responses to a healthy environment	Responses to a stressful environment
1. Commitment to repair	1. Smaller body size
2. Commitment to tissue reserve (e.g., neuronal and nephron number)	2. Prematurity
3. Greater bone mass	3. Reduced muscle mass
4. Greater muscle growth	4. Altered time of menarche
	5. Altered pituitary-adrenal axis
	6. Altered behavior and anxiety
	7. Increased propensity to store fat
	8. Altered hepatic development and function
	9. Altered insulin release and action
	10. Impaired action of GH and IGF
	11. Leptin resistance
	12. Altered endothelial function

GH: growth hormone, IGF: insulin growth factor.



**Fig. 2.** Incidence of death from cardiovascular disease and incidence of diabetes increase in individuals with smaller birth weight but are lower in individuals with higher birth weight. Each column represent weight in pounds (From Rinaudo PF, et al. Semin Reprod Med 2008; 26: 436-45, with permission from Thieme Medical Publishers).<sup>9</sup>

체 수의 감소를 보이며 이는 고혈압의 유발 원인이 될 수 있다는 가설이다. 감소된 신사구체 수로 인해 각 사구체로 가는 혈류는 증가하며 과잉여과과정으로 인한 사구체-경변증 (glomerulus-sclerosis)이 생기며 이는 자연적인 노화현상으로 인한 사구체 소실과 함께 혈압의 상승과 사구체 수의 감소가 가속화되는 결과에 이르게 된다.<sup>17</sup> 둘째, 성인기 질병과 태아기의 저하된 성장 속도와의 연관성을

모체의 부족한 섭취 영양소를 절약하는 방식으로 적응하는 절약형질 가설로 이해하는 것으로 불충분한 영양 공급 환경에 적응하도록 호르몬과 대사기능을 설정하게 만드는 과정 결과로 성인기 질병이 발생하는 것으로 이해하는 것이다. 저체중 출생과 상관관계가 있는 인슐린저항성 발생 또한 근육 성장에 필요한 혈당 이동을 저하시키는 대신 태아 뇌 혈당을 유지시키려고 하는 태아 반응의 지속적 과정 결

**Table 2.** Hazard ratios (95% confidence interval) for death from coronary heart disease according to birth weight and weight at one year in 10,636 men in Herfordshire (From Barker DJ. J Am Coll Nutr 2004; 23: 588S-95S, with permission American College of Nutrition.)<sup>46</sup>

	Death from coronary heart disease	
	Before 65 years	All ages
Birth weight: (g)		
≤2,500 (n=486)	1.50 (0.98 to 2.31)	1.37 (1.00 to 1.86)
-3,000 (n=1385)	1.27 (0.89 to 1.83)	1.29 (1.01 to 1.66)
-3,400 (n=3162)	1.17 (0.84 to 1.63)	1.14 (0.91 to 1.44)
-3,900 (n=3308)	1.07 (0.77 to 1.49)	1.12 (0.89 to 1.40)
-4,300 (n=1564)	0.96 (0.66 to 1.39)	0.97 (0.75 to 1.25)
≥4,500 (n=731)	1.00	1.00
<i>P</i> for trend	0.001	0.005
One year old: (kg)		
≤8.2 (n=715)	2.22 (1.33 to 3.73)	1.89 (1.34 to 2.66)
-9.1 (n=1806)	1.80 (1.11 to 2.93)	1.58 (1.15 to 1.16)
-10 (n=3404)	1.96 (1.23 to 3.12)	1.66 (1.23 to 2.25)
-10.9 (n=2824)	1.52 (0.95 to 2.45)	1.36 (1.00 to 1.85)
-11.8 (n=1391)	1.36 (0.82 to 2.26)	1.29 (0.93 to 1.78)
≥11.9 (n=496)	1.00	1.00
<i>P</i> for trend	<0.001	<0.001

**Table 3.** Percentage of men aged 64 with impaired glucose tolerance or diabetes according to birth weight and weight at age one year in 370 men (From Barker DJ. J Am Coll Nutr 2004; 23: 588S-95S, with permission American College of Nutrition.)<sup>46</sup>

	% (no.) of men with 2-hr Glucose (mmLo/L) of ≥7.8	Odds Ratio (95% confidence interval)*
Birth weight (g)		
≤2,500 (n=20)	40	6.6 (1.5 to 28)
-3,000 (n=47)	34	4.8 (1.3 to 17)
-3,400 (n=104)	31	4.6 (1.4 to 16)
-3,900 (n=117)	22	2.6 (0.8 to 8.9)
-4,300 (n=54)	13	1.4 (0.3 to 5.6)
≥4,300 (n=28)	14	1.0
<i>P</i> for trend	<0.001	
Weight at age one year (kg)		
≤8.2 (n=23)	43	8.2 (1.8 to 38)
-9.1 (n=63)	32	4.8 (1.2 to 19)
-10 (n=107)	30	4.2 (1.1 to 16)
-10.9 (n=105)	18	2.1 (0.5 to 7.9)
-11.8 (n=48)	19	2.1 (0.5 to 9.0)
≥11.9 (n=24)	13	1.0
<i>P</i> for trend	<0.001	

\*Adjusted for body mass index.

과로 볼 수 있다는 해석이다.<sup>18</sup> 셋째, 저체중 출생과 성인기 질병과의 연관성을 출생 시 체중이 적은 아이들이 성인기에 직면하게 되는 해로운 환경의 영향에 좀 더 취약하기 때문으로 보는 견해이다. 발달기간 중 노출되는 환경의 영향은 신체구조뿐만 아니라, 기능의 변화와 이후의 삶에 있어서 직면하는 환경의 영향에 대한 반응의 변화에 있어서도 영구적인 변화를 보일 수 있기 때문이다. 출생 시 저체중 또는 성장 지연을 보인 경우 이들의 성인기 관상동맥심질환 발생 위험도를 그들의 수입 정도가 미치는 영향이 있는지에 대한 연구 결과에서 수입이 적은 군에서 관상동맥심질환의 발병 빈도가 높음을 보여주고 있다.<sup>19</sup> 이는 사회계층의 저층군에서 보이는 심리사회적 현상과 결과의 중요성을 강조하는 연구 결과로, 저소득과 낮은 사회계층은 유해한 환경과 성공에 대한 결여 지각이 신경내분비경로 변화를 유발하고 궁극적으로 질병에 이르게 한다고 제안하는 근거가 되고 있으며, 성인 남성을 대상으로 한 연구결과와 일치한다.<sup>20</sup> 출생 시 체중이 적었던 경우 스트레스에 대한 반응에 있어서도 변화가 있다고 알려져 있는데 이는 지속적으로 장기간 동안에 걸쳐 소량씩 증가된 혈중 코티졸 농도가 출생 후의 유해한 환경에 노출되면서 어느 순간에 위험도의 갑작스러운 증가로 인해 질병 발생 경향이 발현되는 현상을 반영하는 것이다.<sup>21</sup>

### 3. 발달프로그래밍의 원리 (Principles of developmental programming)

Table 4는 성인기 질병의 태중기원/발달기원의 기전과 원리를 간략하게 요약한 내용으로<sup>5</sup> 발달프로그래밍 (developmental programming) 원리를 제시하고 있다. 모체의 저영양 상태, 과잉 영양공급, 스트레스, 태아 저산소증 등이 태아 발달에 영향을 미치는 가능한 환경적 인자로 작용함을 알 수 있으며, 주요 원리는 다음과 같다.

#### 1) 원리 1, 2: 자궁 내 발달과정 중 취약한 결정적 시기와 그 영향

Principle 1은 개체의 발달 과정 중 경험하는 환경에 의해 각각의 장기 또는 발달 기간에 작용하여 최적이지 않은 상태로 이르게 하는 취약한 결정적 시기가 있다는 원리이다.

Principle 2는 이 과정이 미래의 생존 반응을 변화시키

는 영구적인 영향을 주게 되고 질병에 대한 민감도를 변경시킬 수 있다는 원리이다. 이 두 가지 원리는 서로 분리해서 이해하기는 어려우며 첫째 원리는 환경에 노출되는 시기에 중점을 둔 시각이며, 두 번째는 환경 노출로 인해 생기는 결과에 중점을 두고 있다. 이 두 가지 원리를 대변하는 가장 좋은 연구는 1944~1945년 발생한 독일 기근 시기에 생존한 사람들을 대상으로 한 역학조사 결과이다.<sup>22</sup> 이 시기에 출생한 아이들은 자궁 내 생애 기간 중 특정기간 동안 심각한 영양결핍에 노출되었으며, 이들이 성인이 된 현재 영양결핍에 노출되었던 시기에 따라 다른 결과들을 보였다. 즉, 임신 후반기의 영양결핍에 노출되었던 경우 성인기의 비만 확률이 적었던 반면 임신 초기와 중기에 영양결핍에 노출되었던 출생아들은 성인기 비만 유병률이 상대적으로 높았음을 보여주고 있다.

#### 2) 원리 4: 프로그래밍 과정이 개체 발달에 미치는 영향

Principle 4는 개체의 프로그래밍 과정은 중요 장기나 기관의 구조적인 변화를 유발한다는 원리이다. 즉, 최적의 발달 환경이 아닌 경우 개체의 장기 성장은 변화가 일어나는데, 이는 영양소의 결핍으로 인해 장기나 기관을 구성하는 세포 수의 감소 또는 증가에 의해 세포 성장과 분화를 변화시키게 된다는 것이다. 이들 현상은 모체 영양소를 제한하거나, 자궁동맥결찰, 자궁/제대동맥색전술을 시행한 동물 모델에서 입증되었다. 임신 초기 동안의 모체의 영양소 제한은 비대칭적 성장지연<sup>23</sup>을 초래하게 되며 원인이 무엇이든 간에 영양소와 산소 결핍은 혈류의 변화를 유발하여 태아의 뇌, 심장, 폐, 복부장기와 근육의 혈관발달 변화를 초래한다. Snoeck 등<sup>24</sup>은 쥐를 대상으로 임신 중 모체에게 저단백질 식이를 공급한 경우 태아 체장 단위당 혈관수의 감소를 확인하였으며, 체장으로 가는 혈류 공급의 감소는 체장점 기능의 저하를 가져오며, 이는 영양소가 제한된 식이를 했던 모체에게서 출생한 자손들에서 보이는 당뇨병 발생 경향 증가의 주요 원인으로 볼 수 있다고 하였다.

임신 중 영양소 결핍으로 인한 태아 신장 구조 변화에 대해서도 다양한 결과들이 발표되었다. 태아성장지연과 신장 크기, 사구체 수 감소와의 상관관계, 출생 시 체중과 성인기의 총 사구체 수 사이의 통계적인 유의성, 임신 중 섭취 열량 감소와 단백질 제한 식이 동물 모델에서 보이는

**Table 4.** Ten principles of developmental programming (From Nijland MJ et al. Curr Opin Obstet Gynecol 2008; 20: 132-8, with permission Lippincott Williams.)<sup>5</sup>

Principle 1	During development, there are critical periods of vulnerability to suboptimal conditions. Vulnerable periods occur at different times for different tissues. Cells dividing rapidly at the time of exposure are at greatest risk. Risk factors included too much of a normal chemical such as a hormone, critical nutrient or vitamin; deficiency of a normal chemical such as a hormone, critical nutrient or vitamin; abnormal chemicals such as alcohol or nicotine; abnormal physical forces, such as high blood pressure.
Principle 2	Programming has permanent effects that alter responses in later life and can modify susceptibility to disease.
Principle 3	Fetal development is dependent on fetal physical activity. Normal development is dependent on continuing normal activity. Each phase of development provides the required conditions for subsequent development.
Principle 4	Programming may involve structural changes in important organs. The absolute numbers of cells in the organ may increase or decrease the relative proportions and distribution of different types of cell within the organ may be unbalanced the normal blood supply to the organ may be compromised' too many or too few hormone receptors may form with a resultant resetting of feedback and other control mechanisms.
Principle 5	The placenta plays a key role in some forms of programming.
Principle 6	Compensation carries a price, In an unfavorable environment, the developing baby makes attempts to compensate for deficiencies. Following compensation, birth weight may be normal or only slightly decreased. however, the compensatory effort carries a price.
Principle 7	Attempts made after birth to reverse the consequences of programming may have their own unwanted consequences. When postnatal conditions prove to be other than those for which the fetus prepared, problems may arise.
Principle 8	Fetal cellular mechanisms often differ from adult processes. Fetuses react differently to suboptimal conditions than do newborn babies or adults.
Principle 9	The effects of programming may pass across generations by mechanisms that do not necessarily involve changes in the genes.
Principle 10	Programming often has different effects in males and females.

사구체 크기 증가와 신장 단위 감소와 같은 결과들<sup>25,26</sup>이 발표되었으며, Welham 등<sup>27</sup>은 모체의 임신 중 저단백 식이가 신장 발생 초기단계에서 세포 회전율의 변화와 유전자 발현 변화와 연관이 있음을 발표 하였다. 최근 발표된 태아 심장의 유전자 전사 변화,<sup>28</sup> 태아 골격근 단백질 합성의 하향조정, 임신 중반기 태아 체액의 아미노산 농도의 변화 등<sup>29</sup>은 발달과정 중의 특정 기관이나 장기 변화를 입증하는 결과이다.

### 3) 원리 7: 출생 후의 환경 변화가 개체 발달에 미치는 영향

Principle 7은 출생 후의 환경이 태아가 이전에 경험하고 준비한 상태와 다른 경우 문제가 발생할 수 있다는 원리이다. 대표적인 연구는 자궁내기간 동안 저영양상태에 노출되었던 쥐 실험으로 출생 전의 영양 상태로 인해 태아 간 기능과 구조의 획기적인 변화가 유발됨을 증명하였다.<sup>30</sup>

포스포에놀파이루베이트 카르복시키나아제 (Phosphoe-

noypyruvate carboxykinase, PEPCK)는 중요한 포도당합성 효소로 영양소 결핍 상황에서 개체는 포도당 이용률 감소에 직면하게 되면 포도당합성을 증가시키려는 경향이 발생하는데, 임신 중 영양 공급이 불충분했던 경우 태아 간엽의 PEPCK 활성도를 보이는 세포의 수가 정상적인 영양공급을 받았던 경우보다 증가하였음이 확인되었다. 신생아에서 보이는 간 내 포도당 대사에서의 불균형이 포도당 생성 증가 경향을 유발하는 상황이라면 이러한 적응 과정은 출생 전과 유사한 출생 후 영양소 결핍을 경험하게 되는 상황이 오히려 개체의 생존에는 이로운 상황이 된다. 이처럼 출생 전의 유해한 환경에 대한 적응 반응을 “예측적응 반응 (predictive adaptive response, PAR)”이라고 하며 이는 자손들의 출생 후 생존을 돕는다는 점에서 의미가 있다.<sup>31</sup> 그러나 출생 후의 환경이 출생 전과는 다른 상태 즉, 영양공급이 충분하거나 과잉공급 상태가 된다면 PAR은 적응성이 없는 상태로 변질되거나 비만의 경향을 보이는 상황으로 변한다. 이 원리가 가지는 의미는 출생 전의 발달

과정과 출생 후의 환경 대응이 성장지연아들의 관리 측면에서 중요한 의미가 있음을 시사하는 바이다.

#### 4) 원리 9: 프로그래밍의 세대 간 전달

Principle 9는 프로그래밍 과정이 세대 간 전달 될 수 있음을 강조하는 원리이다. 발달 과정 중 기관이나 장기에 노출되는 다양한 자극의 결과가 암컷 자손을 거쳐 세대 간 전달될 수 있으며 그들 자손들 또한 발달 과정 중 자극에 도전 받는 결과가 나타남이 Gluckman 등<sup>32</sup>의 연구에 의해 입증되었다. 임신 중 streptozotocin으로 치료받았던 어미 쥐에서 출생한 당뇨병을 가진 암컷 자손들은 그들의 암컷 자손 또한 포도당과 탄수화물 대사 변화를 보임을 확인하였다.

#### 5) 원리 10: 프로그래밍의 성별 특이적 차이

Principle 10은 프로그래밍 과정이 남녀 성별에 차별적으로 영향을 미칠 수 있다는 원리이다. 동일 연령대에서 남성이 여성에 비해 심혈관계 질환이나 신장 질환 발생의 위험도가 증가함은 일반적으로 받아들여지고 있는 사실로, Rinn 등<sup>33</sup>은 약물 대사와 삼투조절에 관여하는 단백질 유전자의 성별 특이적 발현이 신장 발달이나 기능에 있어 성별 차이가 있음을 쥐 신장 연구를 통해 입증하였다. Ahluwalia 등<sup>34</sup>은 약물과 스테로이드 대사 관련 유전자들이 간에서 성별에 따라 다르게 발현되며, 성장 호르몬에 의해 다양한 유전자의 성별 특이적 복사조절이 일어남을 확인 하였다. 모체의 칼로리제한 식이 모델 연구에서 신장의 AT1, AT2와 renin expression의 변화가 임신 주수와 성별에 따라 차이가 있음을 확인하였는데,<sup>35</sup> 이 연구에서 임신 중 모체의 영양 섭취의 변화가 mRNA, protein expression의 변화와 AT1/AT2 protein ratio 변화를 유발한다고 하였으며, 이 현상은 암컷 자손보다는 수컷 자손에서 현저하며 이는 영양소의 결핍에 따른 성별 특이적인 민감도와 성장과 발달 궤도, 영양 요구량의 차이가 있음을 반영하는 결과로 해석되고 있다.

### 4. 생물학적, 유전학적 원리 (Biological basis & Genetic basis)

인간을 포함한 생물체들의 초기 생애기는 그들이 처한 환경에 적응할 수 있는 능력, '적응성 또는 유연성 (plasti-

city)'을 가지고 있다.<sup>36</sup> '임계기간 (critical period)' 발달 과정 동안 개체는 환경에 민감하고 가소성을 보이며 대체로 자궁내기간이 이 시기에 해당된다. 진화론적인 관점으로 볼 때 발달 기간 중 가소성을 유지하는 것은 개체가 그들의 환경에 맞는 표현형으로 발달하는 생존에 유리한 현상으로 작용하기 때문이다. 이런 관점에서 볼 때 발달단계 적응성 (developmental plasticity)은 한 개체의 유전형이 발달 기간 동안 노출된 다양한 환경에 따라 다양한 범주의 생리적/형태적 발달을 보일 수 있다는 의미로 정의할 수 있다. Bateson과 Martin<sup>37</sup>은 그들의 저술에서 자궁내기간의 발달단계적응성 (developmental plasticity)이 개체가 출생 후 생존해야 할 환경에 대해 대비할 수 있는 예상 정보를 모체로부터 획득하도록 해 준다고 하였다. 모체가 불량한 영양 환경에 노출 시 모체는 태아에게 그들이 처할 환경의 가혹함을 신호하며 태아는 이 신호에 대한 적응으로 신체 크기 감소와 대사기전의 변화를 통해 출생 후의 영양 결핍에 대해 생존할 수 있는 능력을 획득하게 된다. 출생 시의 각기 다른 체중과 크기가 가소성을 예시하는 것이며 정상적인 출산이 가능한 것은 태아성장이 모체의 신체 크기에 맞도록 강제된 현상이며 이는 난자를 제공한 여성의 체구가 큰 경우라 하더라도 난자를 제공받은 여성의 체구가 작은 경우 작은 아이를 출생하는 예에서 확인할 수 있다고 하였다.<sup>38</sup> McCance<sup>39</sup>는 "자궁 내에서 정해지는 태아의 크기는 모체가 공급하는 영양과 적응에 의해 결정된다"고 정의하였다. 개발도상국에서는 대다수의 임신부들의 만성적인 영양결핍 상태로 인한 태아의 저영양 상태와 저체중 출생이 빈번한 현실이며 선진국에서조차도 나타나는 영양공급의 불균형 등으로 인한 저체중 출생아는 이들 태아의 크기가 태아 영양 상태를 시사하는 표지자로 인식할 수 있는 근거가 되고 있다.

제2형 당뇨병이 있는 모체의 제1세대 자손과 쌍태아에 대한 여러 역학조사와 대사연구에서 당뇨병의 발병은 유전적 소인이 연관되어 있음을 확인하였으며,<sup>40</sup> 2형 당뇨병과 저체중 출생의 관련은 유전적으로 결정된 태아 성장 속도의 감소라고 이론적으로 설명하고 있다. 이는 제2형 당뇨병 유전형이 자궁 내에서의 태아 성장을 저해하고 유전적으로 결정된 인슐린저항성이 청소년기와 성인기의 인슐린 저항을 일으키는 결과를 초래할 수 있다는 가설을 주장하는 근거가 된다. 인슐린은 주요 성장 인자중 하나로 자궁



내기간의 태아 성장에 중요한 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있으며, 태아 인슐린 분비나 태아 인슐린저항성에 영향을 주는 단일유전자 질환은 태아의 성장에 직접적으로 관여하게 된다. Frouguet 등<sup>41</sup>과 Hattersley 등<sup>42</sup>은 인슐린 분비에 관여하는 글루코키나제 (glucokinase)의 유전자 돌연변이가 결과적으로 저체중 출생아의 성인기 당뇨병 발병에 관여함을 확인하였다. 최근에는 제2형 당뇨병과 TCF7L2 (transcription factor 7-like 2 gene) 유전자의 변이가 연관이 있으며 이 당뇨병 위험 유전자형이 인슐린 분비에 변화를 주며 출생 체중과 관련성이 있음을 발표하였다.<sup>43</sup> 또한 비만세포의 대사기능과 비만 발생에 관여하는 유전자인 Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  2 (PPAR $\gamma$ 2)의 다형성이 저출생 체중아들의 성인기 인슐린저항성 발병의 민감성을 조절하며 제2형 당뇨병 위험도 증가와 관련이 있다고 발표하였다.<sup>44</sup>

환경과 유전자는 상호간에 영향을 미치는 관계이며 모체의 유전자 발현이 태아의 환경을 변화시킬 수 있을 뿐만 아니라 자궁내환경 또한 태아의 유전자 발현에 영향을 주게 되어 태아의 성장, 발달에 작용하여 결과적으로 출생체중에 영향을 주게 된다.

## 5. 질병발생의 경과 (Pathways to disease)

자궁내환경이 성인기의 질병에 미치는 영향은 수태시점 뿐만 아니라 출생 후의 환경, 사건들에 의해서도 결정된다.

헬싱키 연구에서 확인된 소아기 성장 양상과 사회경제적 상황이 성인기 질병 발생과 연관이 있다는 보고는 좋은 예로 관상동맥 심질환 등 다양한 성인기 질병의 병인이 개체 발달과정 중의 여러 단계에서 일어나는 일련의 상호작용에 따라 결정됨을 보여준다.<sup>45</sup> 또한 이 연구에선 수태 시 획득된 유전자의 영향은 초기 환경에 의해 결정된다고 하였는데, 그 예로, 공복 시 혈중 인슐린 농도의 상승을 보이는 인슐린저항성과 관련이 있는 것으로 알려져 있는 PPAR- $\gamma$  유전자의 Pro12Pro 다형성은 출생 시 저체중이었던 군과 Pro12Pro genotype인 군에서 인슐린 농도 상승이 확인되었으며 이는 유전자-환경 상호작용 (gene-environment interaction)에 의해 일어나는 결과로 해석할 수 있는 근거가 된다.<sup>44</sup> 출생 후의 환경이 성인기 질병에 어떻게 영향을 주는지에 대해서는 청소년기의 체중 증가와 연관이 있고 (Table 5),<sup>46</sup> 출생 시 낮은 폰테랄지수를 보였던 저체중 출생아들의 성인기 건강 상태가 성인기의 생활 소득에 따라 결정되고 (Table 6),<sup>19</sup> 성인기 고혈압발생에 있어서 아버지의 직업이나 소득 상태에 의해 결정될 수 있다는 결과를 통해 확인할 수 있다 (Table 7).<sup>44,47</sup>

이들 연구 결과를 근거로 심혈관계 질환이나 당뇨병의 발생 병인이 개체의 발달기간 중의 유해한 환경으로 인한 직접적인 인과관계로 이해하기보다는 발달과정 중에 파생되는 효과 즉, 환경에 의해 촉발되는 현상으로 개인의 미래 건강에 영향을 주는 개인의 취약성을 결정하는 과정으로 이해할 수 있다. 따라서 태아성장지연, 저체중 출생 그

**Table 5.** Odds ratios (95% confidence interval) for type 2 diabetes and hypertension according to birth weight and body mass index at 11 years among 13,517 men and women (From Barker DJ. J Am Coll Nutr 2004; 23: 588S-95S, with permission American College of Nutrition.)<sup>46</sup>

Birth weight (kg)	Body mass index at 11 years (kg/m <sup>2</sup> )			
	-15.7	-16.6	-17.6	>17.6
Type 2 diabetes (698 cases)				
-3.0	1.3 (0.6 to 2.8)	1.3 (0.6 to 2.8)	1.5 (0.7 to 3.4)	2.5 (1.2 to 5.5)
-3.5	1.0 (0.5 to 2.1)	1.0 (0.5 to 2.1)	1.5 (0.7 to 3.2)	1.7 (0.8 to 3.5)
-4.0	1.0 (0.5 to 2.2)	0.9 (0.4 to 1.9)	0.9 (0.4 to 2.0)	1.7 (0.8 to 3.6)
>4.0	1.0	1.1 (0.4 to 2.7)	0.7 (0.3 to 1.7)	1.2 (0.5 to 2.7)
Hypertension (2997 cases)				
-3.0	2.0 (1.3 to 3.2)	1.9 (1.2 to 3.1)	1.9 (1.2 to 3.0)	2.3 (1.5 to 3.8)
-3.5	1.7 (1.1 to 2.6)	1.9 (1.2 to 2.9)	1.9 (1.2 to 3.0)	2.2 (1.4 to 3.4)
-4.0	1.7 (1.0 to 2.6)	1.7 (1.1 to 2.6)	1.5 (1.0 to 2.4)	1.9 (1.2 to 2.9)
>4.0	1.0	1.9 (1.1 to 3.1)	1.0 (0.6 to 1.7)	1.7 (1.1 to 2.8)

Odds ratios adjusted for sex and year of birth.

**Table 6.** Hazard Ratios (95% confidence interval) for Coronary heart disease in 3,676 men according to ponderal index at birth (birth weight/length) and taxable income in adult life (From Barker DJ. J Am Coll Nutr 2004; 23: 588S-95S, with permission American College of Nutrition.)<sup>46</sup>

Household income in pounds sterling per year	Ponderal index	
	≤26.0 kg/m <sup>3</sup> (n=1475)	>26.0 kg/m <sup>3</sup> (n=2154)
>15,700	1.00	1.19 (0.65 to 2.19)
15,700	1.54 (0.83 to 2.87)	1.42 (0.78 to 2.57)
12,400	1.07 (0.51 to 2.22)	1.66 (0.90 to 3.07)
10,700	2.07 (1.13 to 3.79)	1.44 (0.79 to 2.62)
≤8,400	2.58 (1.45 to 4.60)	1.37 (0.75 to 2.51)
<i>P</i> for trend	<0.001	0.75

**Table 7.** Cumulative incidence (%) of hypertension according to birth weight and father's social class in 8,760 men and women (From Barker DJ. J Am Coll Nutr 2004; 23: 588S-95S, with permission American College of Nutrition.)<sup>46</sup>

Birth weight (g)	Father's social class			
	Laborer	Lower middle class	Upper middle class	<i>P</i> for trend
-3,000	22.2	20.2	10.5	0.002
-3,500	18.8	15.2	10.6	<0.001
-4,000	14.5	12.5	10.3	0.04
>4,000	11.1	15.6	15.7	0.11
<i>P</i> for trend	<0.001	0.05	0.79	

리고 출생 후의 성장 지연이 성인기 질병 발생에 미치는 영향과 결과는 각기 처한 환경에 의존하게 되며 한 가지 요인이-저체중출생과 같은 대표적 인자-유일한 질병 발생 인자로 평가되어서는 안 된다. 신체적, 사회적 환경이 미치는 영향이 개인의 병력과 역사에 대한 지식 없이 이해될 수는 없듯이 질병 원인의 규명과 이로 인한 질병의 예방은 개인이 가지는 다양성의 이해를 필요로 한다고 볼 수 있다.<sup>44</sup>

## 출생 시 체중과 성인기 질병과의 관련성

### 1. 저체중 출생아 (Low birth weight)

저체중 출생아와 성인기 질병의 연관성을 입증한 획기적인 발견은 Ravelli 등<sup>48</sup>에 의해 발표된 코호트 연구에서 확인할 수 있는데, 1944~1945년의 독일 대기근 시기에 임신했던 여성에서 태어난 300,000명의 출생아들이 19세가 되었을 때 비만 빈도가 증가하였음을 확인함으로써 자궁내 환경이 태아의 발달과정과 그 개체의 미래의 건강이나 생존력에 영구적인 영향을 줄 수 있음을 보여주었다. 영국에

서 후속으로 발표된 코호트 연구에서도 저체중 출생아와 성인기의 심혈관계 질환, 내당능장애와의 관련성이 입증되었으며 이외 미국, 스웨덴, 프랑스, 노르웨이, 핀란드에서 발표된 역학조사에서도 출생 시 저체중과 심혈관계 질환, 뇌졸중, 제2형 당뇨병의 상관관계를 보여주었다. 이들 연구에서 생활습관요인들 (흡연, 운동, 직업, 수입, 식습관, 청소년기의 사회경제적 수준) 등과 같은 요인을 보정한 후에도 위의 질환들의 위험도 증가와 저체중출생이 연관이 있다고 하였고, 현재의 비만이나 운동량에 영향받지 않는 독립적인 결과로 결론내렸다.<sup>49</sup>

### 2. 과체중 출생아 (High birth weight)

저체중뿐만 아니라 과체중도 성인기 질환과 관련이 있는 것으로 보고 있는데, 이는 신체질량지수 (body mass index, BMI)가 성인기 비만유병율의 증가와 상관관계가 있다는 연구에서 확인되었다.<sup>50</sup> 출생 시 체중이 무거운 아이들은 청소년기의 성장기에 체중의 급속한 증가를 보이며 결국은 성인기에 비만이 되는데 대사프로그래밍 (metabolic pro-

gramming)과 생활습관 행태가 청소년기의 비만을 일으키는 요인으로 고려되고 있다. 가장 최근의 연구 결과에서 보여주는 데이터들도 영아기에 보이는 급속한 체중 증가가 청소년기와 성인기의 비만과 관련이 있으며, 이는 유전적으로 결정된 따라잡기 성장과 출생 후에 처해지는 환경적 요인이 같이 작용하는 결과로 보고 있다.<sup>50</sup>

### 3. 출생 시 저체중 이외의 연관성 (Beyond low birth weight)

저체중 출생과 성인기 질병 관련성은 역학조사를 통해 명백한 상관관계가 입증되었으나, 일각에서는 태아성장 지연이 반드시 저체중 출생을 동반하는 결과를 초래하는 것은 아니라고 주장하고 있다.<sup>51</sup> 현재 분명한 것은 태아성장의 감소를 유발하는 일부 환경들이 ‘출생 전 환경 도전 (prenatal challenge)’에 적응하기 위해 채택된 한 방편일 수는 있으나 태아성장감소 현상 전체를 질병을 유발하는 다른 형질 특징의 인과관계로 일관되게 고려할 수는 없다는 견해이다.

Gluckman 등<sup>52</sup>은 ‘출생 전 환경 도전 (Prenatal challenge)’에 있어서 반응 정도와 결과에 따라 대략 세 가지로 분류하고 있다 (Table 8). 가장 심각한 정도의 환경에 노출된 경우 개체 발달과정의 명백한 혼란, 파괴가 일어나게 된다. 이런 상황은 모체의 심각한 질병이나 화학물질에의

노출, 심각한 수준의 영양결핍 상태에 의해 유발되며 미량 영양소의 균형이 깨지는 모체의 식이공급도 원인이 될 수 있다. 이 과정을 ‘파괴 과정 (disruptive process)’으로 분류하고 있으며 이는 태아의 발달에 있어서 일종의 기형발생과 유사한 작용을 하는 것으로, 이 현상은 매우 드물게 나타나는 것으로 보아 성인기 만성병의 발병원인으로서의 역할은 미미할 것으로 해석하고 있다. 좀 덜 심각한 환경에 노출되는 경우는 태아적응과정과 함께 결과적으로 태아 성장의 감소를 유발하는데, 이 현상은 Hales와 Barker<sup>4</sup>에 의해 제안되었던 ‘절약형질 가설’과 같은 현상으로 볼 수 있다. 마지막으로 대부분의 환경상태를 반영하는 것으로 정상적인 범위 내에서 적응반응을 하게 되며 이 경우 태아는 이들 적응과정이 출생 시 저체중이나 다른 유해한 형질 특징을 보이는 결과를 초래하지 않는 정도에 그치며 ‘예측 적응반응 (forecasting or predictive adaptive responses)’ 과정으로 볼 수 있다.<sup>31</sup>

### 앞으로의 연구 방향과 전망

성인기 질환의 태중 기원인 ‘생애의 첫 기간 동안의 중요성에 대한 가설을 지지’하는 주장에 대해서 회의적인 시각이 있어 왔다. 과거 10~15년 동안 Barker 박사에 의해 열정적으로 연구되었던 대부분의 저술에서 자궁내환경 프로그래밍이 성인 질환에 대한 민감성과 취약성을 보인다는

**Table 8.** Types of developmental response to environmental influences (From Gluckman et al. Proc Biol Sci 2005; 272: 671-7, with permission the Royal Society's licence to publish.)<sup>52</sup>

Nature of the response	Time of conferred advantage	Outcome	Examples
Developmental disruption	Nil	Survivors may be severely dysfunctional	Neural tube defect owing to maternal folate deficiency
Immediately adaptive	Immediate	Survival but with possible long-term costs ('coping') to Darwinian fitness	Premature delivery following maternal infection-benefit is leaving infected intrauterine environment early while cost is permanent stunting
Predictively adaptive	Not necessarily immediate, anticipated to be advantageous at a later period	Advantageous if predicted future and actual future environments match Disadvantageous if predicted and future actual environments mismatch	Coat thickness in meadow vole pup; low sweat gland innervation in a hot environment Impaired metabolic responses to a nutritionally rich adult environment of prenatally constrained individuals within the normal birth weight range

기본적인 내용에 대해 일부 연구자들은 새로운 비판을 하고 있다. 예를 들면 발표된 관련 논문들이 정보탐색과 같은 예비 조사로부터 얻어진 내용들로 지나치게 장기간에 걸친 조사기간, 결과들의 방대한 자료들, 극단적인 통계적 수치 등이 그 예이다. 그러나 비판을 받고 있는 문제점들의 대부분은 초창기의 가설과 연구의 결점을 보완하면서 그 타당성이 입증되었으며, 대표적인 예가 출생 시의 체중과 성인기의 고혈압이 역상관계가 있다는 보고<sup>53</sup>와 출생 시 저체중과 내당불능증/제2형 당뇨병 발생과 심혈관계 질환과의 일관된 관련성도 좋은 예이다.<sup>54</sup>

그러나 태아의 성장 측정 방법들, 예를 들면 복부둘레, 출생 시 신장과 머리둘레의 비율, 폰테랄 지수와 같은 지표들과 질병 범위와의 관련성에 있어서 여전히 가능변수(chance bias)와 교란변수(confounding bias)가 존재할 가능성은 있다. 이와 관련한 가장 강력한 비판은 교란변수(confounding variable)들로 예를 들면, 태아성장과 허혈성 심혈관 질환의 상관관계를 고려할 때 두 경우 모두 사회-경제적 상태와 생활습관인자와 연관이 있을 수 있다는 점인데, 출생 시부터 성인기, 60세에 이르는 동안 발생하는 다양한 사건들을 고려하지 않고 어느 한 가지만이 관련 인자로 타당하다고 확신할 수 있는지에 대한 논의이다. 최근의 연구들은 이들 교란변수들이 미미하다고 주장하고 있는데, 그 증거로 직업, 교육, 수입 정도를 조정하여 허혈성 심장질환으로 인한 사망률의 위험도를 보정한 연구에서 출생 시 체중 1 kg 증가 시마다 0.80에서 0.82로 약화시킬 수 있었다고 하였으며<sup>14</sup> nurses's health study cohort 조사에서는 저체중 출생과 심혈관계 질환, 뇌졸중이 성인기의 흡연, 운동, 식습관, 청소년기의 사회경제상태를 보정하고도 명확하게 관련성이 있음을 입증함으로써 이들 변수들에 대한 비판을 반박하는 증거로 제시하였다.<sup>55</sup>

이와 같이 지난 5년간 이루어진 향상된 역학조사의 접

근 방법으로 인해 연구결과의 타당성에 대한 부정적인 시각은 감소하였으나, 연구 방법에 있어 좀 더 정제되고 정밀한 방식이 요구되고 있으며 또한 향후 진행될 연구에 대한 새로운 도전으로 받아들여지고 있다. 다시 말해서, 이미 관찰되고 발표된 결과와 사실에 기초한 기전들을 밝혀낼 필요가 있음이 대두되고 있는데, 태중기원 가설을 받아들이는 데 있어서 단순히 관찰된 결과들에 대한 설명보다는, 태아성장이 유전적 요인과 모체의 영양상태 뿐만 아니라 대사, 내분비, 혈관반응 현상 등과 같은 자궁내환경요인의 복잡한 상호작용의 결과를 나타내 주는 현상으로 설명되어야 한다는 것이다. 더불어 생물학적인 연구와 축적된 데이터들을 결합시켜 기존의 연구결과들을 새롭게 발굴시킬 필요가 있을 뿐만 아니라 새로운 역학 조사를 설립할 필요가 있다. 광범위한 의미로는 태아 생애와 출생 후 생애간의 상호작용이 성인기의 건강과 질병발생에 있어서 각각 어떻게 작용하는지에 대한 이해가 더욱 요구되며, 수세기 동안에 걸쳐서 일어난 일련의 사건들에 대한 조사에서 얻어진 종적 데이터들에 대한 주의깊은 분석적 접근이 중요할 것으로 보인다. 마지막으로, 이들 소견들의 임상적이고 공중보건학적 관점이 갖는 의미를 평가하는 것이 가장 중요하고 궁극적인 목표라 할 수 있다. 일부 비평가들은 태아성장-성인질환의 관련성이 비중이 적다는 견지를 강조하기도 하나 태아 성장은 매우 강력한 자궁 내 성장환경과정을 대변하는 애매모호한 지표일 뿐이지 이를 과소평가할 수는 없다는 의견이 지배적이다. 향후 그 원인과 기전에 대한 이해가 입증 될 때 태아기의 환경이 성인건강에 얼마나 중요한지 숙고할 수 있을 것이며, 회의적인 입장을 지양하고 향후 미래의 공중보건의 중요성이 증대될 것이라는 방향으로 확신을 가지고 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Dorner G. Perinatal hormone levels and brain organization. In: Stumpf WE, Grant LD, editors. Anatomical neuroendocrinology. Basel: S. Karger; 1975. p.245-52.
2. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? Br J Prev Soc Med 1977; 31: 91-5.
3. Barker DJP. Mothers, babies and health in later life, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.
4. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. Br Med Bull 2001; 60: 5-20.
5. Nijland MJ, Ford SP, Nathanielsz PW. Prenatal origins of adult disease. Curr Opin Obstet Gynecol 2008; 20: 132-8.

6. Freathy RM, Weedon MN, Bennett A, Hypponen E, Relton CL, Knight B, et al. Type 2 diabetes TCF7L2 risk genotypes alter birth weight: a study of 24,053 individuals. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 1150-61.
7. Schubeler D, Lorincz MC, Gimbora DM, Telling A, Feng YQ, Bouhassira EE, et al. Genomic targeting of methylated DNA: influence of methylation on transcription, replication, chromatin structure, and histone acetylation. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 9103-12.
8. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: new insights. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102: 90-3.
9. Rinaudo PF, Lamb J. Fetal origins of perinatal morbidity and/or adult disease. *Semin Reprod Med* 2008; 26: 436-45.
10. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr* 2001; 4: 611-24.
11. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental plasticity and human disease: research directions. *J Intern Med* 2007; 261: 461-71.
12. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577-80.
13. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993; 307: 1519-24.
14. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019-22.
15. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? A systematic review. *Diabet Med* 2003; 20: 339-48.
16. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1235-9.
17. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101-8.
18. Phillips DI. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* 1996; 39: 1119-22.
19. Barker DJ, Forsen T, Uutela A, Osmond C, Eriksson JG. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. *BMJ* 2001; 323: 1273-6.
20. Marmot M, Wilkinson RG. Psychosocial and material pathways in the relation between income and health: a response to Lynch et al. *BMJ* 2001; 322: 1233-6.
21. Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, Flanagan DE, Wood PJ, Osmond C, et al. Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension* 2000; 35: 1301-6.
22. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 345-52.
23. Vonnahme KA, Hess BW, Hansen TR, McCormick RJ, Rule DC, Moss GE, et al. Maternal undernutrition from early- to mid-gestation leads to growth retardation, cardiac ventricular hypertrophy, and increased liver weight in the fetal sheep. *Biol Reprod* 2003; 69: 133-40.
24. Snoeck A, Remacle C, Reusens B, Hoet JJ. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neonate* 1990; 57: 107-18.
25. Latini G, De Mitri B, Del Vecchio A, Chitano G, De Felice C, Zetterstrom R. Foetal growth of kidneys, liver and spleen in intrauterine growth restriction: "programming" causing "metabolic syndrome" in adult age. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1635-9.
26. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* 2001; 49: 460-7.
27. Welham SJ, Riley PR, Wade A, Hubank M, Woolf AS. Maternal diet programs embryonic kidney gene expression. *Physiol Genomics* 2005; 22: 48-56.
28. Dong F, Ford SP, Fang CX, Nijland MJ, Nathanielsz PW, Ren J. Maternal nutrient restriction during early to mid gestation up-regulates cardiac insulin-like growth factor (IGF) receptors associated with enlarged ventricular size in fetal sheep. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15: 291-9.
29. Zhu MJ, Ford SP, Nathanielsz PW, Du M. Effect of maternal nutrient restriction in sheep on the development of fetal skeletal muscle. *Biol Reprod* 2004; 71: 1968-73.
30. Hales CN, Desai M, Ozanne SE, Crowther NJ. Fishing in the stream of diabetes: from measuring insulin to the control of fetal organogenesis. *Biochem Soc Trans* 1996; 24: 341-50.
31. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004; 305: 1733-6.
32. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Non-genomic transgenerational inheritance of disease risk. *Bioessays* 2007; 29: 145-54.
33. Rinn JL, Rozowsky JS, Laurenzi JJ, Petersen PH, Zou K, Zhong W, et al. Major molecular differences between mammalian sexes are involved in drug metabolism and renal function. *Dev Cell* 2004; 6: 791-800.
34. Ahluwalia A, Clodfelter KH, Waxman DJ. Sexual dimorphism of rat liver gene expression: regulatory role of growth hormone revealed by deoxyribonucleic Acid microarray analysis. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 747-60.
35. Gilbert JS, Ford SP, Lang AL, Pahl LR, Drumhiller MC, Babcock SA, et al. Nutrient restriction impairs nephrogenesis in a gender-specific manner in the ovine fetus. *Pediatr Res* 2007; 61: 42-7.
36. West-Eberhard M. Phenotypic plasticity and the origins of diversity. *Annu Rev Ecol Syst* 1989; 20: 249-78.
37. Bateson PPG, Martin PR. Design for a life: how behaviour develops. London: Jonathon Cape; 1999.
38. Brooks AA, Johnson MR, Steer PJ, Pawson ME, Abdalla HI. Birth weight: nature or nurture? *Early Hum Dev* 1995; 42: 29-35.
39. McCance RA. Food, growth, and time. *Lancet* 1962; 2: 621-6.
40. Vaag A, Henriksen JE, Madsbad S, Holm N, Beck-Nielsen H. Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 95: 690-8.
41. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 697-702.
42. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet* 1998; 19: 268-70.
43. Munoz J, Lok KH, Gower BA, Fernandez JR, Hunter GR, Lara-Castro C, et al. Polymorphism in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene is associated with reduced insulin secretion in nondiabetic women. *Diabetes* 2006; 55: 3630-4.
44. Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M, Forsen TJ, Laakso M, Osmond C, et al. The effects of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. *Diabetes* 2002; 51: 2321-4.
45. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001; 322: 949-53.
46. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 588S-95S.
47. Barker DJ, Forsen T, Eriksson JG, Osmond C. Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: a longitudinal study. *J Hypertens* 2002; 20: 1951-6.
48. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295: 349-53.
49. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Pedersen O. Relation between birth weight and the insulin sensitivity index in a population sample of 331 young, healthy Caucasians. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 23-31.
50. Flanagan DE, Moore VM, Goddard IF, Cockington RA, Robinson JS, Phillips DI. Fetal growth and the physiological control of glucose tolerance in adults: a minimal model analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E700-6.
51. Gluckman PD, Hanson MA. The conceptual basis for the developmental origins of health and disease. In: Gluckman P, Hanson M, editors. *Developmental origins of health and disease*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. p.33-50.

52. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, Bateson P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci* 2005; 272: 671-7.
53. 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* 1996; 14: 935-41.
54. Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vagero D, et al. Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ* 1996; 312: 401-6.
55. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 1997; 315: 396-400.

---

## = 국문초록 =

성인기의 건강과 질병이 생애 초기 발달과정과 출생 후 초기 발달과정에 의해 결정되고 영향을 받을 수 있다는 이론은 역학연구와 동물 실험연구를 통해 입증되었다. 이들 이론들을 바탕으로 태아기의 부적절한 환경에 대한 적응이 각 개체의 생존을 위한 방식으로 작용되는 형질 발현의 결과로 다양한 만성 성인병들이 발생한다는 발달프로그래밍 가설 (developmental programming hypothesis)이 제기되었다. 각 개체의 발달은 유전학적 인자뿐만 아니라 생애 초기의 환경적 요인과 생활 습관 등에 의해 영향을 받을 수 있다. 이들 영향이 미치는 비정상적인 과정이 향후 성인기에 발병하는 질병의 중요한 원인이 된다는 기본적인 성인기 질병의 태중기원 (Fetal origins of adult disease, FOAD) 개념으로 정립되었으며, 저체중 출생아와 성인기의 심혈관계 질환, 고혈압, 제2형 당뇨병 등과의 관련성이 이 가설을 입증하고 있다. 임신 중 모체의 질병이나 불량한 영양상태, 심한 스트레스에 태아 발달이 영향을 받을 수 있으며, 특히 모체의 영양 공급 환경에 따른 태아기 성장 저하와 질병 형질 발현에 대해서 현재까지 많은 연구가 진행되었다. 이와 함께 앞으로는 태아기 발달 기간 중에 영향을 주는 다양한 요인뿐만 아니라 출생 후의 외부 환경이 성인기 건강에 미치는 영향에 대한 방향으로 연구가 진행되어야 할 것이며, 이를 통해 성인질환의 예방 및 조기 증재를 통해 결과적으로 공중 보건을 향상시키는 적절한 방법을 모색하는 연구가 진행될 필요가 있다고 사료된다.

**중심단어:** 태아발달, 성인기 질병, 자궁내환경, 출생시 체중, 모체 영양

---