

学 位 論 文 要 旨

氏 名 横山 真紀

論 文 名 低出生体重は日本人成人における2型糖尿病発症と関連する
-東温スタディ-

学位論文要旨

緒言

欧米を中心とした複数の疫学研究により、出生体重と将来の2型糖尿病発症の関連が検討され、低出生体重が2型糖尿病発症の危険因子であることが示されてきた。一方、高出生体重と2型糖尿病発症の関連については、研究によって結果が異なっており、結論は得られていない。本邦においても、出生体重と成人期の糖尿病発症の関連についての調査はいくつか報告されているが、75g経口ブドウ糖負荷試験(75-g oral glucose tolerance test: 75gOGTT)を用いた正確な糖尿病診断に基づく調査研究は存在しない。また、出生体重と将来の2型糖尿病発症の関連の背景メカニズムのひとつとして、developmental origins of health and diseaseの概念が想定されているが、詳細は未だ解明されていない。今回、我々は地域住民コホート研究である東温スタディにおいて、一般地域住民を対象に75gOGTTによる糖尿病診断を行い、出生体重と成人期の2型糖尿病発症の関連について調査を行った。また、出生体重が糖・脂質代謝関連因子に及ぼす影響についても調査を行った。

対象・方法

東温スタディは、2型糖尿病や心血管病のリスク因子を同定し、予防へ向けた新たなエビデンスの創設を目指し2009年より開始されたコホート研究である。対象は30歳から79歳までの東温市在住の男女である。2014年から2018年にかけて実施された第2期調査の参加者1,842名を本研究の対象とした。糖尿病薬物治療中の者を除き75gOGTTを実施し、空腹時血糖126 mg/dL以上または糖負荷後2時間血糖値200 mg/dL以上で糖尿病と診断した。また、自己記入式質問

票を用いて出生体重、糖尿病家族歴、喫煙歴、飲酒歴を調査した。転居、無回答、出生体重不明を除き、出生体重データが得られた 1,135 名の男女を最終解析対象とした。2,500 g 未満を低出生体重、2,500-3,999 g を標準出生体重、4,000 g 以上を高出生体重と定義した。ロジスティック回帰分析を用いて、出生体重による 2 型糖尿病発症のオッズ比と 95%信頼区間を算出した。交絡因子として、性別、年齢、Body mass index (BMI)、糖尿病家族歴、喫煙歴、飲酒歴を補正した。また、BMI 25 kg/m²未満を普通体格、25 kg/m²以上を肥満とし、体格別に出生体重による 2 型糖尿病発症のオッズ比を算出した。共分散分析を用いて出生体重 3 群間における糖脂質代謝パラメーターの差を比較検討した。本研究は、愛媛医大学大学院医学系研究科ヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会の承認を得て実施された。

結果

対象者の平均年齢は 56.5 歳、2 型糖尿病有病率は 9.3%であった。糖尿病群は非糖尿病群と比べて年齢、BMI、男性、糖尿病家族歴を有する割合が高かった。年齢、性別、BMI で調整した低出生体重による糖尿病発症のオッズ比は 2.46 (95%信頼区間：1.48-4.10) と有意な関連を認め、BMI、糖尿病家族歴、喫煙、飲酒を調整に加えてもこの関連は有意であった。高出生体重については、年齢、性別、BMI で調整を行った場合には糖尿病発症と有意な関連を認めたが (オッズ比：3.53、95%信頼区間：1.07-11.66)、糖尿病家族歴を調整に加えることによりこの関連は減衰し有意差は失われた。体格別の検討において、現在普通体格の群では低出生体重による糖尿病発症オッズ比は 2.11 (95%信頼区間：1.13-3.95) であったが、現在肥満の群では低出生体重による糖尿病発症オッズ比は 7.35 (95%信頼区間：3.04-17.78) と著明な糖尿病リスク増加を示した。また、低出生体重群では負荷後 2 時間血糖値や空腹時・負荷後 2 時間中性脂肪値が有意に高値であり、低出生体重という事象が糖・脂質代謝に影響を及ぼす可能性が示唆された。

考察

本研究では、日本の一般地域住民において低出生体重と将来の 2 型糖尿病発症の関連を示し、低出生体重が実際に糖・脂質代謝に影響を及ぼすことが示唆された。また、現在の BMI によって低出生体重による糖尿病発症リスクは異なっていた。子宮内で低栄養に曝された児において、出生後も低栄養環境であれば糖尿病のリスクは増加しないが、出生後過栄養となり出生前の環境とミスマッチを起こした場合に糖尿病のリスクが増加するという developmental origins of health and disease の概念に合致するものと考えられた。本研究の限界として、対象者数が少ないこと、在胎週数情報が得られず、small-for-gestational age の検討が行えないことが挙げられる。また、対象が主に 50~60 歳代の中老年層であり、近代の高脂肪食化の影響を考慮し、より若年層での調査が望まれる。

キーワード (3~5)	出生体重、2型糖尿病、地域住民コホート
-------------	---------------------