



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第1632号
学位記番号	第1167号
氏名	神谷 真有美
授与年月日	平成30年3月26日
学位論文の題名	Association of Birth Weight with Diabetes and Insulin Resistance among Community Residents (地域住民における出生体重と糖尿病およびインスリン抵抗性との関連) Nagoya Medical Journal, in press
論文審査担当者	主査： 城 卓志 副査： 上島 通浩, 鈴木 貞夫

論文内容の要旨

厚生労働省は、「健康日本21」で、生活習慣病の中でも糖尿病の合併症は患者のQOLを著しく低下させるのみでなく、医療経済的にも大きな負担であることから、糖尿病発症予防の取り組みが重要と述べている。一方、低出生体重児に生活習慣病のリスクが高いことが注目され始めている。そこで今回、地域住民における出生体重の違いによる糖尿病既往およびその前段階と考えられるインスリン抵抗性との関連を検討した。対象は、2007年2月から2011年8月までに岡崎市医師会公衆衛生センターの人間ドックを受診した7,575人の中で、出生体重をグラム数で回答した2,195人（男979人、女1,216人）。「血糖を下げる薬を飲んでいる」「糖尿病にかかったことがある」「糖尿病に現在かかっている」と回答した者、空腹時血糖が126mg/dL以上またはHbA1cが6.5%以上の者を「糖尿病既往あり」とした。HOMA-IRは、空腹時インスリン値×空腹時血糖値/405で算出し、空腹時血糖が140mg/dLより大きい者を除外すると2,105人（男915人、女1,190人）となった。HOMA-IRが1.6以上の者を「インスリン抵抗性あり」、BMIが25以上の者を「肥満」とした。最初に対象者を出生体重で3群（<2,500g、2,500-3,999g、 \geq 4,000g）に分けて解析した。次に、BMI3群と出生体重4群とを組み合わせた次の12群で解析した。人数をBMIで概ね3等分したところ、男は<22.5、22.5-24.9、 \geq 25.0、女は<20.5、20.5-22.9、 \geq 23となり、出生体重は2,500g未満、2,500-2,999g、3,000-3,499g、3,500-3,999gの4群に分け組み合わせて12群とした。解析は男女別に行い、年齢、BMI、家族歴、アルコール歴、喫煙歴の影響を考慮し、ロジスティック回帰分析を用いた。有意水準は5%とした。出生体重をグラム数で回答した者は男21.9%（979人）女34.9%（1,216人）だった。平均年齢±標準偏差は、男は、出生体重2,500g未満で53.2±11.9歳、2,500-3,999gで51.9±11.1歳、4,000gで51.0±12.6歳、女は、出生体重2,500g未満で52.1±9.7歳、2,500-3,999gで49.6±9.5歳、4,000gで49.1±11.1歳だった。HOMA-IRの平

均±標準偏差は、男は、出生体重 2,500g 未満で 1.9 ± 1.6 、2,500-3,999 g で 1.5 ± 1.0 、4,000 g で 1.6 ± 1.1 、女は、出生体重 2,500g 未満で 1.4 ± 0.9 、2,500-3,999 g で 1.2 ± 0.8 、4,000 g で 1.0 ± 0.5 だった。「インスリン抵抗性あり」は、男は、出生体重 2,500g 未満で 33.3% (20 人)、2,500-3,999 g で 34.5% (287 人)、4,000 g で 26.1% (6 人)、女は、出生体重 2,500g 未満で 31.8% (34 人)、2,500-3,999 g で 19.4% (203 人)、4,000 g で 11.8% (4 人) だった。男女とも低出生体重と糖尿病既往との関連はなかった。女は低出生体重とインスリン抵抗性(オッズ比 1.82: 95%CI 1.17-2.82)、低出生体重と肥満(オッズ比 2.49: 95%CI 1.56-3.96)との関連が認められた。BMI と出生体重を組み合わせた 12 群で、男は出生体重 3,000-3,499g & BMI 22.5-25.0 をリファレンスにした出生体重 2,500g 未満 & BMI ≥ 25.0 のインスリン抵抗性のオッズ比は 7.37(95%CI 2.27-23.9) だった。女は出生体重 3,000-3,499g & BMI 20.5-23.0 をリファレンスにした出生体重 2,500g 未満 & BMI ≥ 23 のインスリン抵抗性のオッズ比は 5.62 (95%CI 2.77-11.4) だった。結論として、低出生体重と糖尿病は男女とも関連がなかった。男は低出生体重の場合、肥満が加わるとインスリン抵抗性がより高くなり、低出生体重と肥満はインスリン抵抗性に対し関連があると考えられる。女は、低出生体重は肥満、インスリン抵抗性のそれぞれと関連があった。また、低出生体重で BMI が 23 以上ではインスリン抵抗性がより高いことから、軽度の体重過多でもインスリン抵抗性上昇のリスクとなる可能性が示された。男女とも、低出生体重児は、体重管理を行うことで将来の糖尿病発症のより効果的な予防につながる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

【目的】

地域住民における出生体重の違いによる糖尿病既往およびその前段階と考えられるインスリン抵抗性との関連を検討した。

【方法】

2007年2月から2011年8月までに岡崎市医師会公衆衛生センターの人間ドックを受診した7,575人より、出生体重をグラム数で回答した男979人、女1,216人を対象とした後ろ向き研究である。「血糖降下薬を飲んでいる」「糖尿病の既往がある」「糖尿病にかかっている」と回答した者、空腹時血糖(FBS) $\geq 126\text{mg/dL}$ または $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ の者を「糖尿病」とした。HOMA-IR を空腹時インスリン値 \times FBS / 405 で算出し、FBS $> 140\text{mg/dL}$ の者を除外した男915人、女1,190人を対象とした。HOMA-IR ≥ 11.6 を「インスリン抵抗性」、BMI ≥ 25 を「肥満」とした。まず対象者を出生体重で3群 ($< 2,500\text{g}$ 、 $2,500\text{-}3,999\text{g}$ 、 $\geq 4,000\text{g}$) に分けて解析した。次に、BMI3群 (性別にBMIで概ね3等分した、男 < 22.5 、 $22.5\text{-}24.9$ 、 ≥ 25.0 、女 < 20.5 、 $20.5\text{-}22.9$ 、 ≥ 23.0) と出生体重4群 ($< 2,500\text{g}$ 、 $2,500\text{-}2,999\text{g}$ 、 $3,000\text{-}3,499\text{g}$ 、 $3,500\text{-}3,999\text{g}$) とを組み合わせた12群で解析した。解析は性別に行い、年齢、BMI、家族歴、飲酒・喫煙習慣を補正したロジスティック回帰分析を行った。統計計算はEZRを用いた。

【結果】

出生体重をグラム数で回答した者は男21.9%、女34.9%であった。平均年齢 \pm 標準偏差は、男は、出生体重 $< 2,500\text{g}$ で 53.2 ± 11.9 歳、 $2,500\text{-}3,999\text{g}$ で 51.9 ± 11.1 歳、 $4,000\text{g}$ で 51.0 ± 12.6 歳、女は、出生体重 $< 2,500\text{g}$ で 52.1 ± 9.7 歳、 $2,500\text{-}3,999\text{g}$ で 49.6 ± 9.5 歳、 $\geq 4,000\text{g}$ で 49.1 ± 11.1 歳だった。HOMA-IR の平均 \pm 標準偏差は、男は出生体重 $< 2,500\text{g}$ で 1.9 ± 1.6 、 $2,500\text{-}3,999\text{g}$ で 1.5 ± 1.0 、 $4,000\text{g}$ で 1.6 ± 1.1 、女は出生体重 $< 2,500\text{g}$ で 1.4 ± 0.9 、 $2,500\text{-}3,999\text{g}$ で 1.2 ± 0.8 、 $\geq 4,000\text{g}$ で 1.0 ± 0.5 だった。「インスリン抵抗性」は、男は出生体重 $< 2,500\text{g}$ で 33.3%、 $2,500\text{-}3,999\text{g}$ で 34.5%、 $\geq 4,000\text{g}$ で 26.1%、女は出生体重 $< 2,500\text{g}$ で 31.8%、 $2,500\text{-}3,999\text{g}$ で 19.4%、 $4,000\text{g}$ で 11.8% だった。男女とも低出生体重と糖尿病既往との関連はなかった。女は低出生体重とインスリン抵抗性 (オッズ比: 1.82、95%CI: 1.17-2.82)、低出生体重と肥満 (オッズ比: 2.49、95%CI: 1.56-3.96) との関連が認められた。BMI と出生体重を組み合わせた12群で、男は出生体重 $3,000\text{-}3,499\text{g}$ かつ BMI $22.5\text{-}25.0$ をリファレンスにした出生体重 $< 2,500\text{g}$ かつ BMI ≥ 25.0 のインスリン抵抗性のオッズ比は 7.37 (95%CI: 2.27-23.9) だった。女は出生体重 $3,000\text{-}3,499\text{g}$ かつ BMI $20.5\text{-}23.0$ をリファレンスにした出生体重 $< 2,500\text{g}$ かつ BMI ≥ 23 のインスリン抵抗性のオッズ比は 5.62 (95%CI: 2.77-11.4) であった。

【考察】

低出生体重と糖尿病は男女とも関連がなかった。男は低出生体重に肥満が加わるとインスリン抵抗性がより高くなり、低出生体重と肥満はインスリン抵抗性に対し関連があると考えられる。女で低出生体重は肥満、インスリン抵抗性の両方と関連があった。また、低出生体重で BMI ≥ 23.0 ではインスリン抵抗性がより高いことから、軽度の体重過多でもインスリン抵抗性上昇のリスクとなる可能性が示された。自分の出生体重を知り、低出生体重児の場合は、より厳格な体重管理を行うことで糖尿病発症の予防につながる可能性がある。

【審査の内容】

主査の城教授からは、研究のエビデンスレベル、群分けの理由と意義、男女で分けた理由、男女で結果が異なる理由、低出生体重児の増加と現在の糖尿病患者の増加の関連、低出生体重と幼児期の肥満との関連、低体重出生が糖尿病に至るメカニズム等、8問の質問が、副査の上島教授からは、この研究の新規性、出生体重をグラム数で回答した人数は方法か結果か、解析時出生体重 $4,000$ グラム以上を除外した理由、HOMA-IR の定義として FBS 140mg/dL 以上を除外した理由、低出生体重に対する取り組み等 6 問の質問が、副査の鈴木教授からは、交絡と交互作用の違い、欠損値の影響、結果の男女差は保健指導にどう影響するか、の3問の質問があった。これについて申請者は概ね適切に回答したと考える。当研究は、低出生体重とインスリン抵抗性の関連を後ろ向きに検討した疫学研究である。低出生体重と肥満、インスリン抵抗性との関連を明らかにし、予防医学的、社会的に意義のある研究だと思われる。よって、博士(医学)の学位を授与するに値すると判定した。