

# 第59回日本糖尿病学会総会

I - 宝8-10

## 「特定健診受診者における生育環境要因と生活習慣病 の関連調査」

平成28年5月23日(木) 9:30~10:30

第8会場(1階 Room C-2)

流山中央病院 内分泌糖尿病内科<sup>1</sup>

埼玉医科大学総合医療センター 内分泌糖尿病内科<sup>2</sup>

○松田 彰<sup>1,2</sup> 川崎 竜平<sup>1</sup>, 油井 綾子<sup>1</sup>, セーボレー 純子<sup>1</sup>, 田淵 麻衣<sup>1</sup>, 込山 敦子<sup>1</sup>, 筒井 侑希<sup>1</sup>, 廣瀬 朗子<sup>1</sup>, 吉川 由佳里<sup>1</sup>, 桂 奈緒美<sup>1</sup>, 桜井 順也<sup>1</sup>, 松田 昌文<sup>2</sup>



# 日本糖尿病学会 COI 開示

発表者名：松田 彰, 川崎 竜平, 油井 綾子, セーボレー 純子  
田淵 麻衣, 込山 敦子, 筒井 侑希, 廣瀬 朗子, 吉川 由佳里  
桂 奈緒美, 桜井 順也, 松田 昌文

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

## 【はじめに】

生活習慣病などのNCDs (Non communicative diseases) は遺伝素因と環境因子の相互作用によって発症するが、他にも胎生期から乳幼児期の栄養環境などの影響も重視されている。

いわゆるDOHaD (Developmental origin health and disease) という概念が提唱されている。

## 【目的】

新生児期から幼児期の成育状況、当時の栄養環境と糖尿病などの生活習慣病との関連について調べた。

## 【対象と方法】

2015年6月15日から8月31日までに当院で施行された流山市特定健診の受診者(2403名)を対象に自記式アンケートを1374名に行い、代謝指標との関連を調べた。調査票は糖尿病家族歴の他、「出生体重」、「生後から5歳までの栄養環境」、「小学校入学時の身長」について四段階で評価した。

## 【代謝指標】

BMI、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1c、LDL、HDL、TG、GOT、GPT、尿酸値、eGFR  
(12項目)

質問1 あなたの生まれたときの体重(出生時体重)について教えてください。

1. 2500グラム以下(小さい)
2. 2500～3000グラム以下(やや小さい)
3. 3000～3500グラム以下(普通～やや大きい)
4. 3500グラム以上(大きい)
5. はっきり覚えていない

質問2 5以外と答えた方にききます。およそ何グラムでしたか？数字で教えてください。

1. ( )グラム
2. はっきり覚えていない

質問3 小学校入学当時の体格についてお聞きします。身長はどうでしたか？

1. 低い
2. やや低い
3. 普通～やや高い
4. 高い
5. はっきり覚えていない

質問4 あなたが生まれた頃から幼少期(0～5歳頃)の家庭での食事環境について教えてください。

1. 大変貧しかった
2. 貧しかった
3. 普通～やや豊かであった
4. 現在と同じくらい豊かであった
5. はっきり覚えていない

質問5 あなたが服用している成人病のクスリについておたずねします。(複数に○をつけてよいです)

1. 糖尿病
2. 高血圧
3. コレステロールや中性脂肪
4. 心臓病や脳卒中

質問6 あなたのご両親の持病についておききします。(複数に○をつけてよいです)

父親

1. 糖尿病
2. 高血圧
3. コレステロールや中性脂肪
4. 心臓病や脳卒中

母親

1. 糖尿病
2. 高血圧
3. コレステロールや中性脂肪
4. 心臓病や脳卒中

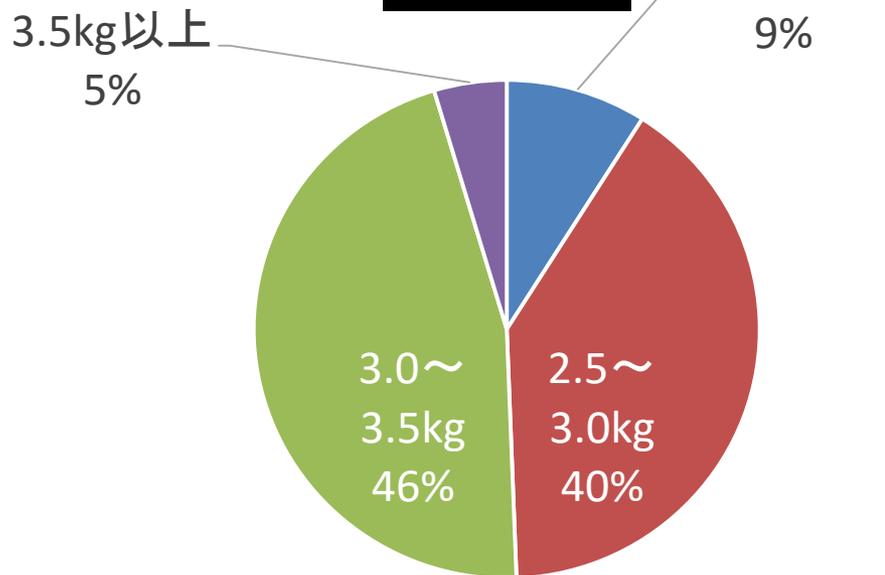
## 【統計解析】

- 設問間のトレンド検定には $\chi^2$ 乗、「Spearman順位相関」を施行。
- 各設問の回答の4群間の平均値の差を検討は  
正規分布データ(腹囲、BMI、SBP、DBP、LDL、  
HDL、GOT、尿酸値、eGFR、HbA1c)は「ANOVA」  
非正規分布データ(HbA1c、TG、GPT)はノン  
パラメトリック法の「Kruskal-Wallis法」を行った。
- 群間で有意なばらつきは多重比較検定(Sheffe法および  
Dunnett法)を追加した。
- 糖尿病、高血圧、脂質異常症ですでに投薬中の症例は対応  
する代謝指標の集団から除外して解析した。
- 統計ソフトはstatview ver.5.0を使用した。

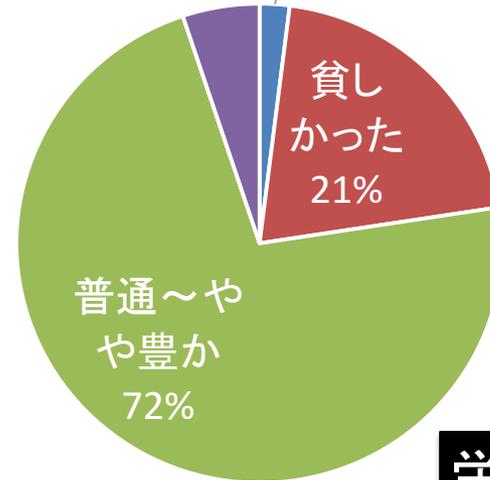
対象者背景	n=733
性別	男297女436
年齢	68.9±11.1(39~98) 中央値70
身長	157.8±9.3
体重	56.6±10.8
BMI	22.6±3.4
腹囲	83.7±9.4
収縮期血圧	134.5±19.5
拡張期血圧	75.4±12.4
GOT	22.9±8.2
GPT	19.7±11.1
LDL	125±31.5
HDL	61.8±17.4
TG	125.6±85.1
尿酸値	5.3±2.5

	平均±SD
HbA1c	5.6±0.6(中央値5.6)
蛋白尿	- 693 + 33 +2 5 +3 3
eGFR	66.7±14.3
糖尿病治療中	5.2%(38)
高血圧治療中	33.2%(243)
脂質異常治療中	22.3%(164)
いずれか有	35.2%(258)
糖尿病家族歴	10.8%(父36母48 いずれか有79)
高血圧家族歴	28.9%(父26母186)
脂質異常家族歴	10.3%(父19母57)
動脈硬化家族歴	26.2%(父113母79)

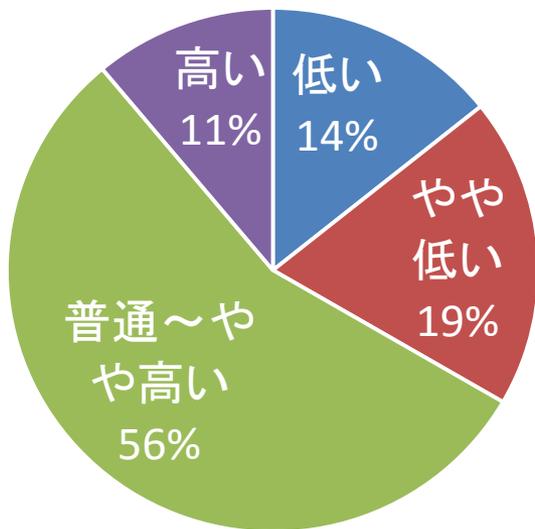
# 出生体重



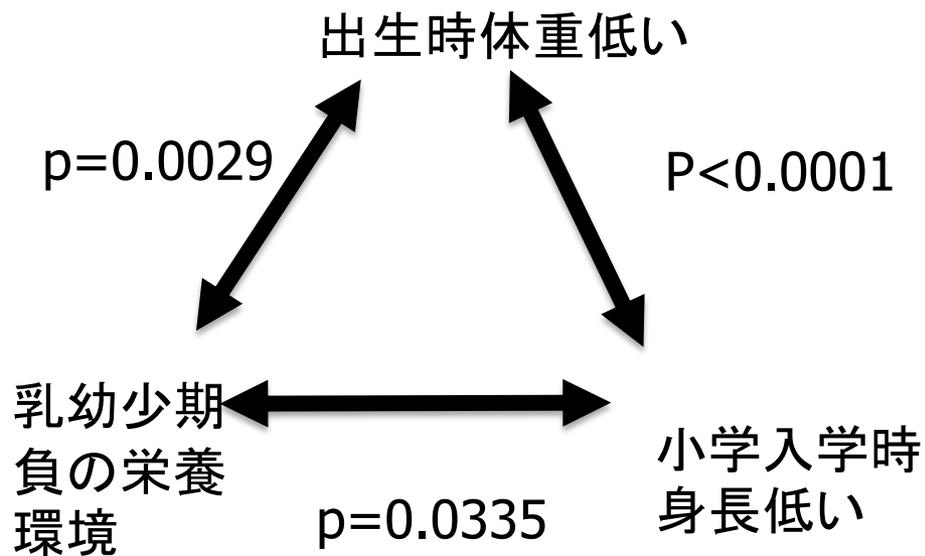
現在と同様に豊か 5%  
大変貧しかった 2%



# 栄養環境



# 小学入学時身長

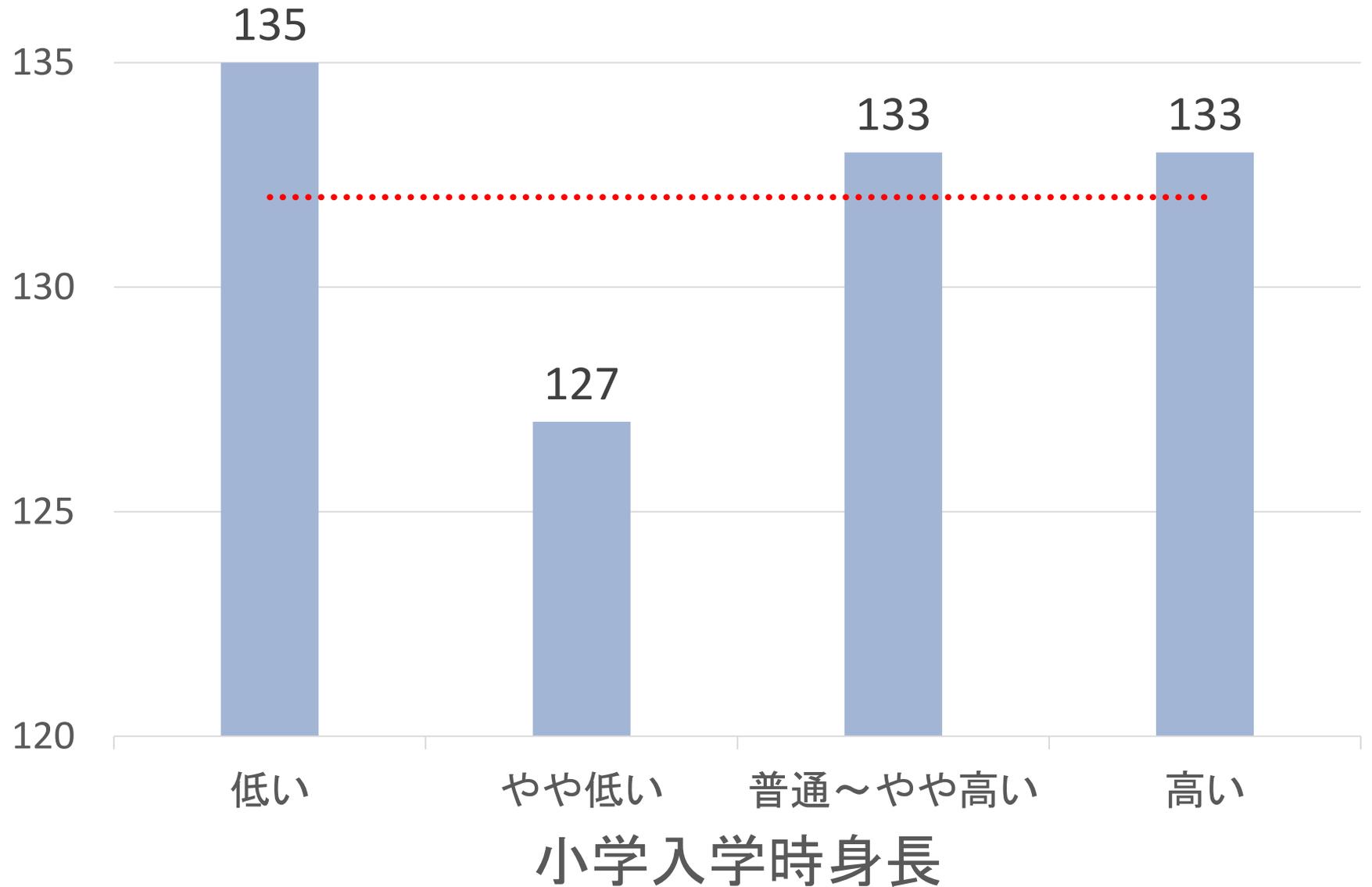


	出生時体重	栄養環境	小学入学時身長
BMI	0.826	0.4582	0.9951
腹囲	0.1396	0.9629	0.4407
GOT	0.5198	0.6946	0.555
GPT	<b>0.0674</b>	0.7402	0.9915
LDL	0.8411	0.1470	0.9843
HDL	0.9464	<b>0.0511</b>	0.2165
TG	0.9311	0.9711	0.1356
eGFR	<b>0.0607</b>	0.9234	0.5080
UA	0.7972	0.8130	0.1488
SBP	0.392	0.147	<b>0.047</b>
DBP	0.1323	0.8521	<b>0.0068</b>
HbA1c	<b>0.0393</b>	0.5309	0.7932

# 収縮期血圧(治療者除く)

n=490

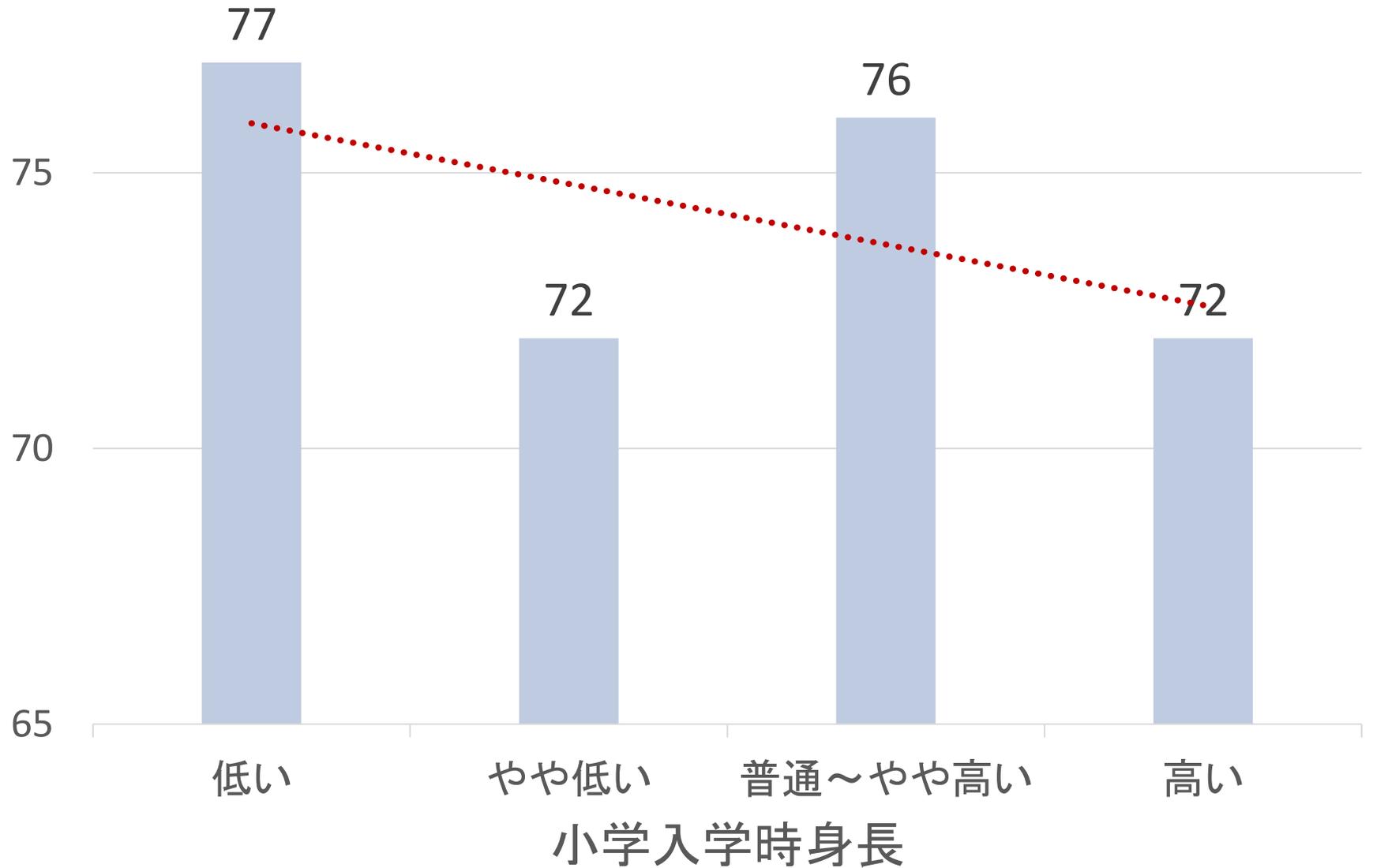
P=0.047



# 拡張期血圧(治療者除く)

n=490

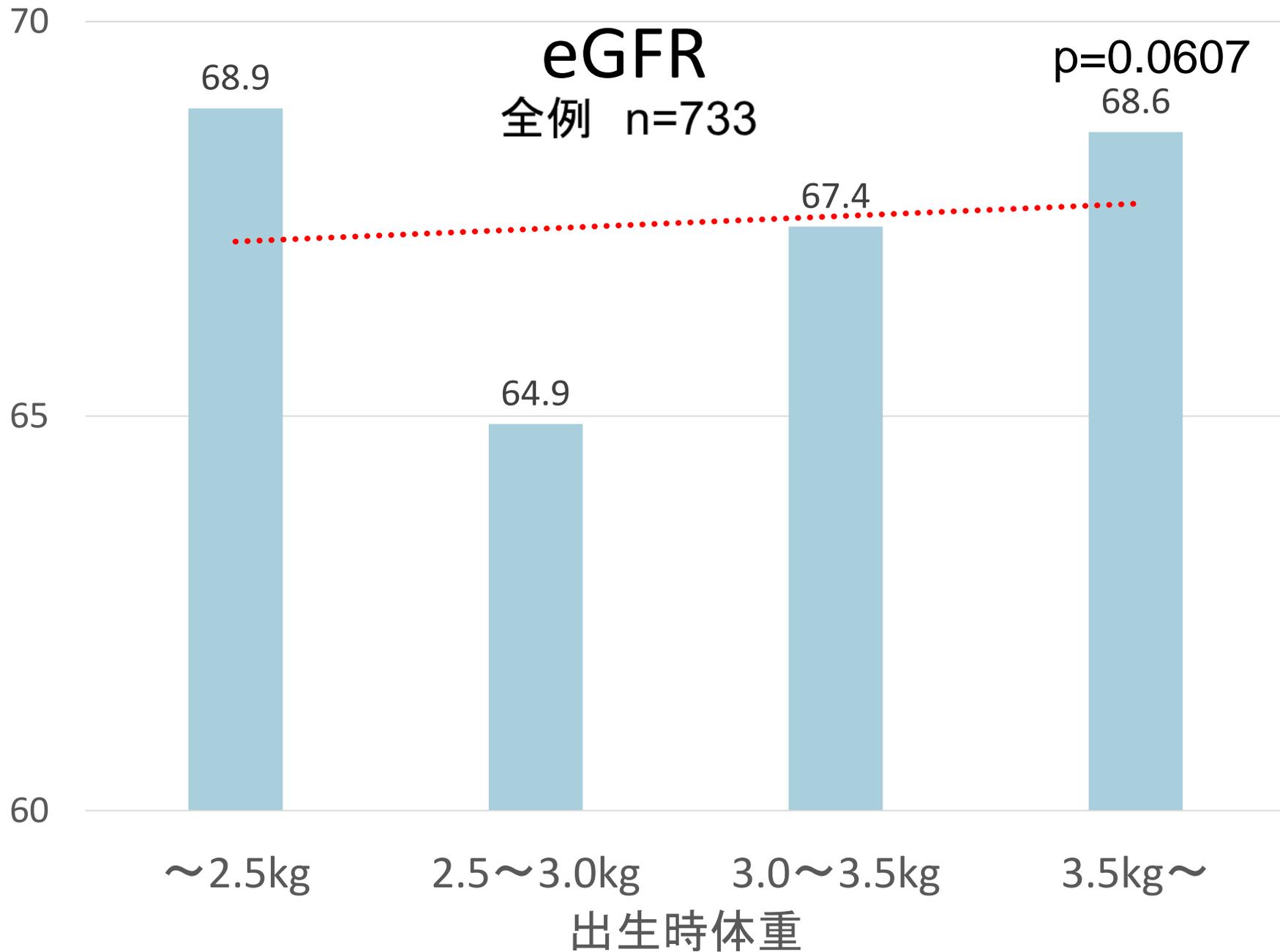
P=0.0068



# eGFR

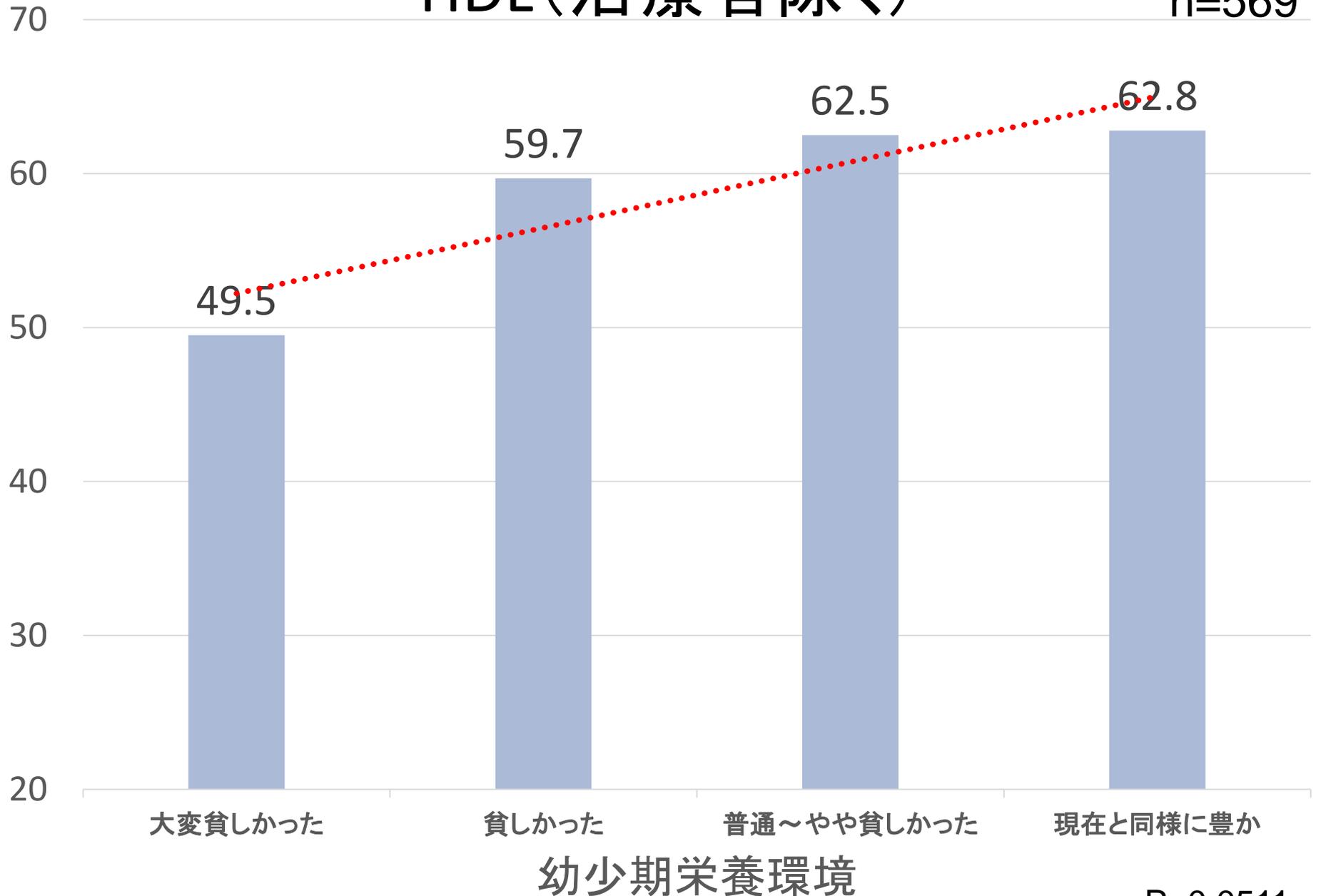
全例 n=733

p=0.0607



# HDL(治療者除く)

n=569

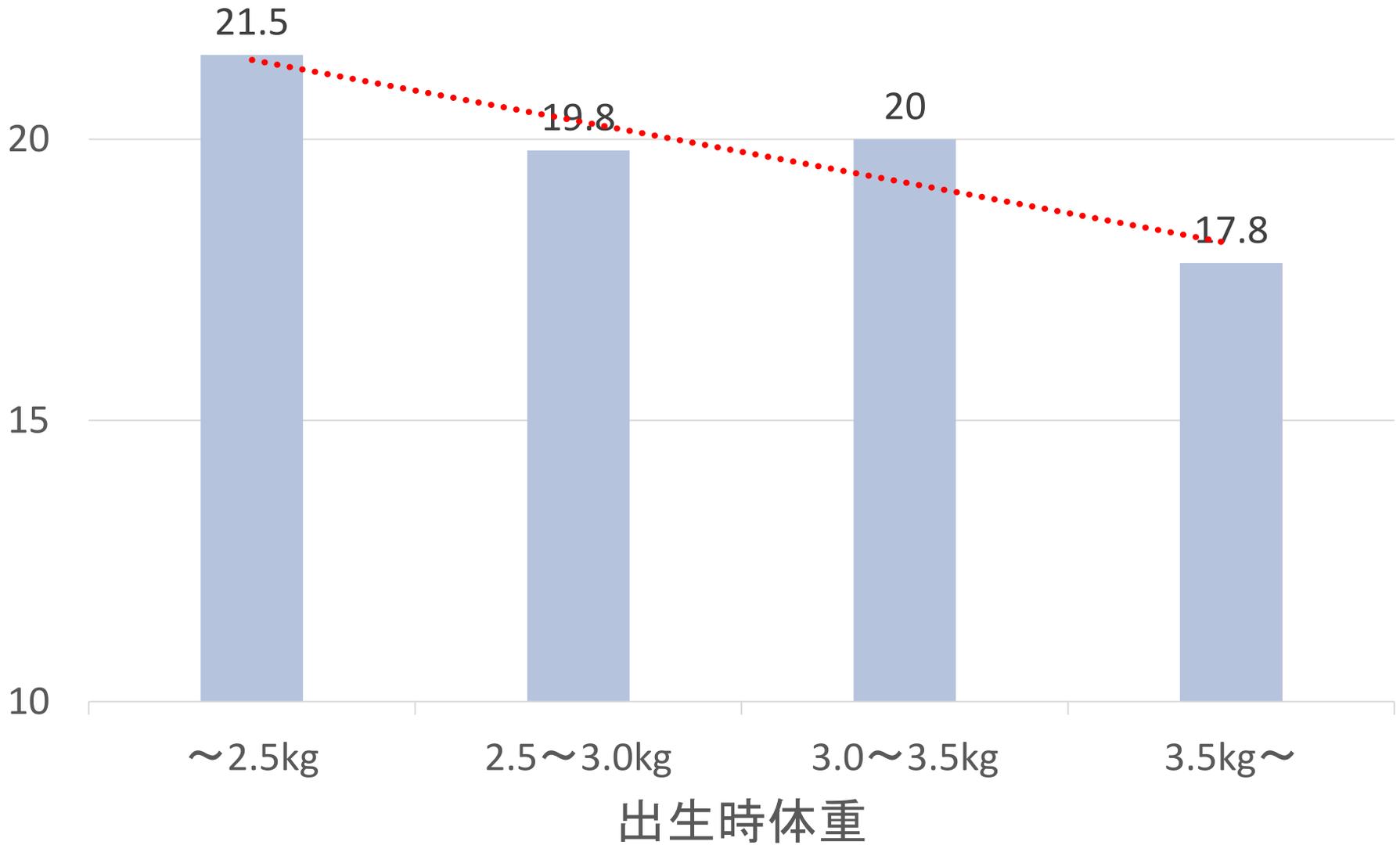


P=0.0511

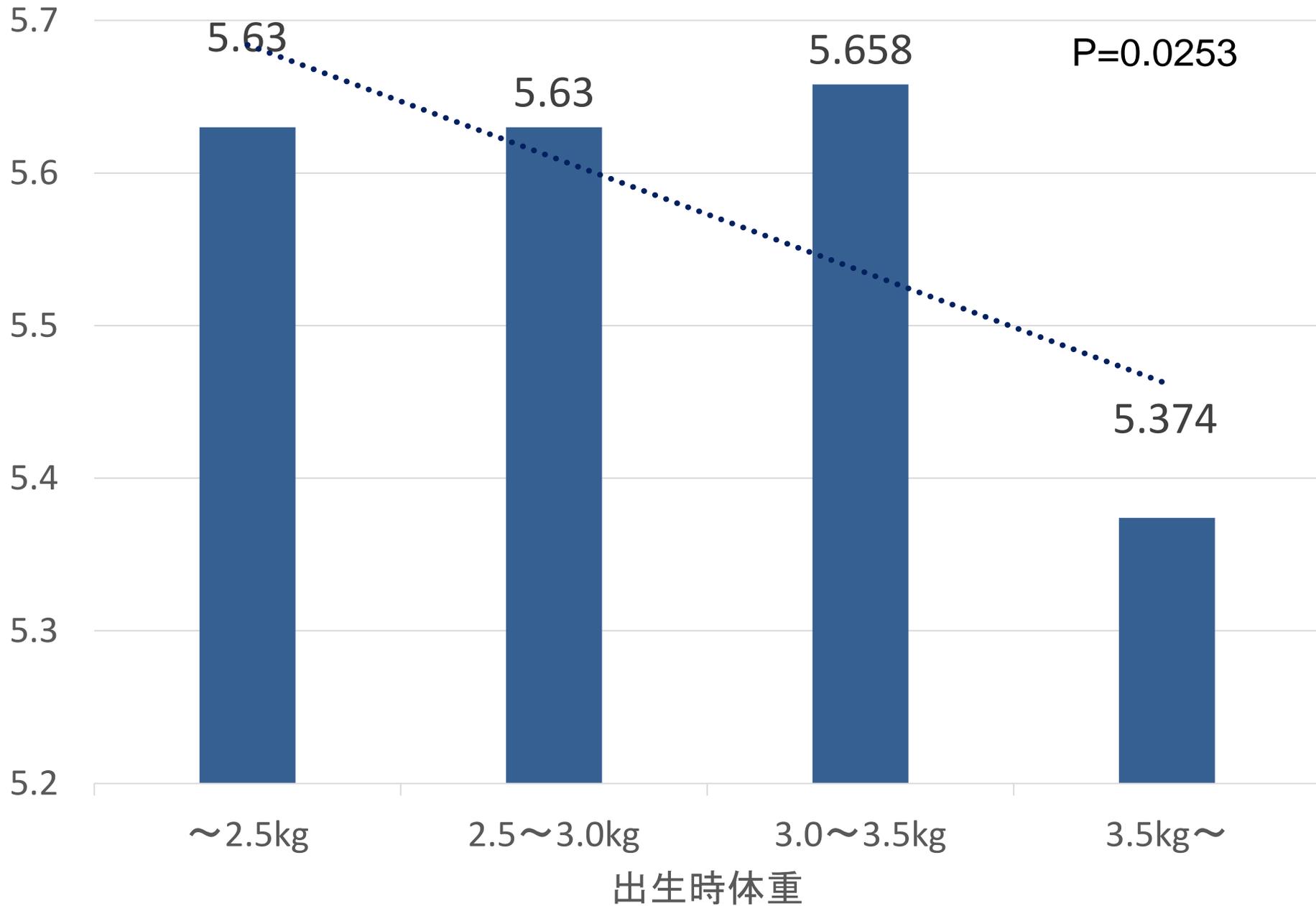
# GPT

全例 n=733

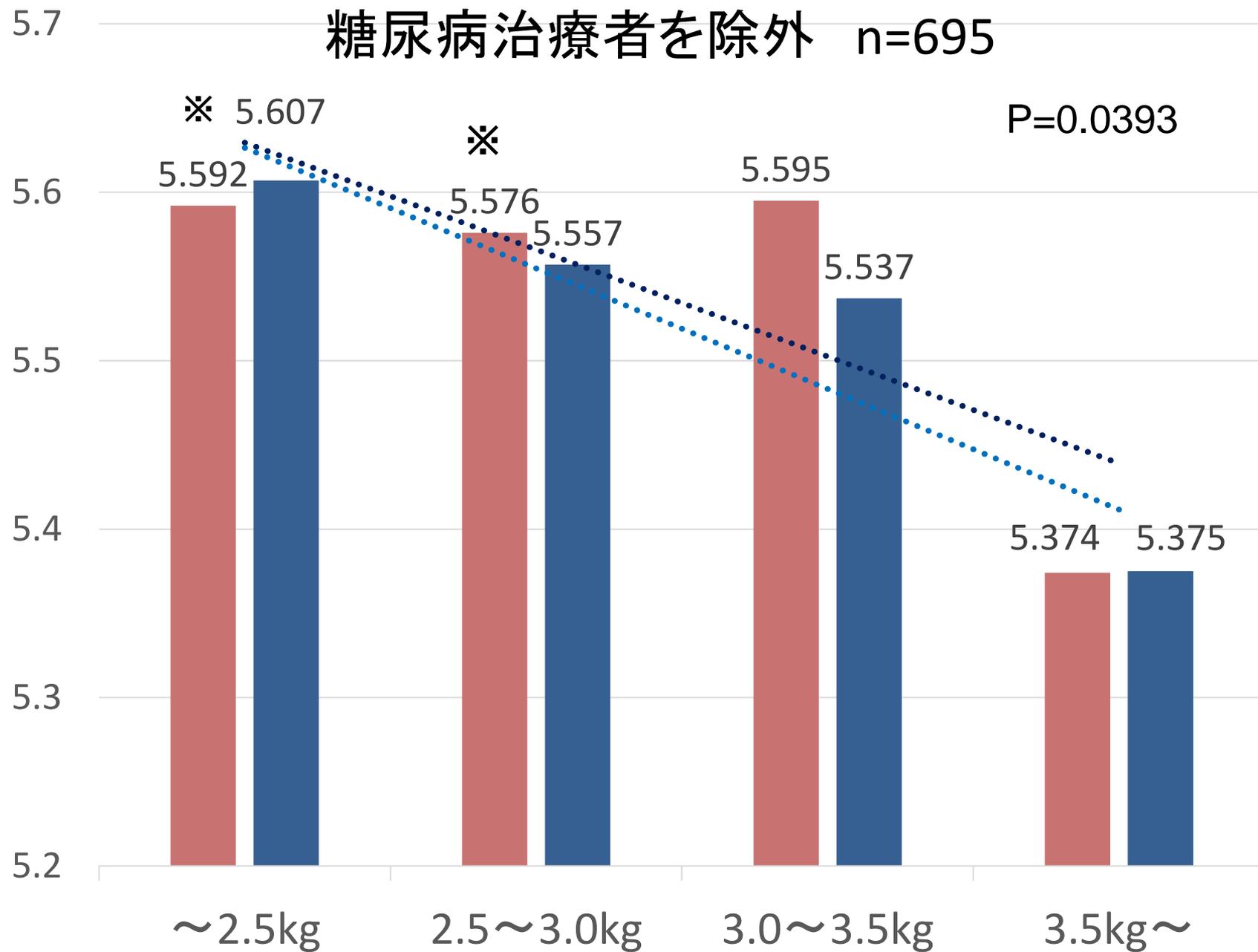
p=0.0674



# HbA1c 全例 n=733

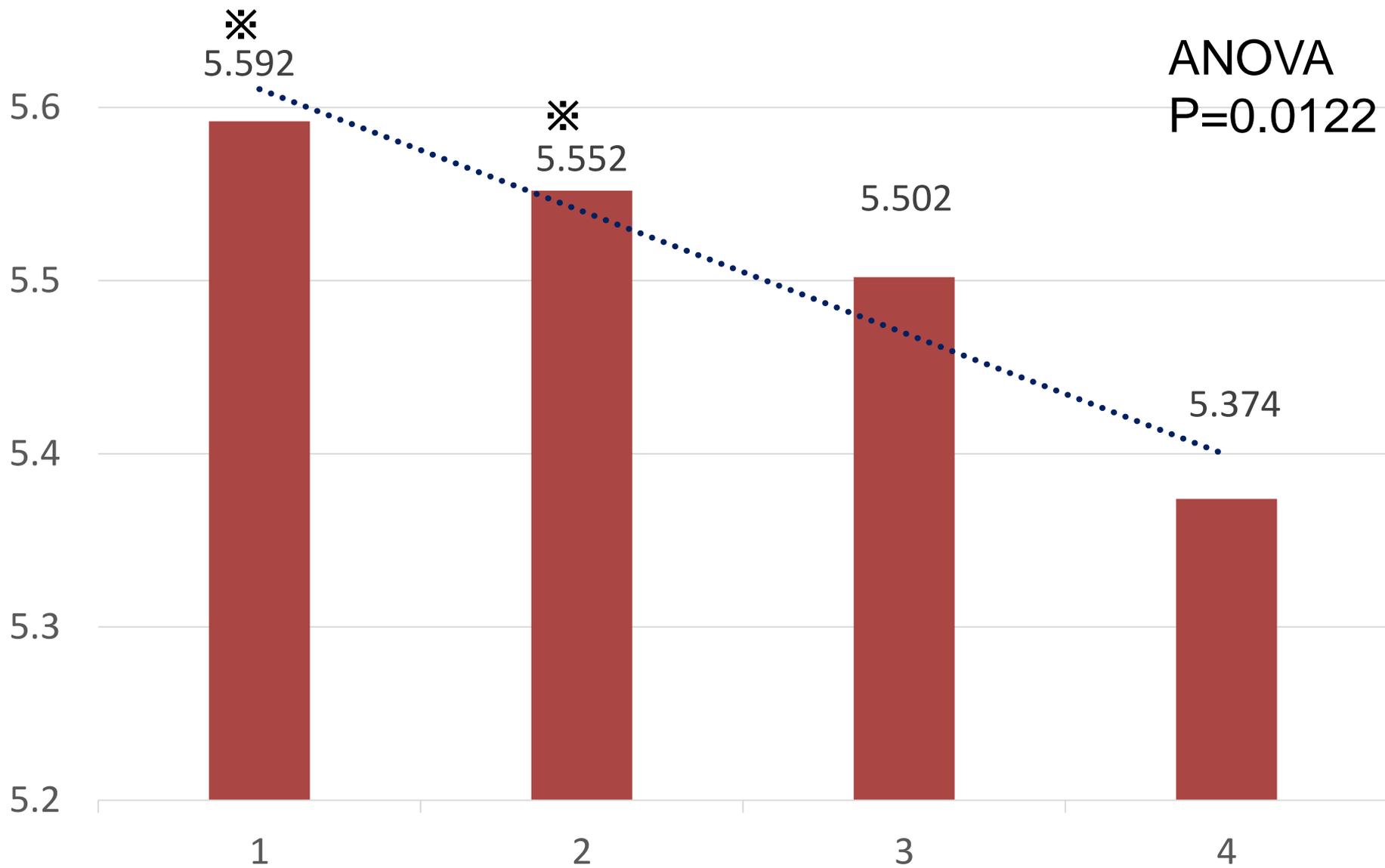


# 糖尿病治療者を除外 n=695



※ vs 3.5kg~ P<0.05

5.7 正常～境界型(糖尿病治療者+HbA1c6.5%以上を除外) n=678



ANOVA  
P=0.0122

※ vs 3.5kg～ P<0.05

# HbA1c5.8%以上になる説明因子～ロジスティック回帰分析 R2=0.065

説明因子	調整オッズ (95%CI)		リスク上昇	P-value
年齢	0.96	(0.944-0.977)	+4%	<0.0001
BMI	0.867	(0.823-0.913)	+13%	<0.0001
出生時体重 (2.5kg以下)	4.032	(1.2-13.555)	+300%	0.0242
vs 2.5～3.0kg	1.441	0.792-2.620	NA(+44%)	0.2313
vs 3.0～3.5kg	1.264	0.703-2.275	NA(+26%)	0.4342
vs 3.5kg～	1.000			

出生時体重2.5kg以下は3.5kg以上と比べて有意で顕著なリスク差を認めた

## 【考察】

- 胎生期から新生児期に貧しい成育環境に曝露されると儉約型の表現型になり、その後の環境負荷下でNCDs発症のリスクになるとされている (Br Med Bull 2001)
- インスリン分泌不全や抵抗性、グルココルチコイド過剰状態、レプチン抵抗性、腎機能低下を誘導し、結果としてNCDsが増加する (Physiol Rev 2014)
- 海外の基盤研究として、英国人男性468人(59~70歳)に75gGTTを施行し、出生体重4.3kg以上を対照として、2.5kg以下の場合、2型糖尿病または耐糖能異常であるオッズ比は6.6倍(1.5~28倍)であった (BMJ 1991)
- 他にも肥満、血圧値、メタボリックシンドローム、虚血性心疾患、脳卒中、総死亡の頻度などが出生体重と逆相関することが示されている (BMJ 1998、NEJM 2005、Int J Epidemiol 2005、Diabetes 2010)
- 成長の初期段階の環境に応じて特定の遺伝子がプログラミングされるエピゲノム変化が機序であると考えられているが詳細は明らかではない (PNAS 2008、Cell Metab 2005、Diabetes 2011)
- 本邦における疫学的な研究成果は少なく、今回のような中高齢者のまとまったデータは見当たらない。
- リコールバイアスが影響することが懸念されたが海外のコホートの結果とよく似た結果を得た。

# まとめ

- HDLは生後から5歳までの栄養環境と、GPTは出生体重と「量-反応関係」の傾向を示した。
- 特にHbA1cは出生体重とリニアに逆相関し、出生体重が低いと催糖尿病的に、高いとその逆に働くことが示された。
- 約70年前の負のストレス環境が将来の生活習慣病（NCDs）の誘因となる可能性を改めて示唆した。
- 糖尿病の未病化の先制医療は出生体重を高く保つことであると考えられた。