

博士(医学) 佐藤亮介

## 論文題目

A cross-sectional study of glucose regulation in young adults with very low birth weight: impact of male gender on hyperglycemia

(極低出生体重児の若年成人期における糖制御についての横断研究: 男性としての性別の高血糖へのインパクト)

## 論文の内容の要旨

[はじめに]

Barker らは成人に達した低出生体重児において冠動脈疾患による死亡率が高かったことを端緒に(Barker et al. Lancet 1986)、胎児期の栄養不良が後年の代謝疾患の素因を形成するという fetal origins hypothesis を提唱した(Barker 仮説)。以後、低出生体重と2型糖尿病や心血管疾患との関連性が疫学的に研究されてきたが、その対象の多くは出生体重 2500 g 未満に限られていた。一方、この数十年間における新生児医療の進歩により、極低出生体重児(出生体重 1500 g 未満)の予後は劇的に改善し、第一世代の極低出生体重児の多くが現在若年成人期に至っている。しかし 1500 g 未満で出生し無事に成人に至る児が一定数以上出現し始めたのは人類史上ごく最近のことであるため、彼らの成人期の代謝状態についての知見は限られている。近年、欧米を中心に極低出生体重での出生と後年の耐糖能障害との関連が示されつつあるが(Hovi et al. N Engl J Med 2007)、アジア人種における詳細はいまだ明らかでない。本研究はアジア人種において初めて極低出生体重児の若年成人期における耐糖能を評価した。

[被検者ならびに方法]

1980年から1990年までの間、628例が極低出生体重児として出生し、聖隷浜松病院NICUにおいて新生児集中治療を受けた。このうち229例において死亡ないし重度神経発達障害が確認された。それ以外の399例に対し本研究の参加を募集した。参加に同意した111例(男性42例、女性69例; 平均在胎 $29.7 \pm 3.1$ 週; 平均出生体重 $1152 \pm 235$ g; 評価時平均年齢 $24.8 \pm 3.0$ 歳; 評価時年齢の範囲19-30歳)を対象に75 gブドウ糖負荷試験(OGTT)を施行、血糖・インスリン値の経時的变化、インスリン抵抗性(homeostasis model of assessment for insulin resistance [HOMA-IR])、インスリン分泌能(homeostasis model of assessment for beta cell [HOMA-β]; insulinogenic index [ii])を評価した。また糖尿病、Impaired glucose tolerance(IGT)、Impaired fasting glycaemia(IFG)、及びこれらと診断されないOGTT1時間後の血糖高値例を高血糖群とし、その危険因子を検索した。OGTT1時間後血糖値については後年の2型糖尿病発症リスクが示された $8.6 \text{ mmol/l}$ をカットオフ値とした(Abdul-Ghani, De Fronzo et al. Diabetes Care 2008)。

[結果]

参加者 111 例のうち、21 例(19%)が高血糖群であった(2 型糖尿病 1 例; IGT 6 例; IFG 1 例; 1 時間後血糖単独高値 13 例)。高血糖のリスク因子検索のため行った多重ロジスティック回帰分析

では、性別(男性)が独立した危険因子であると示された(オッズ比 3.34; 95%信頼区間 1.08-10.3;  $p=0.036$ )。OGTT における反復測定分散分析では、血糖値は男性にて有意に高く( $p<0.001$ )、インスリン値は低値であった( $p=0.005$ )。インスリン抵抗性は性差がみられなかったが(HOMA-IR: 男性 1.4 [95%信頼区間 1.14-1.69] vs. 女性 1.6 [1.29-1.90],  $p=0.477$ )、インスリン分泌能は男性において低値であった (HOMA- $\beta$ : 男性 72.5 [95%信頼区間 59.0-86.0] vs. 女性 103 [87.2-119.6],  $p=0.001$ ; ii: 男性 1.1 [95%信頼区間 0.64-1.60] vs. 女性 1.4 [1.18-1.71],  $p=0.002$ )。

性別(男性)以外では現在の body mass index( $\text{kg}/\text{m}^2$ )が独立した高血糖の関連因子であった(オッズ比 1.29; 95%信頼区間 1.11-1.49;  $p=0.001$ )。なお、small for gestational age (SGA) は被験者全体では有意な危険因子ではなかったが、男性被験者において独立した高血糖の危険因子であると示された(オッズ比 33.3; 95%信頼区間 1.67-662.6;  $p=0.022$ )。

血圧や脂質代謝項目に関しては、SGA と AGA の比較において統計的に有意な差を認めなかった。ただし、有意水準には至らなかったが、総コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪は SGA にて AGA よりも高値の傾向を認め、HDL-コレステロールは SGA にて低値の傾向を認めた。

#### [考察]

若年成人期に至った極低出生体重児のうち 19%が既に高血糖を呈しており、性別 (男性) がその独立した危険因子であった。またインスリン抵抗性において性差は認められなかったが、一方でインスリン分泌能は男性において有意に低値であった。これは血糖値の性差がインスリン抵抗性ではなく、主としてインスリン分泌能の差異により生じていることを示唆している。近年、胎盤機能不全などの子宮内環境悪化に起因するとされる SGA が児の後年の耐糖能異常のリスク因子であるとの報告がしばしば見受けられる。本研究では特に男性極低出生体重児において SGA として出生することが後年の高血糖の危険因子であると示された。低出生体重児を対象とした近年の研究では男児の予後不良および後年の生育・発達障害リスクなどが報告されており、男児の vulnerability 傾向がみられた点において今回の知見と共通している。

世界的に低出生体重児の割合は増加の一途をたどっており(米国 8.3%、日本 9.7%; Health at a Glance, OECD 2007)、彼らの後年の代謝疾患の予防、早期発見を目指す体制構築は急務であるといえる。その基盤となりうる本邦における大規模前向きコホート研究の進展が望まれるが、本研究はこの分野の研究促進に寄与するものと考えられる。

#### [結論]

極低出生体重児として出生した若年成人のうち 19%が既に高血糖を呈しており、性別(男性)がその独立した危険因子であった。特に男性極低出生体重児において、SGA として出生することが後年の高血糖の危険因子であると示された。

### 論文審査の結果の要旨

近年、胎児期の栄養不良が後年の代謝疾患の素因を形成するという仮説が提唱され、2 型糖尿

病(DM)や心血管疾患との関連性が疫学的に示唆されている。新生児医療の発達により、1500 g未満の極低出生体重児として出生し成人に至る児が増えつつあるが、彼らの成人期の代謝状態についての知見は少ない。本研究において極低出生体重児の若年成人期における耐糖能を評価した。1980年から1990年までの間、極低出生体重児として聖隷浜松病院にて治療を受け、本研究への参加に同意した111例(男性42例、女性69例; 平均在胎 $29.7\pm 3.1$ 週; 平均出生体重 $1152\pm 235$ g; 評価時平均年齢 $24.8\pm 3.0$ 歳)を対象にブドウ糖負荷試験(OGTT)、血糖・インスリン値の経時的変化、インスリン抵抗性、インスリン分泌能を評価し、DM、Impaired glucose tolerance(IGT)、Impaired fasting glycaemia(IFG)及びこれらと診断されないOGTT1時間後の血糖高値例を高血糖群とし、その危険因子を検索した。19%にあたる21例(2型DM 1例; IGT 6例; IFG 1例; OGTT1時間後血糖高値 13例)が高血糖群であった。多重ロジスティック回帰分析では、性別(男性)が独立した高血糖の危険因子であった( $p=0.036$ )。OGTT反復測定分散分析では、男性にて血糖値は高く( $p<0.001$ )、インスリン値は低値であった( $p=0.005$ )。インスリン抵抗性は性差がみられなかったが、インスリン分泌能は男性にて有意に低値であった。性別(男性)以外では評価時のbody mass indexが独立した高血糖の関連因子であった( $p=0.001$ )。胎盤機能不全などによって生じるsmall for gestational age(SGA)は、被験者全体では危険因子でなかったが、男性にて独立した高血糖の危険因子であった ( $p=0.022$ )。

日本において初めて、極低出生体重児の若年成人期における耐糖能の評価を行い、高血糖の危険因子を見出した本研究を審査委員会は高く評価した。

審査委員会では研究方法論および実験結果の解釈を中心に詳細な質疑がなされ、申請者は妥当な回答をした。以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 岩下 寿秀  
副査 緒方 勤 副査 金山 尚裕