

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590787

研究課題名(和文)生活習慣病の根源を疫学的に探究する 出生時体重と成人期生活習慣の複合影響 -

研究課題名(英文)Epidemiologic study on the origin of lifestyle-related disease: the combined effect of intrauterine environment and lifestyle after birth.

研究代表者

玉腰 浩司 (TAMAKOSHI, Koji)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30262900

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：胎内での発育環境に出生後の生活習慣が相まっていかに生活習慣病の発症に影響するのかについて、疫学的に明らかにした。胎内環境の指標として出生時体重と用い、出生後の喫煙歴と合わせてその後の糖尿病発症との関連を検討したところ、出生時体重が2500g未満の者は喫煙の有無に拘わらず糖尿病の発症リスクが有意に高かった。出生時体重がいずれの群であっても喫煙歴の有るものは糖尿病の発症リスクが高く、特に3500g以上の出生時体重で喫煙歴がある者は出生時体重が2500g未満の者と同様の高い糖尿病リスクを示した。

研究成果の概要(英文)：We conducted the epidemiologic study to elucidate the combined effect of intrauterine environment and lifestyle after birth on the development of lifestyle-related disease. Birth weight was used as an index of intrauterine environment. In this study, the combined effect of birth weight and smoking behavior on the development of type 2 diabetes was examined. The subjects born with less than 2500g had a significant high risk of type 2 diabetes independent of smoking behavior after birth. The subjects with smoking history had a higher risk of type 2 diabetes than those with no smoking history in each birth weight group. Interestingly the subjects who were born with 3500g and over and had smoking history presented a similar high risk of type 2 diabetes to those born with less than 2500g.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：生活習慣病 糖尿病 出生時体重 喫煙

1. 研究開始当初の背景

近年、成人病胎児期起源発症説に端を発し、「発達期の環境の変化に対応した不可逆的な反応が生じると、発達が完了した時期の環境と合えば健康な生活ができ、そうでなければ成人期の様々な疾患の源になる」という考え (Developmental Origins of Health and Disease : DOHaD) が提唱されている。出生時の発育状態と成人後の生活習慣病及び冠動脈疾患発症との関連については、1980年代後半英国の Barker らによって報告されて以来、その仮説は 'the Barker hypothesis' と名付けられ、多くの疫学研究によって検証されている。特に、血圧との関連が最も多く報告され、Law と Shiell は 1980 年から 1996 年 3 月までに報告された出生時体重とその後の血圧 (対象者は 0 歳から 71 歳) との関連に関する 32 論文を、Medline で検索しレビューしている (文献)。約半数が成人期の血圧との関連を検討しており、重回帰分析を用いて出生時体重が 1kg 小さいと収縮期血圧が 2~3 mmHg 高かったと報告している。その他、糖尿病、Syndrome X、血清 CRP 値との関連が報告されている。しかしながら、これらの報告は欧米、特に英国からのものが多く、我が国では橋本らによる 3 歳時の血圧との関連 (文献)、三浦 (文献) らの 20 歳時の血圧との関連の 2 報告のみであった。そこで、我々は、先の科学研究費により、出生時体重と成人期の高血圧との関連を検討し、両者の間の負の関連を証明するとともに出生時体重が 1kg 小さいと収縮期血圧が 1.46mmHg 高いことを見出した。さらに、出生時体重と高血圧の負の関連が非肥満者において顕著であることを国内外で初めて明らかにした (文献)。この結果は、欧米人に比して体格の小さな日本人では、より胎内環境が重要であることを示唆しており、肥満を伴わない高血圧者が多い我が国の現状から、その病態の解明に資するものである。しかしながら、胎内での発育環境に出生後の生活習慣が相まっていかに生活習慣病の発症に影響するのかに関しては、十分な疫学研究による知見はない。公衆衛生学、健康科学の分野においても、少子化は高齢化とともに生活環境に大きな影響を及ぼしており、関心の高い話題であるが、同時に我々は少子化とともに進行している出生体重の減少、低出生体重児の増加についても注目せねばならない。現在の出生時体重は平成 21 年、男 3,040g、女 2,960g であり、これは戦後である昭和 26 年、男 3,140g、女 3,060g より少ない。そして、現在低出生体重児の割合も 10% に上っている。このような急激な変化は我が国特有の現象である。それ故に健康科学の視点から、このような現象が将来の疾病構造に及ぼす変化を明らかにすることは、公衆衛生学上、重要な課題である。さらに、得られた知見から、胎内でのアプローチも含め早期に予防対策を講じるこ

とは、今に生きる我々特に公衆衛生に関わる者の責務である。

2. 研究の目的

生活習慣病の一次予防対策を考える際、どの時期まで遡る必要があるか。従来の生活習慣病に関する多くの疫学研究では、発症にかかわる生活環境や生活習慣を出生以後のものとして認識してきた。一方、諸臓器の形成、発達の初期過程においては、子宮内での環境が重要な規定因子であり、胎内で受けた影響が小児期には顕著でなくても、その後の生活習慣と相まって青年期、成人期の生活習慣病発症へと繋がると考えても不自然ではない。我々は、胎内環境の指標として出生時体重と用い、出生後の生活習慣のうち喫煙に着目して、糖尿病発症への影響を明らかにすることを研究目的とした。

3. 研究の方法

(1) 我々は 1997 年より勤労者を対象として生活習慣病予防を目的としたコホート研究を行っている。1997 年度に行ったアンケート調査は、飲酒、喫煙等の基本的な生活習慣が含まれ、さらに健診成績 (身長、体重、腹囲、血圧、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、総コレステロール値、トリグリセリド値、HDL コレステロール値、血糖値、尿酸値、GOT 値、GPT 値、GTP 値、視力、聴力) がデータベース化されている。平成 2002 年度、平成 2007 年度に行ったアンケート調査項目は、飲酒、喫煙等の基本的な生活習慣に加えて、出生時体重、青年期からの体重、栄養素の算出が可能な簡易型自記式食事歴法質問票、運動強度の算出が可能な質問票、職業性ストレス簡易型調査票が含まれている。また、健診成績は、1997 年度と同様であった。2002 年度の調査時には、同意者 (男性約 1500 名、女性約 600 名) から血清を採取しており、すでに生活習慣病に関連するホルモン (レプチン、アディポネクチン、コルチゾール、エストロゲン) やサイトカイン (TNF- α 、IL-6) は測定済みであり、データベース化されている。加えて、研究参加者からは毎年の健診成績も提供されているとともに、以後の生活習慣病発症調査 (病歴調査) も行い、糖尿病や高血圧等の発症が把握されている。

(2) 本研究を進める際、結果に影響を与える要因として自己申告による出生体重の妥当性が挙げられる。アンケートでは以下のよう

な質問によって自己申告値を得た。「出生時の体重についてお尋ねします。次のうち当てはまる答えの数字を で囲んでください。」1. 2500 グラム未満、2. 2500 グラム以上 ~ 2800 グラム未満、3. 2800 グラム以上 ~ 3000 グラム未満、4. 3000 グラム以上 ~ 3200 グラム未満、5. 3200 グラム以上 ~ 3500 グラム未満、6. 3500 グラム以上 ~ 4000 グラム未満、7. 4000 グラム以上、8. わからない

欧米では妥当であるとする報告(文献)があるが我が国での報告はない。我々は選択肢に「わからない」というカテゴリーを入れることにより、曖昧な人を除外する、即ち、自らの出生体重を確かに認識している人が1-7を選択するような質問形式にした。我が国における母子健康手帳の存在は自己申告による出生体重の信頼性を高めることに寄与すると考えられるが、推測でしかない。そこで、我々は、平成14年度と平成19年度の2度、出生時体重を回答した者を対象に、我が国における成人の自己申告による出生時体重の再現性について検討した。

(3) 2011年に完成した糖尿病発症データベースを用いて、出生時体重及び喫煙歴と糖尿病発症との関連を検討した。このデータベースは2002年(ベースライン調査)、2004年、2007年、2011年に行った病歴調査の結果と2002年以降の健診における血糖値をもとに作成したものである。出生時体重と糖尿病との関連を検討する際には、観察期間は、糖尿病発症者は4度の病歴調査において聴取した糖尿病の発症年齢と2002年以降の健診において血糖値が126g/dl以上に初めて達した年齢のうち最も早いものとし、糖尿病未発症者は最終生存確認日の年齢とした。喫煙と糖尿病との関連を検討する際には、観察期間は、糖尿病発症者は2002年の登録時から4度の病歴調査において聴取した糖尿病の発症年齢と2002年以降の健診において血糖値が126g/dl以上に初めて達した日までとし、糖尿病未発症者は2002年の登録時から最終生存確認日までの期間とした。解析方法は、コックスの比例ハザードモデルを使い、ハザード比を算出した。

4. 研究成果

(1) 2002年と2007年に調査した出生時体重の一致度

解析対象者は1368名(平均年齢±標準偏差: 48.6±5.7歳)(男性1029名: 48.9±5.8、女性339名: 47.6±5.6) 両年とも2500g未満、2500-2800g未満、2800-3000g未満、3000-3200g未満、3200-3500g未満、3500-4000g未満、4000g以上の7カテゴリーを用いて調査を行っており、カッパ係数(k)を算出して評価した。対象者全体では、kは0.505であった。男女別では、男性0.470、女性0.607と女性の方が一致度が高かった。年代別では、40-45歳未満0.578、45-49歳未満0.524、50-55歳未満0.437、55-60歳未満0.424と年代が上がるほど一致度は低くなった。次に、7群を2500g未満、2500-3000g未満、3000-3500g未満、3500g以上の4群に統合して同様な検討を行った。対象者全体では、kは0.629であった。男女別では、男性0.593、女性0.739と同様に女性の方が一致度が高かった。年代別では、40-45歳未満0.651、45-49歳未満0.685、50-55歳未満0.601、55-60歳

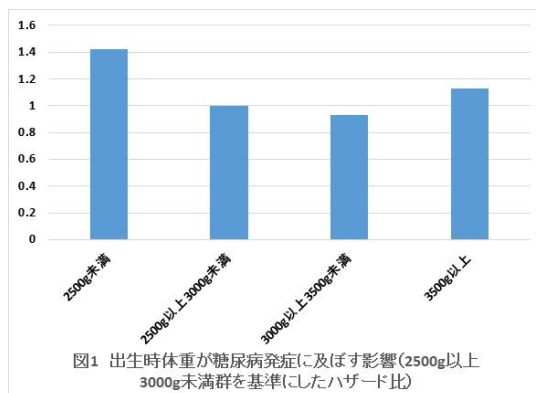
未満0.539と50歳代以降で一致度は低くなかった。kが0.61~0.80の間であれば実質的に一致しているとみなされることから、我々の行った調査では、出生時体重を上記の4群に基づいて検討していくのが妥当と考えられた。

(2) 出生時体重及び喫煙歴と糖尿病発症との関連

解析対象者は3265名(男性2437名、女性828名)、平均年齢±標準偏差は46.4±7.1歳(男性46.8±7.1歳、女性45.3±6.8歳)であった。

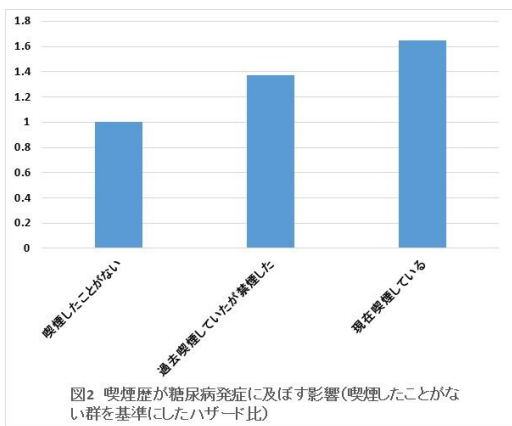
出生時体重と糖尿病発症との関連

出生時体重により2500g未満、2500g以上3000g未満、3000g以上3500g未満、3500g以上の4群に分けると各々222名、1505名、1256名、282名であった。各群の生まれてからの糖尿病発症率(糖尿病発症数/観察期間人年)は38/11858(0.003205/年)、204/82700(0.002467/年)、134/66528(0.002014/年)、35/14792(0.002366/年)であった。性で調整したハザード比(95%信頼区間)は、同順に1.42(1.00-2.01)($p=0.048$)、1.00(基準)、0.93(0.75-1.16)、1.13(0.79-1.62)であり、出生時体重が2500g以上3000g未満の群の人に比して2500g未満の群の人は1.40倍糖尿病になりやすい傾向が見られた。



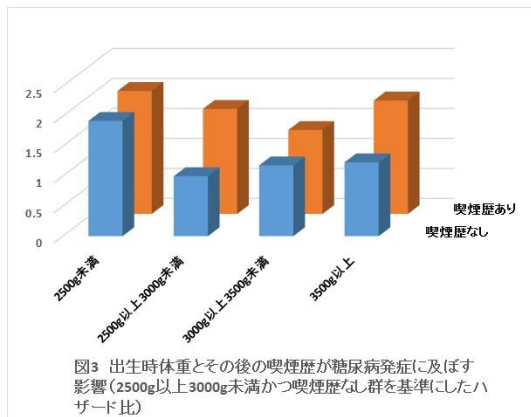
喫煙歴と糖尿病発症との関連

出生後の喫煙状況により喫煙したことがない、過去喫煙していたが禁煙した、現在喫煙しているの3群に分けると各々1654名、673名、938名であった。各群のコホート登録時から糖尿病発症率(糖尿病発症数/観察期間人年)は146/13272(0.011/年)、104/5229(0.01989/年)、161/7398(0.02176/年)であった。性と年齢で調整したハザード比(95%信頼区間)は、同順に1.00(基準)、1.37(1.04-1.80)($p<0.001$)、1.65(1.29-2.11)($p=0.025$)であり、喫煙したことがない群の人に比して過去喫煙していたが禁煙した群の人は1.37倍、現在喫煙している群の人は1.65倍有意に糖尿病を発症しやすかった。



出生時体重及び喫煙歴と糖尿病発症との関連

出生後の喫煙状況を喫煙歴なしと喫煙歴ありの2群として、出生時体重4群と組み合わせ、2500g未滿かつ喫煙歴なし、2500g未滿かつ喫煙歴あり、2500g以上3000g未滿かつ喫煙歴なし、2500g以上3000g未滿かつ喫煙歴あり、3000g以上3500g未滿かつ喫煙歴なし、3000g以上3500g未滿かつ喫煙歴あり、3500g以上かつ喫煙歴なし、3500g以上かつ喫煙歴ありの8群を作成すると、各群の人数は順に124名、98名、776名、729名、605名、651名、149名、133名であった。各群の生まれてからの糖尿病発症率(糖尿病発症数/観察期間人年)は18/6503(0.019/年)、20/5354(0.018/年)、67/42087(0.018/年)、137/40613(0.018/年)、49/31389(0.019/年)、85/35139(0.019/年)、12/7662(0.019/年)、23/7130(0.019/年)であった。性で調整したハザード比(95%信頼区間)は、同順に1.92(1.14-3.23)($p=0.014$)、2.05(1.28-3.43)($p=0.006$)、1.00(基準)、1.75(1.28-2.39)($p=0.001$)、1.19(0.82-1.72)、1.40(0.99-1.97)($p=0.51$)、1.23(0.66-2.27)、1.89(1.16-3.09)($p=0.010$)であった。出生時体重が2500g未滿の者は喫煙の有無に拘わらず糖尿病の発症リスクが有意に高かった。出生時体重がいずれの群であっても喫煙歴の有るものは糖尿病の発症リスクが高く、特に3500g以上の出生時体重で喫煙歴がある者は高い糖尿病リスクを示した。



(5)本研究は、2002年の登録時に糖尿病を発症していない人を対象にしているが、その後の糖尿病発症を把握することにより、出生時から発症年を観察期間として真の意味での出生時体重と将来の糖尿病発症リスクを検討したものである。国内外にも本研究のようにコホート的な解析をしたものはない。さらに、本研究では、喫煙歴を考慮することにより、将来の糖尿病発症には出生時体重が2500g未滿であることが高いリスクとなることとともに、出生時体重が3500g以上で喫煙することも高いリスクとなることが明らかになった。糖尿病の発症には胎内での環境が深くかかわっていることが示されたが、同時にその後の生活習慣も考慮することにより、さらに有効な糖尿病の対策の確立に繋がる可能性が示唆された。

<引用文献>

- 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* 14:935-941, 1996.
- Hashimoto N, Kawasaki T, Kikuchi T, Takahashi H, Uchiyama M. The relationship between the intrauterine environment and blood pressure in 3-year-old Japanese children. *Acta Paediatr* 85:132-138, 1996.
- Miura K, Nakagawa H, Tabata M, Morikawa Y, Nishijo M, Kagamimori S. Birth weight, childhood growth, and cardiovascular disease risk factors in Japanese aged 20 years. *Am J Epidemiol* 2001;153:783-789.
- Tamakoshi K, Yatsuya H, Wada K, Matsushita K, Otsuka R, Yang PO, Sugiura K, Hotta Y, Mitsuhashi H, Kondo T, Toyoshima H. Birth weight and adult hypertension: cross-sectional study in a Japanese workplace population. *Circ J* 2006;70:262-7.
- Troy LM, Michels KB, Hunter DJ, Spiegelman D, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Self-reported birthweight and history of having been breastfed among younger women: an assessment of validity. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 122-127.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

- Hilawe EH, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Wang C, Chiang C, Toyoshima H, Tamakoshi K, Zhang Y, Kawazoe N, Aoyama A. Smoking and diabetes: is the association mediated by adiponectin, leptin, or C-reactive protein? *J*

Epidemiol. 査読有 25 巻 2015
99-109.

doi: 10.2188/jea.JE20140055

Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Uemura
M, Li Y, Wada K, Yamashita K, Kawaguchi
L, Toyoshima H, Aoyama A. Positive
association between high-sensitivity
C-reactive protein and incidence of
type 2 diabetes mellitus in Japanese
workers: 6-year follow-up. Diabetes
Metab Res Rev. 査読有 29 巻 2013
398-405.

doi: 10.1002/dmrr.2406.

〔学会発表〕(計6件)

上村 真由, 八谷 寛, 李 媛英, 王 超辰,
江 啓発, 大塚 礼, 佐々木 敏, 豊嶋 英
明, 玉腰 浩司, 青山 温子、朝食の摂
取頻度と9年間の2型糖尿病発症との関
連、第49回日本循環器病予防学会・日本
循環器管理研究協議会総会、2013年6月
14日～2013年6月15日、金沢市文化ホ
ール(石川県・金沢市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

玉腰 浩司 (TAMAKOSHI Koji)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30232900

(2)連携研究者

八谷 寛 (YATSUYA Hiroshi)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号：30324437