

低出生体重が臓器形成に与える影響の検討

日本赤十字社和歌山医療センター 糖尿病・内分泌内科部

朝井 勇晶, 稲葉 秀文, 廣島 知直, 伊藤 沙耶, 海道 陽介, 井上 元

索引用語：出生体重, 心血管疾患, 動脈硬化

要 旨

- 【背景】低出生体重が心血管疾患や糖尿病をはじめとする種々の疾患の成人期発症に影響を与えることはすでに報告がある。低出生体重により各種臓器の形成が低下することがその原因であると推測されているが、詳細は明らかでなく研究の余地があると考えた。
- 【方法】低出生体重により心血管系が小さくなるという仮説を元に、出生体重と一回拍出量、大動脈径の相関を調べた。一回拍出量は心エコーで測定し、大動脈径については、CT上で大腿動脈合流部直上の直径を測定した。
- 【結果】一回拍出量と大動脈径はいずれも出生体重と有意な相関を示し、低出生体重例では心血管系のサイズが小さくなる可能性が考えられた。
- 【結論】低出生体重例では糖尿病の発症リスクが高まるなどの報告もあるが、そのメカニズムとして各種臓器が体格に比して相対的に小さくなることで機能低下を来たすことが原因と考えられた。

研究背景

低出生体重例では成人期の糖尿病の発症リスクが高いという報告¹⁾²⁾やCKDの発症リスクが高いという報告²⁾があり、心血管疾患についても低出生体重例では発症リスクが高いという報告³⁾がなされている。このように出生体重は種々の疾患の成人期発症と関連があると考えられている。出生体重と高齢期の除脂肪体重には有意な相関があるものの脂肪重量とは有意な相関がみられないという報告⁴⁾もあり、低出生体

重例による種々の疾患の発症リスクが高くなる原因としては相対的な各種臓器の低形成を来たすことが背景にあると考えられている。しかし出生体重が各種臓器の形成に与える影響については完全には明らかになっていない部分も大きく、本研究では出生体重と心血管系臓器の形成の関連について調べた。

研究方法

当科外来受診歴のある患者の中で、出生時体重が明らかになっている256例(年齢50.97±14.58, 男:女=144:112, 糖尿病患者237人)について、出生体重と心臓や大動脈のサイズとの関連を調べた。心臓のサイズの指標としては心エコーで計測された左室拡張末期径(Left Ventricular end-Diastolic Diameter, LVDd)と一回拍出量(Stroke Volume, SV)を用い、

(令和4年11月29日受付)(令和5年1月27日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
糖尿病・内分泌内科部

朝井 勇晶

大動脈径の測定については CT 上で大腿動脈合流部直上の直径を測定したものをを用いた。出生体重と左室拡張末期径，出生体重と一回拍出量，出生体重と大動脈径のそれぞれの相関は回帰分析にて行った。また，出生体重ごとの虚血性心疾患の発症の割合や，出生体重ごとの隣尾部の形成不良発生の割合，出生体重ごとの大動脈石灰化発症の割合の比較には，いずれも Student の t 検定を用いた。

結果

出生体重と左室拡張末期径の相関（図 1）

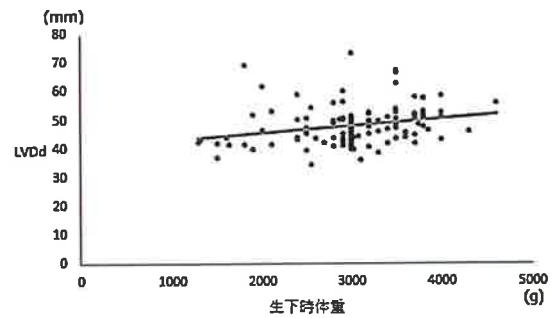
出生体重と左室拡張末期径の間には統計学的に有意な相関が認められ（F 値 = 7.0768， $p = 0.009$ ， $r = 0.2228$ ），出生体重が成人期の心臓のサイズに影響を及ぼす可能性が示唆された。

出生体重と一回拍出量の相関（図 2）

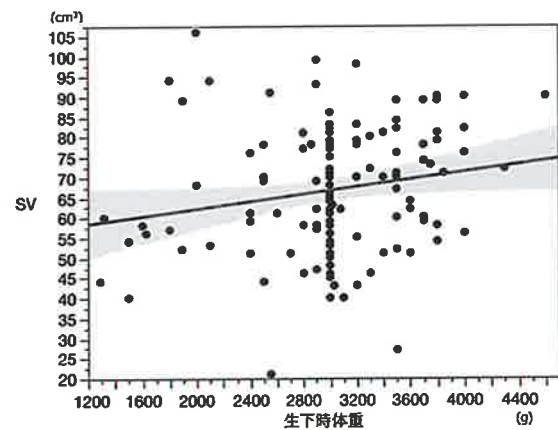
出生体重と一回拍出量の間には統計学的に有意な相関が認められ（F 値 = 4.1241， $p = 0.0445$ ， $r = 0.1816$ ），出生体重が成人期の心臓のサイズ，ひいては心拍出機能に影響を及ぼす可能性が示唆された。

出生体重と大動脈径の相関（図 3）

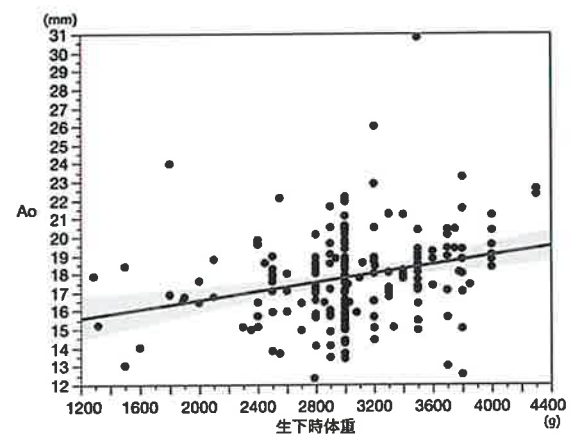
出生体重と大動脈径の間にも統計学的に有意な相関が認められ（F 値 = 14.8709， $p = 0.0002$ ， $r = 0.2491$ ），この結果も同様に出生体重が大血管系のサイズに影響を及ぼしていることを示唆していると考えられた。年齢と大動脈径の間にも有意な正相関が認められたが，年齢補正しても有意な相関が認められた（data not shown）。



【図 1】出生体重と左室拡張末期径（LVDd）の相関
出生体重と心エコーにおける左室拡張末期径の間には統計学的に有意な正の相関がみられた（F 値 = 7.0768， $p < 0.05$ ， $r = 0.2228$ ）。



【図 2】出生体重と一回拍出量（SV）の相関
出生体重と心エコーにおける一回拍出量の間には統計学的に有意な正の相関がみられた（F 値 = 4.1241， $p < 0.05$ ， $r = 0.1816$ ）。



【図 3】出生体重と大動脈径（Ao）の相関
出生体重と単純 CT における大動脈径の間には統計学的に有意な正の相関がみられた（F 値 = 14.8709， $p < 0.05$ ， $r = 0.2491$ ）。

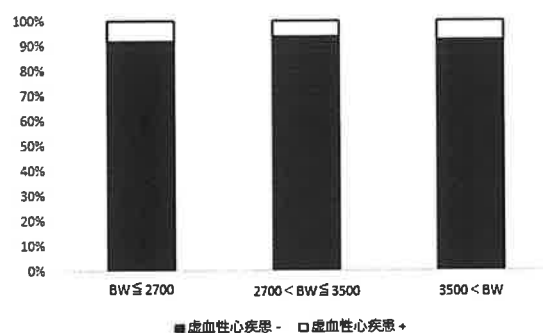
考 察

本研究により出生体重が各種臓器形成に影響を及ぼす可能性が示唆され、本研究の症例では既報²⁾にあるように、虚血性心疾患の発症の割合が有意ではないが低出生体重例でより多く見られる傾向も認められた(図4)。本研究のデータは糖尿病の症例が90%以上を占め出生体重と発症の関連は明らかではなかったが、このことから、心血管系臓器の形成に与える影響等については既報にあるものと大きな相違はなく一定の信頼性が保たれていると考えられる。

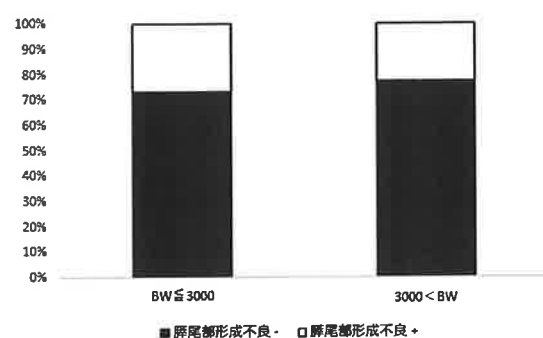
また、腓尾部の形成不良の割合も出生体重と有意ではないが関連がみられた(図5)。低出生体重例では糖尿病の発症リスクが高くなる¹⁾²⁾という報告もあり、その背景にはこの腓臓の低形成が関与している可能性が考えられた。糖尿病の発症には不適切な生活習慣や肥満によるインスリン抵抗性の増大などが関連していることは広く知られている³⁾が、低出生体重例では体重増加などの影響をより強く受ける可能性が考えられる。

その他、本研究では単純CTでの大腿動脈石灰化といった動脈硬化性の変化が、出生体重低値の例ではより高頻度で認められる傾向を有意ではないが認めた(図6)。このことから、糖尿病や高血圧、脂質異常症といった成人期発症の疾患による各種合併症についても低出生体重がリスクとなりうる可能性が示されている。

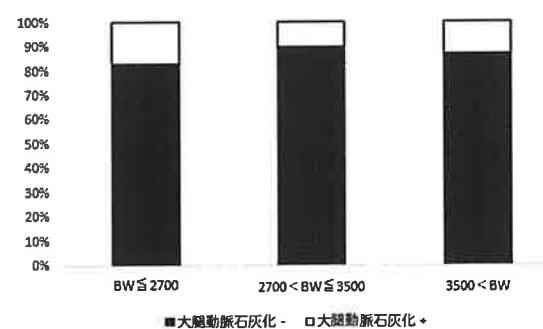
このように、低出生体重例は糖尿病や心血管疾患をはじめとする種々の疾患の成人期発症のリスクのみならず、その増悪や合併症にも影響を与える可能性が考えられた。そのため、低出生体重例は糖尿病などの各種疾患の高リスク群であると認識して、より緊密な生活指導などを行っていく必要性があると考えられる。また「小さく生んで大きく育てよ」という風潮も散見されるが、前記結果を鑑みればこれは厳に慎むべきと考える。



【図4】出生体重と虚血性心疾患の発症の割合の関係
統計学的に有意な差ではないが、低出生体重例ではより虚血性心疾患の発症割合が高い傾向を認めた(8.1% vs 6.0% vs 7.3%, $p > 0.05$)。



【図5】出生体重と腓尾部形成不良の関係
統計学的に有意な差はないが出生体重 ≤ 3,000g の群ではより腓尾部の形成不良の割合が高い傾向を認めた(27.0% vs 22.5%, $p > 0.05$)。



【図6】出生体重と大腿動脈石灰化症例の割合の関係
統計学的に有意な差はないが、低出生体重例ではより大腿動脈石灰化の割合が高い傾向を認めた(17.1% vs 10.4% vs 13.3%, $p > 0.05$)。

参考文献

- 1) Christian Paulina, Louise A. Donnelly, Ewan R. Pearson. The impact of birthweight on subsequent phenotype type 2 diabetes in later life. Diabetic Medicine Volume 39, Issue 7 July 2022 e12792
- 2) Tivadar Tulassay, Barna Vásárhelyi. Birth weight and renal function. Current Opinion in Nephrology and Hypertension : May 2002-Volume 11-Issue 3-p347-352
- 3) Issa Salmi, Suad Hannwai. Birthweight predicts adult cardiovascular disorders : Population based cross sectional survey. Clin Cardiol. 2020 Oct ; 43(10) : 1133-1141
- 4) Carolien H.D. Fall. Early Life of Health and Disease pp8-28
- 5) 日本糖尿病学会 編・著「改定第8版 糖尿病専門医研修ガイドブック」

Key words ; birth weight, cardiovascular diseases, atherosclerosis

Investigation of the relationship between low birth weight and organ formation

Yuki Asai, Hidefumi Inaba, Tomonao Hirobata, Saya Ito, Yosuke Kaido,
Gen Inoue

Department of Diabetes and Endocrinology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

Abstract

Background

It's reported that low birth weight affects the onset of some kind of diseases (e.g. cardiovascular diseases, diabetes, etc.) in adult. Such effect is said to be caused by relative organ hypoplasia due to low birth weight, but the detail remain unclear.

Methods

We hypothesized that low birth weight leads to the development of a relatively smaller cardiovascular system. We examined the correlation between birth weight and stroke volume, diameter of aorta. Stroke volume is measured with ultrasound. Diameter of aorta is measured just above the confluence point of common iliac artery with CT.

Results

Both stroke volume and diameter of the aorta showed significant correlation between birth weight. It suggests that low birth weight has a relationship to hypoplasia of each organ.

Conclusion

Low birth weight may occur relative organ hypoplasia, and it might be the reason of the higher risk of adult onset of cardiovascular diseases, diabetes, etc.