

図 7. 妊娠高血圧症候群の病型分類と 30 年後の高血圧有病リスク

D. 考察

本研究では、妊娠期間中の血圧変動などの、より詳細な解析方法を検討するとともに、女性における妊娠中のイベントとその後の生活習慣病との関連を、母子健康手帳と生活習慣病家族歴から明らかにすることを目的とした。

妊娠前の BMI は、妊娠期間中の血圧レベルに、妊娠初期のインスリン抵抗性は、妊娠期間中の血圧レベルと妊娠中期の血圧低下に影響を及ぼしていることが明らかとなった。たとえ、血圧レベルが同程度であってもインスリン抵抗性の存在により、妊娠中期の血圧低下が見込まれないばかりでなく、むしろ上昇する可能性も考えられた。

このような結果から、妊娠期間中の血圧レベルを捉えるにはただ単純に血圧レベルの平均値を用いるだけではなく、その他の交絡要因の関与も考慮に入れた、詳細な検討を行う必要があることが示唆された。

妊婦の母親の妊娠時の情報と、現在の生活習慣病リスクを検討した結果、妊娠期間中の血圧レベルが高いほど、また、尿蛋白が陽性である場合にその後の生活習慣病有病リスクが有意に高値となっていた。現時点ではただ単純に妊娠期間中の情報を平均化するか、尿蛋白の出現が 1 回以上生じた場合をまとめて解析している。先述の研究結果から、妊娠期間中の血圧に時期特异性があるかどうか、また、他の交絡要因との相互作用があるかどうか、今後詳細に検討する必要があることが示唆された。

E. 結論

妊娠期間中の血圧レベルが高いほど、また、妊娠期間中に一度でも尿蛋白が陽性になった場合に、30 年後の生活習慣病有病リスクが高くなっていた。今後、妊娠期間中の血圧推移や尿蛋白出現時期など、どのような要因がその後の生活習慣病リスクとなるか、詳細に検討する必要があることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Metoki H, et al. Detection of mid-pregnancy fall in blood pressure by out-of-office monitoring. *Hypertension*. 2009;53(2):e12-3.
2. Watanabe Y, et al. Accumulation of common polymorphisms is associated with development of hypertension: a 12-year follow-up from the Ohasama study. *Hypertens Res*. 2010; 33: 129-34.
3. Watanabe Y, et al. Parental longevity and offspring's home blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2010; 28: 272-7.

2. 学会発表

1. Nishimura M, et al. Serial change in self-measured blood pressure in normal pregnancy and postpartum period: the BOSHI study. 19th European Meeting on Hypertension (ESH), (1138), Milan, Jun. 2009 (口頭)
2. Metoki H, et al. Heart rate, double product and shock index in pregnant women: the BOSHI study. 19th European Meeting on Hypertension, (1131), Milan, Jun. 2009 (示説)
3. Imai Y. Self measurement of blood pressure at home during pregnancy and postpartum period, 3rd SGI summit, Sendai, Nov, 2009(口頭)
4. Sato Y, et al. Home Blood Pressure Values during Normal Pregnancy in Relation to Pre-pregnancy Body Mass Index: the BOSHI study (P-22)
5. Kawaguchi M, et al. Home BP Values in Relation to Insulin Resistance during Normotensive Pregnancy: the BOSHI Study (P-23)
6. Metoki H, et al. Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation:

the BOSHI study (P-49), Sendai, Nov. 2009 (示説)

7. Metoki H, et al. Self-measured blood pressure changes during pregnancy and postpartum period: the BOSHI study (P-50), Sendai, Nov. 2009 (示説)
8. 目時弘仁、講演、第11回時間循環血圧研究会、東京、2009年7月(口頭)
9. 目時弘仁、シンポジウム、妊娠高血圧症候群の診断をめぐるピットフォール、「高血圧診断の問題点」、第30回日本妊娠高血圧学会、岡山、2009年8月(口頭)
10. 川口麻衣子ら、正常血圧妊婦のインスリン抵抗性と家庭血圧推移:BOSHI研究、第32回日本高血圧学会、大津、2009年10月(示説)
11. 目時弘仁ら、妊娠期間中の家庭血圧測定から得られる血行動態データと季節要因の検討:BOSHI研究、第32回日本高血圧学会、大津、2009年10月(示説)
12. 佐藤友里恵ら、正常妊婦における妊娠前肥満度と妊娠中の家庭血圧推移:BOSHI研究、第32回日本高血圧学会、大津、2009年10月(示説)
13. 目時弘仁、講演、第17回疫学セミナー: 相関構造を考慮した疫学データ分析の理論と実践、「反復測定データの分析」、第20回日本疫学会、大宮、2010年1月(口頭)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

妊娠高血圧症候群の発症予知法の開発に関する研究

研究分担者：関沢明彦 昭和大学医学部 産婦人科学教室 准教授

研究協力者：松岡 隆 昭和大学医学部 産婦人科学教室 講師

研究要旨

妊娠高血圧症候群の発症に、妊娠初期の絨毛細胞の酸化ストレス、それによる抗血管増殖因子の産生増加が重要な役割を果たしていると考えられている。この胎盤で起こっている変化を母体血漿中 cell-free RNA や母体血細胞成分由来 RNA を用いてモニターすることで妊娠高血圧症候群の発症予知が高精度に可能なことを確認した。この研究成果を実際の発症予知に結びつけるため、今回解析した遺伝子群に、さらに数種類の遺伝子を加え、約 60 遺伝子について microarray で一度に定量できるシステムを作成し、次年度の患者検体を用いた検討に備える予定である。

A. 研究目的

妊娠高血圧症候群は、妊娠初期の絨毛細胞の母体脱落膜への侵入障害と関連している。正常妊娠では、絨毛が脱落膜のラセン動脈の血管内皮を置換することで血管抵抗が低下し、絨毛間腔に多量の母体血が流入する。しかし、絨毛細胞の侵入障害が起こると絨毛間腔の酸素分圧は十分に上昇せず、また変動も大きいいため、絨毛は低酸素負荷及び酸化ストレスを受ける。この環境で絨毛細胞は抗血管増殖因子の産生を増加し、それらが母体血中を循環し血管内皮障害の原因になると考えられる。そこで今回、このような絨毛の病態変化を母体血の細胞成分中から抽出した RNA で評価可能なことを確認するため、まず、我々は、妊娠高血圧症候群を発症した症例と妊娠週数が相応し、正常経過を呈した症例で、遺伝子発現の変化を検討した。検討した遺伝子は、血

管増殖因子関連遺伝子である VEGFA, VEGF-receptor 1 (FLT-1), Endoglin (ENG), PIGF, TGF- β 1 と酸化ストレス関連遺伝子である heme oxygenase-1 (HO-1), HO-2, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT)である。

母体血から分離した細胞成分から RNA を抽出し、逆転写した後、real-time PCR 法でそれらの遺伝子発現量を定量し、それらの定量値とその患者の臨床症状を比較した。その結果、妊娠高血圧症候群の患者血中で、測定した全ての遺伝子発現が、正常に経過している妊婦に比較し、有意な変化を示した。また、妊娠高血圧症候群の重症化に伴いそれぞれの発現量が増強し、HELLP 症候群ではさらに大きな変化を示した(1-4)。そこで、臨床症状のない妊娠 15-20 週の妊婦でこの変化が同定できるか

を検討するため、研究1を行った。つぎに、酸化ストレスが妊娠高血圧症候群の病態に重要な役割を果たしているとの仮説から、妊娠初期からの妊婦にビタミンC及びEの抗酸化剤を投与するランダム化比較試験(RCT)を行い、投与中の細胞成分RNA発現量をモニターし、その効果および効果発現のメカニズムの評価を研究2で行った。

B. 研究方法

研究1：妊娠15週から20週の臨床症状がない妊婦から末梢血を採取し(n=683)、その後妊娠高血圧症候群を発症した症例(n=62)としなかった症例で、上記の遺伝子発現量を定量し、発症予知の可能性を検討した。この研究は、インドネシア大学で倫理委員会承認の下、患者から同意を得て血液を採取した。血液は凍結保存し、日本に輸送後、昭和大学でヒトゲノム倫理委員会の承諾の下、RNA解析を行った。

研究2：インドネシア大学病院を妊娠のため受診した妊婦を対象に、妊娠10週以前の段階で末梢血を採取し、SOD活性を測定した。SOD活性が基準値より低い症例を酸化ストレスありと考え、研究対象にした。対象となった妊娠高血圧症候群のハイリスク妊婦は、妊娠週数をもとにランダム化し、プラセボ群とビタミン群(ビタミンC 1000mg/day+ビタミンE 400 単位/day)に振り分け、妊娠12週から分娩開始まで薬剤投与を継続し、両群の妊娠予後を比較した。また、薬剤投与から4週間以上経過した妊娠16週頃に採血を行い、遺伝子発現の変化を評価した。

この研究は、インドネシア大学で倫理委員会承認の下、患者から同意を得て検討を

行った。血液は凍結保存し、日本に輸送後、昭和大学でヒトゲノム倫理委員会の承諾の下、RNA発現解析を行った。

(倫理的な配慮)

本研究は、昭和大学とインドネシア大学の共同研究であり、両大学の倫理委員会の承諾の下、患者より文書による承諾を得て行っている。また、患者個人を識別できるデータは両大学間で共有されていない。

C. 研究結果

研究1：妊娠15-20週の合併症のない683人の妊婦から血液を採取し、妊娠高血圧症候群をその後発症した症例(n=62)と合併症なく正常に妊娠経過した症例のうち、統計学的に1:5マッチでランダムに選んだ310例で遺伝子発現量を定量した。

その結果、FLT1、ENG、P-selectin、PLAC1は妊娠高血圧症候群をその後発症した群で高値を示し、逆に、PIGFとHO-1は低値を示した。TGF- β 1、VEGF、SODには有意な変化は見られなかった。ROC curveを用いて妊娠高血圧症候群の発症予知の可能性について解析したところ、ENGが、次いで、FLT1が特に優れた妊娠高血圧症候群の予知マーカーであることが分かった。さらに、ENG、FLT1、PIGFと経産か否かの4因子の組み合わせで、妊娠高血圧症候群の66%が、疑陽性率10%で予知可能であることがわかった(5)。

研究2：インドネシア大学と共同で妊娠10週以前にインドネシア大学を妊娠で初診した妊婦を対象に、妊婦血清中のSOD活性を測定し、その活性が低値で酸化ストレ

スがあると推定される妊婦 324 例を対象に、同様にビタミン群とプラセボ群に分ける RCT を行った。その結果、軽症妊娠高血圧症候群の発症がビタミン群でオッズ比 0.372 と有意に低下することを証明した。また、抗酸化剤投与後 4-8 週経過した時点で測定した母体血液中細胞成分由来 mRNA 発現の検討で、HO-1 及び SOD 発現は上昇し、抗血管増殖因子の ENG 発現は低下していた (論文投稿中)。

E. 結論

母体血漿中 cell-free RNA (6) や母体血細胞成分中 RNA を評価することで、いままで "Black Box" であった胎盤の機能的な変化が real-time にモニターできることが確認された。この方法により、妊娠高血圧症候群の発症予知のみではなく、その他の妊娠合併症の予知も可能と考えられる。さらに、妊娠高血圧症候群やその他の妊娠合併症の病態形成メカニズムの研究にも応用できると考えられる。この方法を用い、胎盤の機能解析の研究が進歩することで、妊娠中の各種合併症の病態が解明され、その結果を基に新しい治療法や予防法の開発が期待される。

次に、妊娠高血圧症候群の発症予防の研究については、酸化ストレスのある妊娠高血圧症候群のハイリスク妊娠において、抗酸化剤が胎盤局所の酸化ストレスを軽減し、その状態が ENG の産生を増加させない方向で働いたことを確認した。

このことは、妊娠高血圧症候群のハイリスク妊娠において抗酸化剤が胎盤局所の酸化ストレスを軽減し、その状態が ENG の産生に抑制的に働いたことを示している。

さらに、この結果は妊娠高血圧症候群の病態に酸化ストレスが強く関与し、そのストレスが ENG 産生増加に関与し、それが血管内皮障害の発症につながっていることを直接証明する画期的なものであり、今後、妊娠高血圧症候群の発症予防に道を拓くものと考えられる。

(来年度の課題)

上記研究 1 は、インドネシア大学との共同研究で、妊娠高血圧症候群の発症率の高いインドネシアでの結果である。平成 20 年度以降、日本人の妊娠初期から中期の血液をサンプリングしており (cell-free RNA と cellular RNA)、日本人のサンプルでも同様の結果が導き出せるかを検討していきたい。

さらに、現在は遺伝子発現の定量に real-time PCR 法を用いているが、多くの遺伝子の発現を定量するために、時間とコストがかかるため、その予知法としての臨床応用に限界がある。そこで、50 種類程度の遺伝子発現量を同時に定量する microarray system を構築し、その定量値から妊娠高血圧症候群の発症のリスク値を実際に算出できるモデルシステムの開発を行いたいと考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, et al. Cellular mRNA expressions of anti-oxidant factors in the blood of preeclamptic women. Prenat Diagn 2009;29:691-699.

2. Purwosunu Y, Sekizawa A, Yoshimura

- S, Farina A, Wibowo N, Nakamura M, et al. Expression of Angiogenesis-Related Genes in the Cellular Component of the Blood of Preeclamptic Women. *Reprod Sci* 2009;16:857-64.
3. Sekizawa A, Purwosunu Y, Yoshimura S, Nakamura M, Shimizu H, Okai T, et al. PP13 mRNA expression in trophoblasts from preeclamptic placentas. *Reprod Sci* 2009;16(4):408-13.
 4. Shimizu H, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nakamura M, Farina A, Rizzo N, et al. PP13 mRNA expression in the cellular component of maternal blood as a marker for preeclampsia. *Prenat Diagn* 2009;29:1231-1236.
 5. Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Shimizu H, Nakamura H, Wibowo N, et al. Prediction of preeclampsia by an analysis of placenta-derived cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15-20 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 2010;in press.
 6. Purwosunu Y, Sekizawa A, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, Nakamura M, et al. Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free messenger RNA in maternal plasma. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:386.e1-386.e7.
1. 6th International Conference on Circulating Nucleic Acids in Plasma and Serum (CNAPS-VI) Hong Kong Nov 9-11, 2009
Prediction of preeclampsia by analysis of placenta-derived cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15-20 weeks of gestation
Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Okai T
 2. 3rd SGI International Summit 2009: Preeclampsia
Nov 12, 2009 Sendai, Japan
Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free mRNA in maternal plasma
Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Saito H, Okai T
 3. 3rd SGI International Summit 2009: Preeclampsia
Nov 14, 2009 Sendai, Japan
Antioxidant supplementation for prevention of preeclampsia in low-antioxidant status of pregnant women
Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Wibowo N, Okai T
 4. 59th Meeting of American Society of Human Genetics
Oct 22, 2009 Honolulu, Hawaii
Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free mRNA in maternal plasma
Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Saito H, Okai T
- H. 知的財産権の出願・登録状況
予定なし

2. 学会発表

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

出生コホートをを用いた前向き研究-健常5歳児の成長・代謝指標に関する研究

研究分担者 堀川玲子 国立成育医療センター内分泌代謝科 医長

研究要旨

成人期のメタボリック症候群の起源が胎児期にあり、胎生環境と生後の栄養環境のミスマッチがエピゲノムの変化をもたらすことがその機序であるという仮説が提唱されている。(DOHaD 説)。出生コホート研究により、胎生環境や母児間の関連が時の成長・代謝指標に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、今年度は健常5歳児における成長・代謝指標の実態と母体の因子との関連を検討した。対象は成育コホートに登録し、5歳時に新たに同意を得られた142名。身体所見、血液検査(IGF-I, 血糖、インスリン、コレステロール等を測定)を行い、身体所見と成長代謝因子の関連、母の因子との関連を検討した。5歳児における身長SDSは母の身長SDSと有意な正の相関を示し、この時期の体格が母の素因に規定されることが示唆された。血中IGF-Iは身長SDSと有意な正の相関を示し、GH総分泌量が慎重に影響を及ぼしている可能性が考えられた。肥満度の上昇には収縮期血圧の上昇とHDLコレステロールの低下傾向を示し、標準範囲内であっても肥満傾向を防止する重要性が示された。

A. 研究目的

近年、成人メタボリック症候群の発生源が胎児期にあるという、胎児起源説が提唱されている。すなわち、胎児期の栄養状態、なかでも低栄養だった者は成人期の冠動脈疾患、高血圧の罹患率が高い(相対危険度4.9)。成人疾患は胎児期の環境だけでなく、出生後の(栄養)環境とのミスマッチが問題であり、胎児期のプログラミングと生後の再プログラミング、すなわちエピゲノムの変化の重要性も指摘されている(DOHaD 仮説)。我々の先行研究においても、乳幼児期早期(3歳未満)の adiposity rebound が思春期年齢の内臓脂肪型重度肥満と相関することが明らかとなった。幼児

期や思春期の肥満は成人期肥満への移行率が高く、肥満はすべての成人生活習慣病につながることから、胎生期から始まるリスクを軽減させることが健やかな成人期を過ごす鍵となることが示唆される。

本研究は、出生コホート研究により、胎生環境や母児間の関連が時の成長・代謝指標に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、今年度は健常5歳児における成長・代謝指標の実態と母体の因子との関連を検討した。

B. 研究方法

国立成育医療センターにおいて2003年から2005年までに妊娠中に登録され、本セ

ンターにて分娩を行った女性 1548 名のうち、産後 5 年の時点で新たに同意を得られた女性の児 142 名に対し、5 歳時の成長、及び代謝指標について以下の項目を測定し、母児間の関連について検討した。

1) 身体計測：身長（身長 SDS）・体重・血圧・体脂肪率

2) 血液検査：CBC、随時血糖、HbA1c、IGF-I、HDL コレステロール、LDL コレステロール、インスリン、グリコアルブミン（倫理面への配慮）

本研究においては、実施するすべてにおいて保護者に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行うものとする。詳細な疫学統計上の個人情報の取り扱いに関して、個々の症例の情報を集積する場合は「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究遂行する。また、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得る。集積した個人データは個人情報保護法を遵守した方法で主任研究者の施設内の情報管理室で管理する。

C. 研究結果

1) 身長 SDS は血中 IGF-I と有意な正の相関を示した ($R=0.293$, $P=0.0006$) (図 1)。また、母の身長 SDS 戸も有意な正の相関を示した ($R=0.3646$, $P<0.0001$) (図 2)。身長 SDS は肥満度とは有意な相関は認めなかった。

2) 肥満度は腹囲、体脂肪率と有意な相関を示した（それぞれ $R=0.6760$, $P<0.001$ および $R=0.5556$, $P<0.0001$ 、図 3, 4）。

肥満度は HbA1c、血清インスリン濃度、HDL および LDL コレステロールとは有意な相関は認めなかったが、肥満度の上昇に伴

い HDL コレステロールは減少傾向が見られた (図 5, 6)。収縮時血圧とは有意ではないが、正の相関傾向が見られた ($R=0.2309$, $P=0.059$ 、図 7)。

D. 考察

本邦において、成人期の生活習慣病/メタボリック症候群の増加は急速であり、国民全体の健康問題となっている。さらに本邦では小児思春期の肥満増加に伴う 2 型糖尿病の増加も重要な問題である。我々の先行研究においても、乳幼児期早期 (3 歳未満) の adiposity rebound が思春期年齢の内臓脂肪型重度肥満と相関することが明らかとなり、思春期肥満の元が乳児期に遡って存在することが判明した。

近年 Barker らがメタボリック症候群胎児起源説を提唱し、胎児期の低栄養が児の体組織等のプログラミングをもたらすことが示された。さらに Gluckman らにより胎生環境と生後の栄養環境の不適合が成人期のメタボリック症候群につながることを提唱された。

今回我々は出生コホートにより、健常 5 歳児における成長/代謝指標を測定し、各々の関連性と母児間の関連について検討した。児の身長 SD は母の身長 SD と有意に相関し、5 歳における児の体格が母の体格に規定されることが示された。また、成長と代謝の両方の指標である血中 IGF-I 値は身長 SD と有意の相関を示した。血中 IGF-I は GH 総分泌量を間接的に示していると考えられ、また栄養状態によっても左右される。今回の結果は、世界的にも報告が少なく、重要なデータと考えられる。

代謝面では、肥満度とコレステロール、

収縮期血圧の関係において、有意ではないものの肥満度の増加に伴う HDL コレステロールの減少と収縮期血圧の上昇が認められ、5 歳児においても肥満度が小児生活習慣病に関連しうることが示唆された。小児期からの健康的な生活と肥満の防止が重要であることが考えられた。

E. 結論

健常 5 歳児において、体格（身長）は母の身長によって規定され、血中 IGF-I 値が成長に関与していることが示された。5 歳における肥満度の上昇は、標準範囲内であっても収縮期血圧上昇や HDL コレステロールの低下に帰結する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文・総説

1. Hayakawa K, Katsumata N, Abe K, Hirano M, Yoshikawa K, Ogata T, Horikawa R, Nagamine T. Wide Range of Biotin(Vitamin H) Content in Foodstuffs and Powdered Milks as Assessed by High-performance Affinity Chromatography. Clin Pediatr Endocrinol 18(1):41-49, 2009
2. Isojima T, Yokoya S, Ito J, Horikawa R, Tanaka T. New reference growth charts for Japanese girls with Turner syndrome. Pediatr Int. 51(5):709-14, 2009.

3. Isojima T, Yokoya S, Ito J, Horikawa R, Tanaka T. Inconsistent determination of overweight by two anthropometric indices in girls with Turner syndrome. Acta Paediatr. 98(3):513-8, 2009.
4. 堀川玲子 病気と薬パーフェクトブック 2009 「低身長」 (横田千津子、池田宇一、大越教夫 監修・編集) 南山堂 2009.
5. 堀川玲子 小児内分泌疾患鑑別診断チャート 甲状腺疾患 新生児甲状腺機能亢進症 (藤枝憲二 編) PP50-52 診断と治療社 2009.
6. 堀川玲子 早産児の二次性徴、生殖機能 周産期医学 39(5):609-614, 2009.

2. 学会発表

1. 学校検診で肥満を指摘され来院した児の初診時の傾向および治療介入後の変化 阿部清美, 吉井啓介, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 10 月 1 日)
2. 体質性成長思春期遅延の男児における蛋白同化ホルモンの効果 野田雅裕, 吉井啓介, 阿部清美, 内木康博, 堀川玲子 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 10 月 2 日)
3. 妊娠時母体が甲状腺機能低下症の治療を受けた児の 1 歳時の予後 内木康博, 荒田尚子, 伊藤裕司, 中村和夫, 堀川玲子 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 10 月 3 日)
4. ターナー症候群の新しい標準成長曲線の作成 磯島豪, 横谷進, 伊藤純子,

- 内木康博, 堀川玲子, 田中敏章 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 10 月 1 日)
5. レボチロキシナトリウム投与後の晩期循環器不全発症に関するアンケート調査のまとめ 河井昌彦, 楠田聡, 長和俊, 堀川玲子, 滝沢文彦, 小野真 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 10 月 2 日)
 6. 片方のみが Silver-Russell 症候群と H19-DMR の低メチル化を呈した一卵性双胎女児 松原圭子, 山澤一樹, 中林一彦, 内木康博, 堀川玲子, 緒方勤 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 11 月 2 日)
 7. シルバーラッセル症候群の表現型とモザイクターナー症候群の核型を有する雌性単為生殖キメラ症例 山澤一樹, 鏡雅代, 松原圭子, 肥塚直美, 堀川玲子, 緒方勤 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 10 月 2 日)
 8. シルバーラッセル症候群 88 例における第 7 番染色体母性片親性ダイダイソミーの発症頻度および表現型の検討 佐藤智子, 山澤一樹, 鏡雅代, 堀川玲子, 鎌崎穂高, 小川正道, 長崎啓祐, 菊地透, 長谷川奉延, 緒方勤 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 11 月 2 日)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

图 1

Correlation between height SDS & serum IGF-I

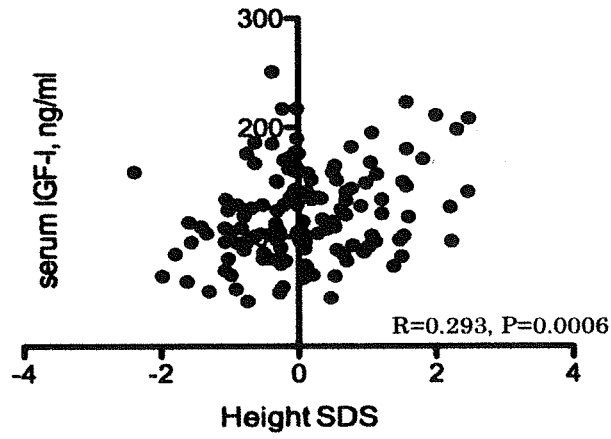


图 2

Correlation between height SDS & mother's height SDS

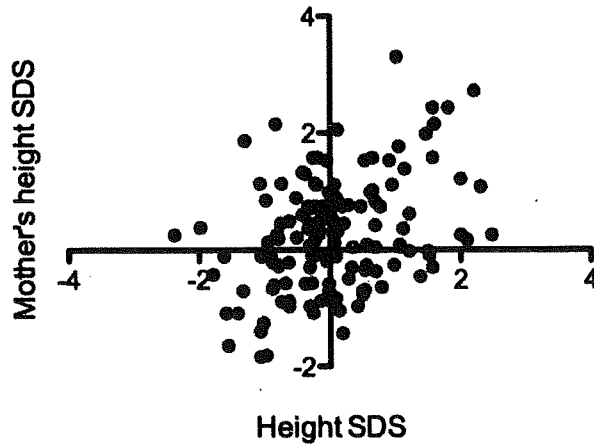


图 3

Correlation between % overweight & waist

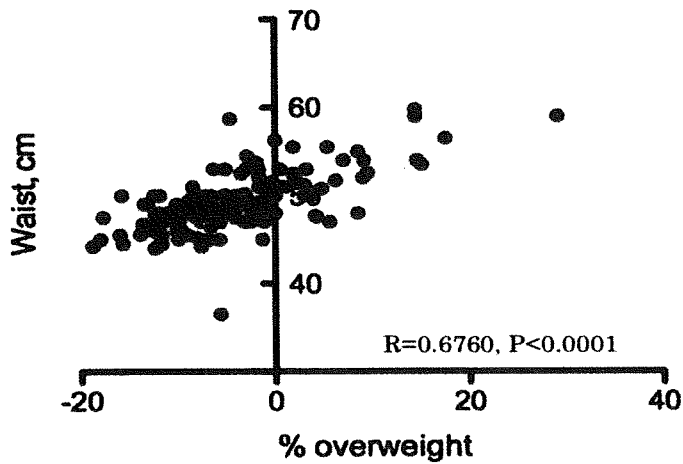


图 4

Correlation between % overweight & % body fat

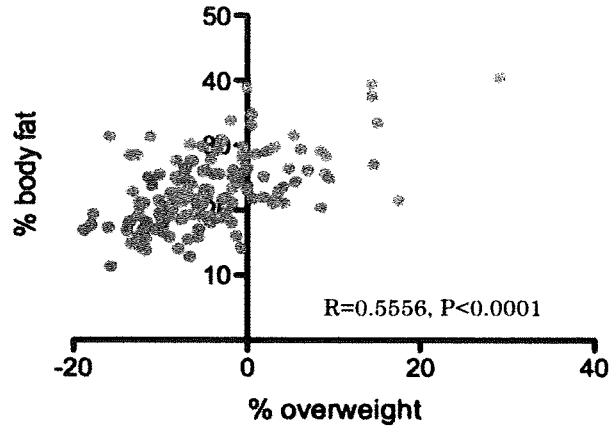


图 5

Correlation between % overweight & LDL cholesterol

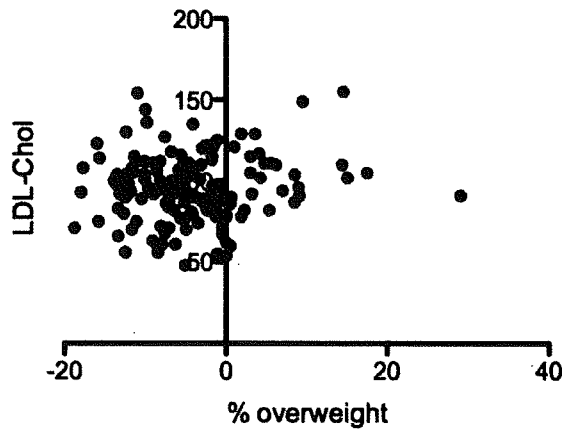


图 6

Correlation between % overweight & HDL cholesterol

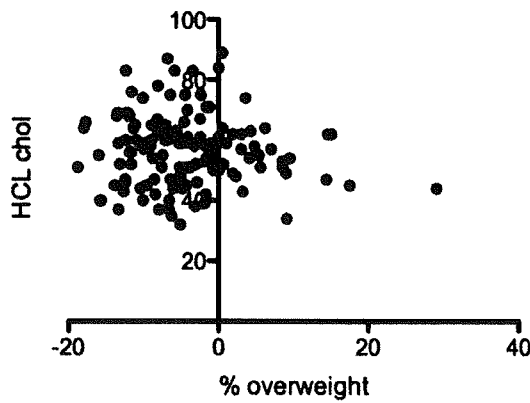
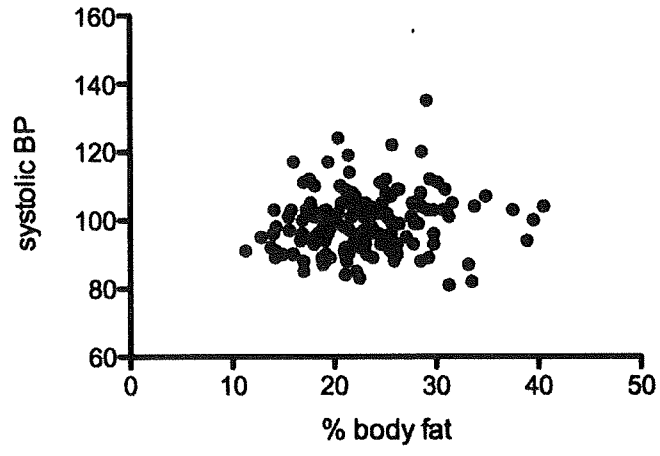


图 7

% body fat & systolic BP



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

母体の出生体重と妊娠中の耐糖能異常発症との関連性に関する研究

研究分担者 坂本なほ子 国立成育医療センター研究所成育社会医学研究室 室長

研究協力者 八代智子 国立成育医療センター 薬剤部

研究協力者 入江聖子 国立成育医療センター周産期診療部母性内科

研究要旨

疫学的に低出生体重児が成人後に肥満、糖代謝異常、心血管疾患などを高率に発症することが知られているが、女性自身の出生体重と妊娠中の妊娠糖尿病などの糖代謝異常の関連性は明らかではない。この点を明らかにするために、国立成育医療センターで2006年から2009年の間に妊娠分娩管理を行われた単胎妊婦のうち、耐糖能異常妊婦146名（妊娠糖尿病(GDM)65名、1点異常(OAV)81名）および、正常耐糖能妊婦220例を対象とし、母体の妊娠中の自記式問診票から収集した自身の出生体重を低出生体重（2499g以下）、正常出生体重（2500-3999g）および macrosomia（4000g以上）に分類し、異常出生体重（低出生体重と macrosomia）の妊娠中耐糖能異常発症リスクを検討した。年齢、妊娠前BMI、糖尿病家族歴および原因不明の習慣性流産で調整した正常出生体重を基準とした低出生体重の妊娠中の耐糖能異常発症に対するオッズ比は、6.12（95%CI: 2.13-17.60）であり、母体低出生体重は妊娠中耐糖能異常発症の有意なリスクとなった。一方、母体 macrosomia は有意な妊娠中の耐糖能異常発症リスク因子ではなかった。また、出生体重と妊娠中の耐糖能異常発症の間に有意な負の相関をみとめた（ $p=0.001$ ）。日本人においても母体の低出生体重は妊娠中の耐糖能異常発症危険因子の一つであり、妊婦自身の出生体重聴取は妊娠管理において有用な情報と考えられた。

A. 研究目的

近年、疫学的研究から低出生体重児が成人後に肥満、糖代謝異常、心血管疾患などを高率に発症することが明らかとなり（Barker 仮説）¹、発達期の環境の変化に対応した不可逆的な反応（developmental plasticity）が生じると、発達が完了した時期の環境とマッチしなければ成人期のさまざまな疾患の源になるという Developmental origins of health and disease

（DOHaD）仮説が提唱されている²。

出生体重とその後の糖尿病発症に関するデータとして、ピマインディアンを含めた原住アメリカ人などの糖尿病罹病率の高い民族においては、低出生体重児及び巨大児に糖尿病発症率が高いU字型となり^{3,4}、その他の民族からの報告では出生体重が小であるほど糖尿病発症率が高いいわゆる負の関連性がいわれている⁵⁻⁷。母体の出生体重と妊娠中の耐糖能異常に関する報告

は少なく、糖尿病になりやすい民族では非妊娠時と同様にU字型であり^{8,9}、その他の民族では負もしくはJ字型の関連性をいわれている¹⁰⁻¹⁴。日本人においては、出生体重と妊娠中の耐糖能異常、さらに交絡因子を調整された報告はない。日本人においては、成人後の糖尿病発症についていくつかの報告があるが^{15,16}、母体の出生体重と妊娠中の耐糖能異常発症の関連性、さらに交絡因子を調整された報告は現在のところない。

そこで、日本人においても母体の出生体重異常が妊娠中の耐糖能異常のリスクとなるかを妊娠中の耐糖能異常発症に関するほかの因子を調整して明らかにした。

B. 研究方法

国立成育医療センター周産期診療部産科において、2006年から2009年の間に妊娠分娩管理を行われた単胎妊婦のうち、耐糖能異常妊婦146名(妊娠糖尿病(GDM)65名(GDM群)、1点異常(One abnormal value)81名(OAV群))を耐糖能異常群とし、当センターで妊娠中期に妊娠糖尿病のスクリーニングとして50gグルコースチャレンジテスト(50gGCT)を開始された2008年6月以降の妊娠20週までに初診した連続的な単胎妊婦のうち、50gGCT1時間血漿血糖値が139mg/dl以下で後述の自記式問診票で生下時体重カテゴリーを収集できた220例を対照群(Control)とした。両群ともに妊娠前から糖尿病と診断された症例やステロイド治療歴があるものは除外した。

耐糖能異常の診断は2008年6月までは妊娠初期・中期の随時血糖値や肥満、糖尿病家族歴などの背景から産科担当医の判断で75g糖負荷検査を行い、2008年6月以降は妊娠中期(妊娠24~28週)に施行されるに50gグルコースチャレンジテスト(50gGCT)で糖負荷後1時間血漿グ

ルコース値 $\geq 140\text{mg/dl}$ 以上または妊娠糖尿病のリスクが複数みとめられた症例に75g糖負荷検査を行い診断した。日本産婦人科学会・日本糖尿病学会の診断基準(1984、1999)に従って、全値、1時間値および2時間値の血漿グルコース値のうち2点以上の異常を妊娠糖尿病(GDM)、1点のみの異常をone abnormal value(OAV)とした。

母体の出生体重は、妊娠中の自記式問診票から収集し、①1999g以下;②2000g~2499g;③2500~2999g;④3000~3499g;⑤3500~3999g;⑥4000g以上;⑦不明の7カテゴリーから選択させた。我々の施設において予備調査として妊娠中に同様の方法で収集したカテゴリー別母子健康手帳に記入された出生体重と産後に収集した妊婦自身の母子健康手帳に記載された生下時体重は相関が得られた(データ未表示)。妊娠前体重、妊娠歴、妊娠糖尿病やHeavy for date(HFD)児分娩の既往、妊娠高血圧症候群の既往、流産や周産期死亡の既往、先天奇形児の分娩歴、糖尿病や高血圧の家族歴などの妊婦背景情報も同様の問診票から抽出した。

統計解析は、母体の耐糖能異常発症に関連する背景因子の比較にunpaired *t*検定、 χ^2 乗検定を用いた。母体出生体重2500g~4000gを基準とした2499g以下または4000g以上の妊娠中の耐糖能異常発症に関するオッズ比(95%信頼限界)を求め、妊娠中の耐糖能異常発症関連因子を多重ロジスティック回帰分析法を用いて調整した。

(倫理面への配慮)

妊婦本人に診療情報利用による研究参加に関するインフォームド・コンセントを得ており、当センター内倫理審査委員会の承認を得て行ってい

る。

C. 研究結果

1. 対象の背景 (表 1) :

年齢は対照群に比較して耐糖能異常群 (OAV+GDM, OAV, GDM) では有意に高値であった (36.7 ± 4.05 (mean \pm SD) 歳 ($p < 0.001$) ; 36.3 ± 3.87 ($p < 0.01$) ; 37.1 ± 4.25 ($p < 0.01$) vs. 34.8 ± 4.23)。妊娠前体重と BMI も対照群に比較して耐糖能異常群 (OAV+GDM, OAV, GDM) では有意に高値であった (妊娠前体重 : 55.9 ± 11.55 kg ($p < 0.001$) ; 55.5 ± 11.71 ($p < 0.001$) ; 56.3 ± 11.42 ($p < 0.001$) vs. 50.8 ± 6.05 , BMI : 22.2 ± 4.42 ($p < 0.001$) ; 22.2 ± 4.40 ($p < 0.001$) ; 22.2 ± 4.50 ($p < 0.001$) vs. 19.9 ± 2.22)。第一親等の糖尿病の家族歴、原因不明の習慣性流産・早産の頻度も (糖尿病家族歴 : 38.4% ($p < 0.001$) ; 39.5% ($p < 0.001$) ; 36.9% ($p < 0.001$) vs. 8.3% , 習慣性流産・早産 : 6.8% ($p < 0.001$) ; 7.4% ($p < 0.001$) ; 6.2% ($p < 0.001$) vs. 0.5%)。身長、経産婦の頻度、ART による妊娠の頻度、妊娠前に診断された高血圧症の頻度、妊娠糖尿病または HFD 児分娩の既往の頻度、原因不明の周産期死亡歴の頻度、先天異常児分娩歴の頻度は耐糖能異常群と対照群で差はなかった。

2. 対照群および耐糖能異常群における母体出生体重の分布 (図 1)

対照群 220 例および耐糖能異常群 149 例における母体出生体重の分布はいずれも正規分布を示し、耐糖能異常群がコントロール群に比較しやや低出生体重側にシフトしていた。母体出生体重 2499g 以下群の割合は、それぞれ 2.8%と 11.7%であった。GDM 群では 15.4%とさらに高

率であった。一方、4000g 以上群の割合はそれぞれ 2.8%と 1.7%であり、GDM 群でも 3.1%と同様の割合であった。

3. 妊娠中の耐糖能異常発症に対する母体低出生体重 (~2499g) の危険度

妊娠中の耐糖能異常発症に対する母体正常出生体重 (2500~3999g) を基準とした母体低出生体重 (~2499g) の粗オッズ比は 4.57 で 95%信頼区間 (95%CI) は 1.76~11.9 と有意に高値であった。OAV、GDM に分けて検討すると、OAV ではオッズ比 3.24 (95%CI: 1.05~9.9)、GDM では 6.45 (95%CI: 2.24~18.52) と同様に有意に高値であり、GDM のほうが OAV よりよりオッズ比が高値であった (図 2)。

妊娠中の耐糖能異常発症に関連する因子として、年齢、妊娠前 BMI、第一親等の糖尿病家族歴、原因不明の習慣性流産をみとめたが、年齢、年齢および妊娠前 BMI、年齢、妊娠前 BMI、糖尿病家族歴および原因不明の習慣性流産で調整した母体正常出生体重を基準とした母体低出生体重の妊娠中の耐糖能異常発症に対するオッズ比を多重ロジスティック回帰分析を用いて求めた結果、いずれのオッズ比も 4.74 (1.80~12.49)、5.57 (2.03~15.28)、6.12 (2.13~17.60) と有意に高値であった (表 2)。関連する 4 因子を調整した後の妊娠中の OAV 発症のオッズ比は 4.24 (95%CI: 1.18~15.27) と高く、GDM 発症のオッズ比はさらに 8.28 (2.51~27.37) と高値であった (表 2)。

4. 妊娠中の耐糖能異常発症に対する母体 macrosomia (4000g~) の危険度

妊娠中の耐糖能異常発症に対する母体正常出生体重を基準とした母体 macrosomia (4000g

～) の粗オッズ比は 0.54 で 95%CI は 0.11～2.71 と有意な差はみとめられなかった。OAV 発症については macrosomia の頻度が 0 であったためオッズ比は検討できなかった。GDM 発症に対する母体正常出生体重を基準とした母体 macrosomia (4000g～) のオッズ比は 1.29 (95% CI: 0.25～6.57) であり、母体 macrosomia は有意な妊娠中の GDM 発症のリスク因子ではなかった (図 3)。

妊娠中の耐糖能異常発症に関連する 4 因子 (年齢、妊娠前 BMI、第一親等の糖尿病家族歴、原因不明の習慣性流産) で調整した母体正常出生体重を基準とした妊娠中の耐糖能異常発症に対する母体 macrosomia 発症のオッズ比を多重ロジスティック回帰分析によって求めた結果、いずれのオッズ比も耐糖能異常発症に対してで 0.51 (0.10～2.69)、0.50 (0.09～2.76)、0.45 (0.07～2.92) と有意差はなく、関連する因子を調整しても母体の macrosomia は母体正常出生体重を基準とした妊娠中の耐糖能異常発症に対するオッズに差はみとめられなかった (表 3)。

5. 日本人女性における母体出生体重と耐糖能異常発症の関係

母体出生体重～2499 g を基準とした妊娠中の耐糖能異常発症に関する多重ロジスティック回帰分析結果 (年齢・妊娠前 BMI・糖尿病家族歴・原因不明の習慣性流産補正) を行い、負のトレンドがあるかどうかを調べたところ、図 4 のように、 $p=0.001$ で負の相関をみとめ、日本人では母体出生体重と耐糖能異常発症には負の関連が明らかになった。

D. 考察

今回我々は症例対象研究において、日本人に

おいて母体の低出生体重が妊娠中の耐糖能異常発症のリスクになる一方、母体の高出生体重 (4000g 以上) の場合は明らかなリスクはみとめられず、母体の出生体重と妊娠中の耐糖能異常発症リスクは負の関連であることを明らかにした。年齢、妊娠前 BMI、糖尿病家族歴、原因不明の習慣性流産早産歴、原因不明の周産期死亡歴を調整した、OVA と GDM を含めた耐糖能異常発症の 2500g 以上 3999g 未満の正常出生体重を基準とする 2499 g 以下の低出生体重のオッズ比は 6.1 であり、GDM 発症のオッズ比は 8.3 であった。

妊娠中は胎盤からの血糖を上昇させるさまざまなホルモンやサイトカインの産生からインスリン抵抗性が増大するために、インスリン分泌がそのインスリン抵抗性の増大を代償できなくなったといに妊娠糖尿病が発症する。そのリスクとして高齢、妊娠前肥満、糖尿病の家族歴、原因不明の習慣性流産早産歴、原因不明の周産期死亡歴、妊娠糖尿病や HFD 児分娩の既往、先天異常児の分娩歴などがいわれている^{17, 18}。この研究においても、耐糖能異常群においては高齢、高 BMI、高頻度の糖尿病家族歴、高頻度の原因不明の習慣性流産早産歴、高頻度原因不明の周産期死亡歴をみとめていた。

Barker らは 1986 年に低出生体重児が成人に達した後に冠動脈疾患での死亡率が多かったことを発端に、胎児期の栄養不良が成人病の素因を作るという Barker 仮説 (成人病胎児期発症仮説)¹⁹ を提唱し、その後、低出生体重と成人後の高血圧、糖尿病、肥満、高血圧との関係が示された²⁰。現在では、胎児期のみならず出生後の栄養もその後のさまざまな疾病発症に関与していることが明らかになるにつれて「発達期の環境の変化に対応した不可逆的な反応

(developmental plasticity) が生じると、発達が完了した時期の環境とマッチすれば健康に生活できるし、もしマッチしなければ成人期のさまざまな疾患の源になる」という Developmental origins of health and disease (DOHaD) 仮説が提唱されている²。

低出生体重と成人期の糖尿病発症については多くの報告が存在する。2008年に Whincup らが 30 論文 31 ポピュレーション、計 6090 名の糖尿病患者と 152084 名の対照症例のメタアナリシスを行っており⁷、多くのポピュレーションにおいて出生体重と成人期の糖尿病発症は負の関連を示した。一方、ピマインディアン、カナダ原住民などの北米原住民および若年者を対象とした場合は^{3,4}、特に 4kg 以上で糖尿病発症率が高く U 字型を示した。これは、糖尿病の遺伝的素因が強くすでに胎内で母親の耐糖能異常にさらされている可能性を示していると思われる。このメタアナリシスによると⁷、北米原住民と若年者をの除外した 28 ポピュレーションにおいて、生下時体重 1kg の増加に関連した糖尿病発症のオッズ比は 0.75 (95%CI 0.70~0.81) であり、生下時体重 4kg 以上の macrosomia と母体糖尿病を除外した 11 ポピュレーションにおいて年齢と性別を調整後のオッズ比は 0.67 (95%信頼区間 0.61~0.73) であった。小児糖尿病患者を対象としたアジアでの研究では、4kg 以上の出生体重においても糖尿病発症リスクが増加している U 字型となる^{21, 22}。これらは若年発症糖尿病という遺伝素因が強い集団であるため、児が胎内において高血糖にさらされて macrosomia になっている可能性がある。

日本人においては、2003年に穴澤らが 40 歳から 59 歳の 301 名の糖尿病男性と 1823 名の非糖尿病男性において、母子手帳の基づいた出生

体重、20 歳時の体重、最高体重、調査時の BMI、第一親等の糖尿病家族歴、高血圧治療の有無を調べたところ、2500g 未満の低出生体重率はそれぞれ 18.6%と 9.8%であり有意に糖尿病男性で高かったが、3700g 以上の出生体重率は 9.3%と 11.6%で変わらなかった¹⁵。また、片野田らは成人女性を対象に Japan Nurse Health Study の登録時に両親の糖尿病歴および若年期の生活習慣、BMI とは独立して出生児低体重が糖尿病発症の危険因子であることを報告している¹⁶。

妊娠時の耐糖能異常については、母体の出生体重が低いほど妊娠糖尿病が多い inverse な相関関係となる報告もある一方で、北米の原住民のみならず、アフリカ系アメリカ人、ヨーロッパ民族においても J 字^{10, 11}もしくは U 字型^{8, 9}の出生体重と妊娠時の耐糖能異常の関係が示されている。これらの報告の糖尿病家族歴や肥満度の詳細は不明であるが、若年者の糖尿病集団ではその遺伝性素因の強さから病的な macrosomia が増加して U 字もしくは J 字型を示すのではないかと考えられる。我々の、日本人のデータでは母体出生体重が 4000g 以上の場合の妊娠中の耐糖能異常の増加はみとめられず、母体出生体重の妊娠中の耐糖能異常発症は負の関連を示した。出生体重が 4000g 以上である場合、今回のデータでは明らかな耐糖能異常発症のリスク因子ではなかったが、以前より macrosomia が肥満と糖尿病家族歴と関連して、若年期肥満や糖尿病発症のリスクとなることはいわれていることから²¹、macrosomia の妊娠中の耐糖能異常発症については今後症例数を増やして検討が必要であろう。

E. 結論

日本人女性において自身の低出生体重は、非

妊娠時の成人糖尿病発症と同様に、妊娠中の耐糖能異常発症のリスクの一つであることが明らかになった。妊娠管理には母体の出生体重を聴取し、特に低出生体重の場合には耐糖能異常発症のハイリスク群として妊娠中の管理を行う必要がある。今後、低出生体重女性の長期的は糖尿病・高血圧などの生活習慣病発症についてさらに検討を要する。

G. 研究発表

1. 論文発表・総説

なし

2. 学会発表

1. 八代智子、荒田尚子、入江聖子、村島温子、山口晃史、久野道、久保隆彦、左合治彦、小高賢一 母体の出生時体重異常は妊娠中の耐糖能異常のリスクとなるか？ 第25回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会、四日市、2009. 11. 19-20
2. Arata N, Low birth weight as a risk factor for impaired glucose tolerance during pregnancy in Japanese women. The Satellite Symposium on Perinatal Endocrinology, March, 31, 2010, Kyoto.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *Bmj* 1990;301(6761):1111.
2. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004;305(5691):1733-6.
3. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth

weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *Bmj* 1994;308(6934):942-5.

4. Dyck RF, Klomp H, Tan L. From "thrifty genotype" to "hefty fetal phenotype": the relationship between high birthweight and diabetes in Saskatchewan Registered Indians. *Can J Public Health* 2001;92(5):340-4.

5. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation* 1996;94(12):3246-50.

6. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;133(3):176-82.

7. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Jama* 2008;300(24):2886-97.

8. Williams MA, Emanuel I, Kimpo C, Leisenring WM, Hale CB. A population-based cohort study of the relation between maternal birthweight and risk of gestational diabetes mellitus in four racial/ethnic groups. *Paediatr Perinat Epidemiol*

- 1999;13(4):452-65.

9. Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B138-41.

10. Egeland GM, Skjaerven R, Irgens LM. Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. *Bmj* 2000;321(7260):546-7.
11. Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Baron A, Orleans M, Hamman RF. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. *Jama* 2002;287(19):2534-41.
12. Seghieri G, Anichini R, De Bellis A, Alviggi L, Franconi F, Breschi MC. Relationship between gestational diabetes mellitus and low maternal birth weight. *Diabetes Care* 2002;25(10):1761-5.
13. Savona-Ventura C, Chircop M. Birth weight influence on the subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2003;40(2):101-4.
14. Bo S, Marchisio B, Volpiano M, Menato G, Pagano G. Maternal low birth weight and gestational hyperglycemia. *Gynecol Endocrinol* 2003;17(2):133-6.
15. Anazawa S, Atsumi Y, Matsuoka K. Low birth weight and development of type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes Care* 2003;26(7):2210-1.
16. 片野田耕太、松村康弘、高木廣文、李延秀、藤田利治、林邦彦. 出生時体重および若年期の生活習慣と糖尿病との関連: Japan Nurses' Study. In: 第15回日本疫学学会学術総会; 2005; 大津市; 2005.
17. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B161-7.
18. 妊婦耐糖能異常の診断と管理に関する小委員会: 周産期委員会報告. 糖尿病・妊娠糖尿病に関する調査報告. *日本産婦人科学会雑誌* 1995;47:607-8.
19. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1(8489):1077-81.
20. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36(1):62-7.
21. Sugihara S, Sasaki N, Amemiya S, Kohno H, Tanaka T, Matsuura N. Analysis of weight at birth and at diagnosis of childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes* 2008;9(4 Pt 1):285-90.
22. Wei JN, Sung FC, Li CY, et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in taiwan. *Diabetes Care* 2003;26(2):343-8.