

表 5 糖代謝異常 (IGT+IFG+DM) 発症頻度

	正常 (NGT)	糖代謝異常(IGT+IFG+DM)
妊娠中耐糖能正常	49(92.0%)	4(8.0%)
妊娠糖尿病	106(53.0%)	94(47.0%)
合計	152(60.8%)	98(39.2%)

P<0.001

表 6 糖尿病発症頻度

	非糖尿病型 (NGT+IGT+IGF)	糖尿病型 (DM)
妊娠中耐糖能正常	60 (100%)	0 (0.0%)
妊娠糖尿病	140 (69.3%)	62 (30.7%)
合計	200 (76.3%)	62 (23.0%)

P<0.001

表 7 糖代謝異常 (IGT+IFG+DM) 発症のハザードリスク (HR)

	Crude HR	95%CI	Adjusted HR §	95%CI
妊娠中耐糖能正常	1	Reference	Reference	Reference
妊娠糖尿病	10.2	(3.2-29.3)	6.3	(1.1-9.2)
分娩時年齢(per 1 yr)	1.0	(0.96-1.1)	1.0	(0.85-1.3)
妊娠前 BMI (per 1kg/m ²)	1.2	(1.0-1.4)	1.2	(1.1-1.5)
糖尿病家族歴 なし	1	Reference	Reference	Reference
あり	2.4	(1.4-4.1)	2.2	(0.50-9.8)

§ 調節因子：分娩時年齢、妊娠前 BMI、糖尿病家族歴、妊娠中耐糖能正常/妊娠糖尿病

表 8 産後受診の有無と糖尿病・耐糖能異常発症の頻度

産後受診	N	検診結果		
		正常 (NGT)	耐糖能異常 (IGT+IFG)	糖尿病型 (DM)
一度もなし	20	16 (80.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)
あり	182	90 (50.0%)	34 (18.9%)	56 (31.1%)

P=0.03

産後受診	正常 (NGT)	糖代謝異常(IGT+IFG+DM)
一度もなし	16(80.0%)	4(20.0%)
あり	90(50.0%)	90(50.0%)

p=0.01

産後受診	非糖尿病型 (NGT+IGT+IGF)	糖尿病型 (DM)
一度もなし	18(90.0%)	2(10.0%)
あり	122(68.6%)	56(31.4%)

p=0.04

表 9 産後受診の有無の背景

	産後受診なし	産後受診あり	p
分娩時年齢 (歳)	37.6±3.7	35.5±4.2	0.04*
妊娠中 75gGTT 時			
異常ポイント数 (%)			
1 点	15.5	84.5	
2 点	3.1	96.9	
3 点	5.9	94.1	0.002*
0 分血糖 (mg/dl)	89.2±8.0	88.1±10.4	0.66
30 分血糖 (mg/dl)	148.6±25.0	159.2±22.8	0.08
60 分血糖 (mg/dl)	169.4±33.5	187.5±29.4	0.01*
120 分血糖 (mg/dl)	143.3±28.8	168.5±29.2	0.0003*
HbA1c (%)	5.3±0.33	5.4±0.44	0.186
0 分 IRI (ng/ml)	14.8±21.1	8.1±4.6	0.0012*
30 分 IRI (ng/ml)	79.7±70.3	51.4±39.4	0.016*
60 分 IRI (ng/ml)	87.9±58.1	77.8±41.7	0.418
120 分 IRI (ng/ml)	94.5±98.8	92.9±67.8	0.936

表 10 産後受診の有無と糖尿病・耐糖能異常発症の頻度

フォローアップ	N	検診結果		
		正常 (NGT)	耐糖能異常 (IGT+IFG)	糖尿病型 (DM)
中断	157	73(46.5%)	28(17.8%)	56(35.7%)
非中断	43	33(76.7%)	8(18.6%)	2(4.7%)

P<0.001

フォローアップ	正常 (NGT)	糖代謝異常(IGT+IFG+DM)
中断	73(46.5%)	84(53.5%)
非中断	33(76.7%)	10(23.3%)

p<0.01

フォローアップ	非糖尿病型 (NGT+IGT+IGF)	糖尿病型 (DM)
中断	100(62.9%)	56(37.1%)
非中断	41(93.1%)	2(7.0%)

P<0.001

表 11 産後受診の有無の背景

	中断群	非中断群	p
分娩時年齢 (歳)	35.5±4.3	36.5±3.6	0.18
異常ポイント数 (%)			
1 点	48.4	60.5	
2 点	32.7	30.2	
3 点	18.9	9.3	0.239
0 分血糖 (mg/dl)	88.8±10.8	86.1±6.8	0.13
30 分血糖 (mg/dl)	158.1±23.3	158.6±22.8	0.907
60 分血糖 (mg/dl)	186.0±32.2	184.5±21.9	0.76
120 分血糖 (mg/dl)	168.5±30.9	156.6±54.8	0.020*
HbA1c (%)	5.4±0.42	5.4±0.38	0.681
0 分 IRI (ng/ml)	8.7±8.8	8.8±5.2	0.9056
30 分 IRI (ng/ml)	52.6±46.0	58.3±36.4	0.4617
60 分 IRI (ng/ml)	72.1±36.4	90.7±8.1	0.003*
120 分 IRI (ng/ml)	95.4±84.7	89.5±46.7	0.68

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

分担研究課題

妊娠糖尿病既往女性の産褥耐糖能異常のリスク因子に関する研究

研究分担者 安日一郎 国立病院機構長崎医療センター産婦人科 部長

研究要旨

妊娠糖尿病（GDM）既往日本人女性の分娩後の耐糖能異常の発症に関して、①産褥早期の耐糖能異常の実態とその妊娠中の関連リスク因子、および②分娩後平均 1.5 年の産褥中期予後とその妊娠中のリスク因子との関連について検討した。その結果、①分娩後初回（産褥 6～8 週）の耐糖能検査（OGTT）を施行した 169 例の検討で 58 例（34.3%）が境界型以上の耐糖能異常（AGT）を示した。この産褥早期の AGT の独立関連因子は *insulinogenic index* (II) および妊娠中のインスリン治療であった。②産褥平均 68 週（中央値 57 週）のフォローアップを行った 307 例の検討では、32 例（10 %）の糖尿病（型）と 115 例（38%）の境界型耐糖能異常を認めた。このうち糖尿病（型）発症の独立関連因子は、GDM 診断時の OGTT 2 時間血糖値（ ≥ 183 mg/dl で DM 発症オッズ比 [OR] 5.0 [95% 信頼区間 2.04-12.4]）および HbA1c 値（ $\geq 5.6\%$ で OR 5.9 [2.15-19.3]）であった。旧基準および新基準で糖尿病（型）発症率（9.4% vs 11.1%）に差を認めなかった。

A. 研究目的

妊娠中に GDM と診断された GDM 既往女性は、将来高率に糖尿病を発症することが知られている。肥満と糖尿病の世界的なパンデミックを背景に、GDM 既往女性の分娩後のフォローアップは益々重要であり、女性の糖尿病発症予防戦略の重要なターゲット・ポピュレーションである。本研究は GDM 既往女性のより効率的なフォローアップ体制の確立のため、産褥耐糖能異常発症と関連する種々のリスク因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

当科にて診断された GDM 既往女性の分娩後のフォローアップを行った。フォローアップ検査には 75gOGTT を用い、産褥 6-8 週に初回のフォローアップ OGTT を施行し、その後 6～12 ヶ月ごとに OGTT を施行した。妊娠中の母体背景（年齢、非妊時肥満度、糖尿病家族歴など）、GDM 診断時の 75gOGTT 検査所見（検査週数、血糖値、HbA1c 値、IRI 値など）、および妊娠中のインスリン治療などの種々の因子と、①産褥早期（産褥 6～8 週）、および②中期（産褥 1～3 年）の耐糖能異常の発症との関連を検討した。

本研究は院内倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

① 産褥早期予後に関する検討

対象となった GDM213 症例のうち 168 例 (79%) に産褥早期 (産褥 6.9 ± 1.5 週) に OGTT を施行した。そのうち 57 例 (34%) が産褥異常と判定された。単変量回帰では、診断時の OGTT1 時間血糖値 ($p < 0.005$)、HbA1c 値 ($p = 0.0005$)、II 値 ($p < 0.02$)、およびインスリン治療 ($p < 0.0001$) が産褥耐糖能異常と有意な関連を認めた。この関連因子について、年齢、肥満度、OGTT 検査週数、および血糖値 (空腹時および 2 時間値) で補正した多変量モデルでは、II のみが独立した有意な関連因子として抽出された ($p < 0.05$)。II が 0.4 未満の場合の産褥 OGTT 異常に関する補正オッズ比は 5.6 (95%信頼区間 1.56-20.39) であった。

② 産褥中期予後に関する検討

対象は 307 例 (旧基準 116 例および新基準 191 例) で、f/u 平均期間 68 ± 61 週 (6~292 週、中央値 57 週) で、32 例 (10.4%) が DM を発症した。単回帰分析では、非妊時 body mass index (BMI)、GDM 診断時 2 時間血糖値と HbA1c 値、およびインスリン療法が DM 発症と関連を認めた。多変量ロジスティック回帰分析では、OGTT2 時間値 (≥ 183 mg/dl で DM 発症オッズ比 [OR] 5.0 [95%信頼区間 2.04-12.4]) および HbA1c 値 ($\geq 5.6\%$ で OR 5.9 [2.15-19.3]) が有意な独立関連因子であった。旧基準および新基準で DM 発症率 (9.4% vs 11.1%) に差を認めなかった。

D. E. 考察および結論

インスリン初期分泌指標である II は、GDM の産褥早期予後の唯一の予測因子であり、妊娠中に測定する意義がある。また、GDM 既往女性の産褥約 1 年の DM 発症独立関連因子は、GDM 診断時の 2 時間血糖値と HbA1c 値で、これらが高値を示す女性の f/u はより厳重に行なう必要がある。新旧診断基準による DM 発症に差はなく、新診断基準 GDM 症例においてもフォローアップは重要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kugishima Y, Yasuhi I, Yamashita H, Fukuda M, Yamauchi Y, Kuzume A, Hashimoto T, Sugimi S, Umezaki Y, Suga S, Kusuda N. Risk factors associated with abnormal glucose tolerance in the early postpartum period among Japanese women with gestational diabetes. Intern J Gynecol Obstets Published Online: December 03, 2014 (DOI:10.1016/j.ijgo.2014.09.030)
- 釘島ゆかり、山下洋、三好康広、藤田愛、渡邊剛志、水谷佳敬、楠目晃子、杉見創、梅崎靖、菅幸恵、福田雅史、楠田展子、安日一郎．妊娠糖尿病の新診断基準例の産褥早期予後とそのリスク因子．糖尿病と妊娠 2014 ; 14(1) : 105-109
- 安日一郎．妊娠と耐糖能異常．日本

産科婦人科学会雑誌 2012 ; 64(8):
1827-31

- 釘島ゆかり、山下洋、楠目晃子、山内祐樹、橋本崇史、杉見創、八並直子、菅幸恵、福田雅史、楠田展子、安日一郎。妊娠糖尿病既往女性の産褥フォローアップの重要性。日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌 2012 ; 18(1):59-61
- 釘島ゆかり、山下洋、橋本崇史、杉見創、片野坂舞、古賀恵、八並直子、梅崎泰史、菅幸恵、楠田展子、安日一郎。妊娠糖尿病既往女性の産褥フォローアップ:妊娠糖尿病旧診断基準症例の検討。糖尿病と妊娠 2011 ; 11(1) : 91-95

2. 学会発表

- Y.Kugishima, H. Yamashita, I. Yasuhi, Miyoshi Y, Mizutani Y, S. Sugimi, Y. Umesaki, S. Suga, M. Fukuda, N. Kusuda. Risk factors associated with developing postpartum diabetes in Japanese women with gestational diabetes. 第35回米国母体胎児学会(SMFM)年次学術集会. 2015(H27)年2月2-7日、サンディエゴ、米国(ポスター)
- 釘島ゆかり、安日一郎、山下洋、五十川智司、小屋松加奈子、三好康広、福田亜紗子、水谷佳敬、梅崎靖、菅幸恵、福田雅史、楠田展子。GDM既往女性の分娩後の糖尿病発症リスク因子:新旧診断基準の相違が影響するか。第30回日本糖尿病・妊娠学会。2014(H26)

年11月28-29日、長崎市(口演)

- 釘島ゆかり、山下洋、水谷佳敬、三好康広、脇川晃子、杉見創、梅崎靖、菅幸恵、福田雅史、楠田展子、安日一郎。妊娠糖尿病既往女性の分娩後の耐糖能異常発症とそのリスク因子。第50回日本周産期・新生児医学会。2014(H26)年7月13-15日、東京(口演)
- 釘島ゆかり、山下洋、水谷佳敬、渡邊剛志、楠目晃子、杉見創、梅崎靖、菅幸恵、福田雅史、楠田展子、安日一郎。妊娠糖尿病新診断基準例の産褥早期予後とそのリスク因子。第66回日本産科婦人科学会学会学術講演会。2014(H26)年4月17-20日、東京(口演)
- 釘島ゆかり、山下洋、三好康広、藤田愛、渡邊剛志、水谷佳敬、楠目晃子、杉見創、梅崎靖、菅幸恵、福田雅史、楠田展子、安日一郎。妊娠糖尿病の新診断基準例の産褥早期予後とそのリスク因子。第29回日本糖尿病・妊娠学会。2013(H25)年11月1日-2日、岐阜市(口演)
- 釘島ゆかり、山下洋、水谷佳敬、渡邊剛志、楠目晃子、橋本崇史、杉見創、梅崎靖、菅幸恵、福田雅史、楠田展子、安日一郎。妊娠糖尿病の新診断基準例の産褥早期予後。第49回日本周産期・新生児医学会学術集会。2013(H25)年7月14-16日、横浜市(口演)
- Y.Kugishima, I. Yasuhi, H. Yamashita, M. Fukuda, T. Watanabe,

Y. Mizutani, A. Kuzume, T. Hashimoto, S. Sugimi, Y. Umesaki, S. Suga, N. Kusuda. Risk factors associated with postpartum impaired glucose tolerance at the first postpartum screening in women with gestational diabetes. 第33回米国母体胎児学会 (SMFM) 年次学術集会. 2013 (H25) 年 2 月 11-16 日、サンフランシスコ、米国 (ポスター)

- 釘島ゆかり、山下洋、渡辺剛志、水谷佳敬、楠目晃子、橋本崇史、杉見創、梅崎靖、菅幸恵、福田雅史、楠田展子、安日一郎. 妊娠糖尿病女性の産褥耐糖能異常の予測因子. 第27回日本糖尿病学会・妊娠学会. 2012 (H24) 年 11 月 16-17 日、東京 (口演)

- 釘島ゆかり、山下洋、楠目晃子、山内祐樹、橋本崇史、杉見創、八並直子、菅幸恵、福田雅史、楠田展子、安日一郎. 妊娠糖尿病女性の産褥耐糖能異常の予測因子. 第64回日本産科婦人科学会総会. 2012 (H24) 年 4 月 13-15 日、神戸市 (口演: 高得点演題)

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

分担研究課題

妊娠中糖代謝異常スクリーニング陽性女性における産後の母児検診
出生コホートをを用いた前向き研究-小児期代謝指標と母体因子との関連に関する研究

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

胎生期の母体代謝環境が児の小児期における代謝にどのような影響を及ぼすのかを明らかにすることを目的とし、今年度本研究では母体の糖代謝と児の 5 歳、9 歳（前後）における代謝指標との関連を検討した。母体妊娠糖尿病の有無、5～6 歳または 7～11 歳の年齢で 4 群に分けて児の体格、糖・脂質代謝を ANOVA、線形回帰分析を用いて比較した。

A. 研究目的

近年、成人メタボリック症候群の発生起源が胎児期にあるという、胎児起源説に加え、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）。また、幼児期や思春期の肥満は成人期肥満へトラッキングすることが知られており、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。

母体糖代謝異常が児に対して、いつからどのような影響があるのかはまだ明らかになっていない。そこで、今年度本研究では母体の糖代謝と児の 5 歳、9 歳（前後）における代謝指標との関連を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得、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、同意を得て行った。

B. 研究方法

対象:成育コホート及び母体 GDM（妊娠糖尿病）コホート参加者 1125 名。母体 GDM の有無、年齢により以下の 4 群に分けた。

✓ 5 歳児：4.6—7.8 歳 1064 名

✧ GDM:nonGDM 50:1014

✓ 9 歳児：8 歳—12.2 歳 111 名

✧ GDM:nonGDM 14:97

男女はほぼ同数であった。

群分けにおける年齢設定の理由として、小学校中学年以降思春期年齢にかけて肥満度、小児生活習慣病が増加することが報告されているため、8 歳未満と 8 歳以上で分けることとした。成育コホート参加者を健常コントロール群とした。

方法：

以下の項目を 5 歳および 9 歳母体 GDM 群、nonGDM 群の 4 群に分けて比較 (5YGDM-, 5YGDM+, 9YGDM-, 9YGDM+)

- ✓ 身長、体重、肥満度、腹囲、血圧
- ✓ WBC、BG、HbA1c、GA、LDLC、HDLc、IGF-I、

インスリン

統計：同年齢内の二群の比較は t 検定、Wilcoxon 順位和検定、4 群間の比較は ANOVA、 χ^2 二乗検定、Kruskal-Wallis 検定を用いた。年齢との相関は、線形回帰分析を用いた。

C. 研究結果

身長体重は年齢と共に全例で標準範囲内で増加した。肥満度は 4 群間で有意差はなかったが、9YGDM+群で肥満度が高い傾向があった。腹囲は 5YGDM+が 5YGDM-に比し有意に大きかった (49.8 vs 52.5 cm (mean), $P < 0.0001$)。9 歳では有意差はないものの、GDM+群で大きい傾向にあった (55.3 vs 57.9 cm) (図 1)。血圧は、5 歳において GDM+群が-群よりも有意に高値であった。9 歳では有意差はないものの GDM+群で高値の傾向を示した (図 2)。

HbA1c は、9YGDM+群が 9YGDM-, 5YGDM-群よりも有意に高値であった (それぞれ Mean 5.3, 5.14, 5.06%)。5YGDM+群 (Mean 5.20%) は他群との間で有意差はなかった (図 3)。一方、グリコアルブミン (GA) は各年齢での 2 群間においても 4 群間においても有意差はなかった (図 4)。グリコアルブミンは、GDM+群において年齢と有意な正の相関を示した (図 5)。LDL コレステロールは群間に有意さはなかったが 5 歳のコントロール群で異常高値を示した者があった。HDL コレステロールは各年齢の GDM+、GDM-群間では有意差はなかったが、年齢と共に上昇していた。IGF-I は 5 歳の 2 群間で GDM+群が有意に高値であった ($P < 0.001$) (図 6)。IGF-I、インスリン値は GDM+群の検討で、年齢と共に有意に上昇していた。

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。

母体の糖代謝異常は児の出生時体重に影響することはよく知られているが、出生後思春期前の代謝への影響を大規模に検討されることは少なく、明らかではない。今回の検討では、GDM の母から生まれた児は、5 歳の時点で肥満度に有意差はないものの内臓脂肪と密接に関連のある腹囲が有意に大きく、9 歳では肥満度も腹囲も GDM+群で大きい傾向にあった。5 歳 GDM+群では収縮期血圧も有意に高値であり、メタボリック症候群の予備軍となっている可能性が示唆された。

糖代謝では、HbA1c が 5 歳では有意差はなかったものの 9 歳時に GDM+群で有意に高値であり、小児期から前思春期にかけて糖代謝異常の形質が形成される可能性が考えられた。グリコアルブミンは年齢と共に上昇していたが、GDM+群と-群との間で上昇に有意差はなかった。以前の我々の検討では、母体 GDM の有無にかかわらず、出生時体重の低い児 (SGA 児) において 5 歳における GA 値が AGA 児に比して有意に高値であった。GA は HbA1c よりも食後高血糖を反映することが報告されており、母体の糖代謝異常以外の胎内環境がインスリン抵抗性に寄与している可能性が考えられる。脂質代謝に対する GDM の負の影響は、今回対象とした年齢群では認めなかった。

血中 IGF-I 値は、内因性成長ホルモン分泌に依存しているが、栄養状態も反映している。5 歳の GDM+群で-群に比し有意に高値であったのは、この年齢における肥満度の差 (有意ではないが) を反映している可能性が示唆された。

今回の対象者には、顕性の糖/脂質代謝異常は認めていないが、以上の結果は、これらの変化が特に母体 GDM から生まれた児において、小児期早期から潜在性に進行している可能性を示唆している。成人期のメタボリック症候群予防のために、これらハイリスク群への早期介入の必要性があると考えられた。

E. 結論

母体 GDM は、幼児期から学童期の前思春期においてすでに、内臓脂肪の蓄積や肥満、血圧、糖代謝異常に潜在的な影響を与えている可能性が示唆され、早期介入による発病予防が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. 2014; 80(5): 706-713
2. Kappelgaard AM, Kiyomi F, Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T. The impact of long-term growth hormone treatment on metabolic parameters in Japanese patients with short stature born small for gestational age. 2014; 81(4): 272-279
3. Yoshizawa-Ogasawara A, Katsumata N, Horikawa R, Satoh M, Urakami T, Tanaka T. Third-generation Aromatase Inhibitor improved Adult Height in a Japanese Boy with Testotoxicosis. 2014; 23(2): 53-58
4. 堀川玲子, 田中敏章, 横谷進, 清野佳紀, 小川憲久, 清見文明, Anne-Marie kappelgaard. SGA性低身長症に対する成長ホルモン投与における△身長SDS及び△IGF-I SDSの相関関係 ホルモンと臨床 2013; 60(12): 小児内分泌学の進歩2013 1011-1014
5. Takenouchi T, Tsukahara Y, Horikawa R, Kosaki K, Kosaki R. Four-Decade-Old Mummified Umbilical Tissue Making Retrospective Molecular Diagnosis of Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency. American Journal of Medical Genetics partA. 2014; 2679-2681
6. Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinnno T, Horikawa R, Amemiya S, Ogata T, Fukami M, Ohtake A. Hypogonadotropic hypogonadism in a female patient previously diagnosed as having waardenburg syndrome due to a sox10 mutation. Endocrine. 2014 Oct 2 [Epub ahead of print]
7. Izumi Y, Suzuki E, Kanzaki S, Yatsuga S, Kinjo S, Igarasi M, Maruyama T, Sano S, Horikawa R, Sato N, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Ogata T, Yoshimura Y, Fukami M. Genome-wide copy number analysis and systematic mutation screening in 58 patients with hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril. 2014; 102(4): 1130-1136
8. Hori T, Yamaguchi S, Shinkaku H, **Horikawa R**, Shigematsu Y, Takayanagi M, Fukao T. Inborn errors of ketone body utilization. Pediatr Int. 2015 Jan 6. [Epub ahead of print]
9. Chida N, Kobayashi I, Takezaki S, Ueki M, Yamazaki Y, Garelli S, Scarpa R, **Horikawa R**, Yamada M, Betterle C,

Notarangelo LD, Yawaka Y, Ariga T.
Disease specificity of
anti-tryptophan hydroxylase-1 and
anti-AIE-75 autoantibodies in APECED
and IPEX syndrome. Clin Immunol. 2015
Jan;156(1):36-42.

【総説・著書】

1. 堀川玲子： 性分化疾患診療ガイドラ
イン 小児内科 46(7):864-872;2014
2. 堀川玲子： 低血糖・代謝異常を疑う
子どもの観察と評価 小児看護ベスト
プラクティス フィジカルアセスメン
トと救急対応 (及川郁子監修 西海

真理・伊藤龍子責任編集) 中山書店
(2014. 2. 28 pp86-87)

3. 堀川玲子： さまざまな症状や検査異
常への対応と診断、治療 非典型的の外
性器 (外性器異常) ビギナーのため
の小児内分泌診療ガイド (有阪治編
集) 中山書店 (2014. 3. 31
pp140-149)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

图1 waist circumferences

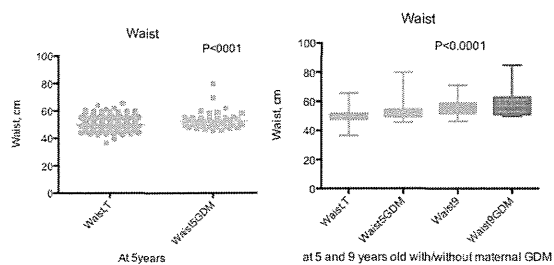


图2 Systolic blood pressure

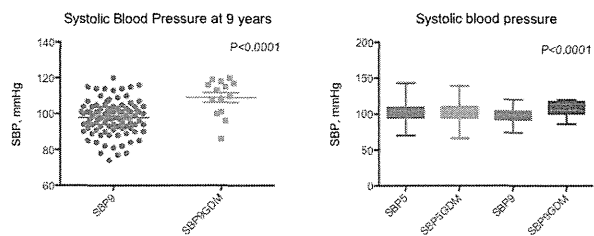


图3 Comparison of HbA1c levels among four groups

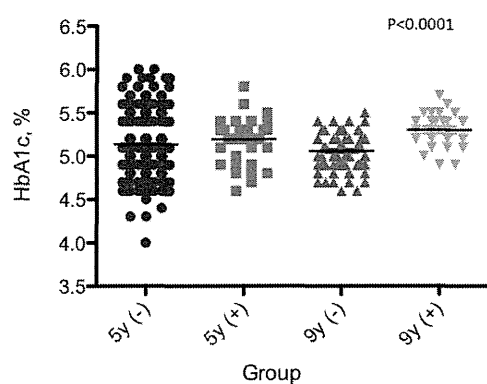
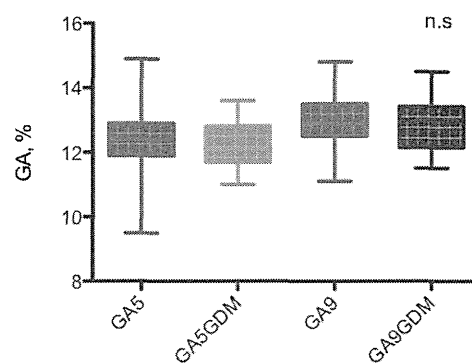
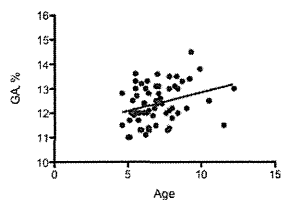


图4 Glycoalbumin levels



Correlation of Age and GA levels in Children of GDM mothers



Correlation of Age and HbA1c levels in Children of GDM mothers

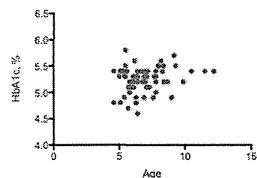
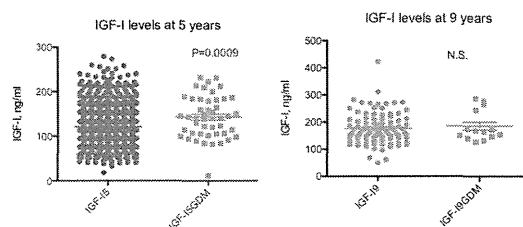


图5

图6 IGF-I levels



平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

分担研究課題
出産イベントと長期的健康に関する母子健康手帳研究

研究分担者 坂本なほ子 順天堂大学医学部公衆衛生学教室 非常勤講師

研究要旨

妊娠時の健康状態と約 20～45 年後の女性の長期健康予後との関連を明らかにするため、平成 22 年 12 月から平成 25 年 9 月にかけて国立成育医療研究センター産科において妊娠分娩管理した妊婦のうち、出生コホート研究(BOSHI コホート)に参加した方とその母親(児の祖母)に関する母子健康手帳情報を解析した。その結果、PIH の発症は、世代間(母娘)で継承されていることが日本人においても明らかとなった。しかし、娘の妊娠時年齢・妊娠前 BMI・初経産で調整すると、娘の PIH 発症に対しては妊娠前 BMI のみが、独立して関連している傾向を認めた。また、妊娠前肥満のリスク因子は、母(祖母)が妊娠機に尿糖陽性であること、母(祖母)の妊娠前 BMI が大きいことであることが明らかとなった。オッズ比はそれぞれ、約 5 と 1.5 であった。

研究協力者

三戸麻子(国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター)

佐藤志織(国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター)

川崎麻紀(国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター)

羊利敏(国立成育医療研究センター 小児がん疫学・臨床疫学センター)

一方、我が国では、これらを合併した女性の多くが産後放置され、加齢に伴い高血圧症、糖尿病、脂質代謝異常症を発症し、さらには心疾患や脳血管障害に発展していることが日常診療で経験されているが、実態は明らかにされていない。妊娠を起点とした女性のリプロダクション・サイクルの環境と、その後の妊娠中から成人期・老年期の健康問題との関連性を明らかにすることは、女性の健康支援と次世代の健全育成とを効率よく行うために重要と考えられる。

A. 研究目的

妊娠というイベントは女性にとって、人生の負荷試験の時期と考えられる。妊娠中に妊娠高血圧症候群や子癇前症、妊娠糖尿病、早産、胎盤機能不全を合併すると将来において女性自身が高血圧、糖尿病を合併しやすく、延いては心血管疾患を発症しやすいことが海外では明らかにされつつある。

そこで、国立成育医療研究センターで妊娠・分娩管理された妊婦の母親を対象に、妊婦出生時の母子健康手帳のデータを用いて、妊娠中の血圧、尿蛋白、尿糖、分娩週数、出生時体重、体重変化などの妊娠時の情報と約 20～45 年後の女性の長期健康予後との関連を明らかにする。

本年度は妊娠高血圧症候群(以下、PIH)と成人肥満について解析を行った。

B. 研究方法

1. 対象

平成 22 年 12 月から平成 25 年9月にかけて国立成育医療研究センター産科において妊娠分娩管理した妊婦のうち出生コホート研究(BOSHI コホート)に参加した方とその母親を対象とする。

2. 資料

祖母が研究参加者を妊娠していた際の母子健康手帳情報と質問票で収集した情報を用いた。母子健康手帳情報は BOSHI コホート研究において収集されているので、それを利用した。多胎出産を除き、2つの母子手帳情報が揃った件数は 1334 件であった。

3. 方法

既往・現病と妊娠中の健康状態との関連はロジスティック回帰分析を行った。有意水準は $p<0.05$ とした。解析には SPSS ver. 21 を使用した。

仮説が異なるため、PIH 解析と肥満解析は別々のデータセットを作成し、解析した。

C. 研究結果

1. PIH 解析データの記述統計

1334 件のデータセットから、情報欠損のある 52 件を除いた 1282 件を解析に用いた。祖母が PIH を発症したのは 303 件であり、発症しなかった正常血圧妊娠は 979 件であった。表 1-2 に基本情報をまとめた。

表1 祖母(母)の基本情報

		PIH (n=303)	正常血 圧妊娠 (n=979)	P value
基本背景				
身長 (cm)	Mean (SD)	157.7 (4.9)	156.8(4. 4)	N.S.
妊娠前体重 (kg)	Mean (SD)	50.5 (6.0)	48.9 (5.3)	0.03
妊娠前 BMI	Mean (SD)	20.8 (2.5)	20.2 (2.4)	<0.001
初産	N (%)	121 (54.0)	320 (45.2)	0.002
出産結果				
分娩週数 (weeks)	Mean (SD)	40.0 (1.4)	40.0 (3.6)	N.S.
早産 (<37weeks)	N (%)	7(2.3)	26 (2.7)	N.S.
児出生体重 (g)	Mean (SD)	3161.8 (416.8)	3164 .9 (391.3)	N.S.
低出生体重 児 (<2500g)	N (%)	11 (3.6)	33 (3.3)	N.S.

表 2 母(娘)の基本情報

		PIH (n=303)	正常血 圧妊娠 (n=979)	P value
基本背景				
身長 (cm)	Mean (SD)	159.4 (5.2)	159.4 (5.5)	N.S.
妊娠前体重 (kg)	Mean (SD)	54.0 (8.8)	51.6 (6.9)	0.03
妊娠前 BMI	Mean (SD)	21.1 (2.9)	20.3 (2.4)	0.03
初産	N (%)	37 (54.4)	769 (62.3)	0.04
出産結果				
分娩週数 (weeks)	Mean (SD)	36.9 (3.7)	39.2 (1.4)	<0.001
早産 (<37weeks)	N (%)	17 (35.4)	67 (5.4)	<0.001
児出生体重(g)	Mean (SD)	2504.2 (867.1)	3010.7 (401.0)	<0.001
低出生体重児 (<2500g)	N (%)	20 (41.7)	67 (5.4)	<0.001

2. PIH の世代間継承

母(祖母)が娘(母)を出産した際に PIH を発症したことは娘の PIH 発症のリスク因子であり、粗オッズ比 2.2 (95%CI: 1.2-4.0)であった。しかし、娘の妊娠前リスク因子(年齢、妊

娠前 BMI、初経産)で調整すると、有意ではなくなった(表 3)。

娘の PIH 発症には、自身の妊娠前 BMI の関与がもっとも関連していた(表 4)。

表3 母の PIH が娘の PIH 発症に与える影響

	OR (95%CI)	P value
PIH の家族歴(母 PIH)なし	1	-
PIH の家族歴(母 PIH)あり	2.19 (1.21-3.97)	<0.001
PIH の家族歴あり+娘の妊娠 前リスク(年齢+BMI+初経産)	1.723 (0.-3.49)	0.102

表4 PIH 発症に与える影響

	OR (95%CI)	P value
母 PIH	1.72 (0.90-3.31)	0.1
妊娠時年齢	1.00 (0.92-1.07)	0.86
妊娠前 BMI	1.11 (1.00-1.24)	0.05
初経産	0.08 (0.92-3.94)	0.1

3. 肥満解析データの記述統計

1334 件のデータセットから、尿糖記載のない 415 件および情報欠損のある 919 件を除いた 313 件を解析に用いた。

表5 胎内環境の基本情報

母(祖母)	尿糖(+)以上	尿糖(±)以下
	N=45	N=268
女性の母の妊娠時年齢(歳)	27 (21-36)	27 (19-40)
女性の母の身長 (cm)	157 (148-163)	157.5 (146.5-175)
女性の母の妊娠前 BMI (kg/m2)	19.9 (17.3-27.3)	19.7 (15.8-25.6)
女性の母の妊娠前肥満 (%)	4.44 (N=2)	1.49 (N=4)
女性の母の経産 (%)	41.8 (N=18)	53.8 (N=132)
女性の母の妊娠中の体重増加量 (kg)	12 (4.6-22)	11.5 (2.5-25.5)

祖母(母)において母子健康手帳の尿糖記載が (+) 以上を1回以上認めたケースは 45 件あり、(±)以下は 268 件であった。この 2 群について胎内環境の基本情報を表 5 にまとめた。2 群間には統計学的な有意差はみられなかった。

娘(母)出生時の状況を表 6 にまとめた。在胎週数 37 未満についてのみ 2 群間に有意差がみられた。

また、娘(母)が児(孫)を妊娠している時の情報を表 7 にまとめた。妊娠前肥満について 2 群間に有意差がみられた。

4. 胎内尿糖曝露の影響

妊娠前肥満に影響を与えると考えられる要因を投入してロジスティック回帰分析を行い、粗オッズ比と、調整オッズ比を求めた(表 8)。母(祖母)の尿糖(+)以上と母(祖母)の妊娠前 BMI が統計学的に有意な要因であることが明らかとなった。

表6 娘(母)出生時の状況

母(祖母)	尿糖(+)以上	尿糖(±)以下	p
	N=45	N=268	
出生週数(週)	40 (33-42)	39 (34-43)	N.S
出生時体重(g)	3150 (1602-4250)	3140 (1800-4600)	N.S
2500 g 以下の低出生体重児(%)	9.09 (N=4)	4.26 (N=11)	N.S
巨大児(%)	2.44 (N=1)	3.89 (N=10)	N.S
在胎 37 週未満 (%)	11.1 (N=5)	2.99 (N=8)	0.028

表 7 娘(母)出生時の状況

母(祖母)	尿糖(+)以上	尿糖(±)以下	p
	N=45	N=268	
妊娠時年齢 (歳)	32 (25-35)	32 (20-41)	N.S
妊娠時身長 (cm)	158.5 (143-168.9)	160 (144-176)	N.S
妊娠前 BMI (kg/m ²)	19.8 (14.9-29.0)	19.5 (16.0-32.1)	N.S
妊娠前肥満 (%)	13.3 (N=6)	2.61 (N=7)	0.005

表 8 女性の妊娠前肥満に与えるリスク因子

	粗オッズ* (95%CI)	調整オッズ*† (95%CI)
妊娠時年齢	0.94 (0.78-1.1)	0.90 (0.74-1.1)
娘(母)出生 体重	1.00 (0.99-1.01)	1.00 (0.99-1.0)
在胎 37 週未 満	4.77 (0.94-24.2)	9.02 (0.96-85.1)
母(祖母)尿 糖(+)以上	5.7 (1.8-18.0)	4.8 (1.4-16.9)
母(祖母)の 妊娠中の体 重増加量	0.88 (0.77-1.1)	0.91 (0.84-1.2)
母(祖母)の 妊娠前 BMI	1.5 (1.2-1.9)	1.5 (1.1-1.9)

†:妊娠時年齢、出生体重、在胎 37 週未満、祖母(母)尿糖陽性、祖母の妊娠中の体重増加、祖母の妊娠前 BMI で調整

D. 考察

本研究における「妊娠中の母体尿糖(+)以上」は、胎児期の軽度高血糖曝露を反映し

ている可能性があり、この軽度血糖曝露が成人期女性の肥満のリスクになる可能性がある。

本研究の限界の1つは、PIH の検討、肥満の検討、ともに、父親に関する情報が収集できず、高血圧や肥満に対する父親からの遺伝的影響を検討していない点である。次に、関連する生活環境についての情報が収集できず、検討していない点である。

肥満に関する結果は、成人期肥満を妊娠前 BMI で検討したため、一般成人男性および一般成人女性に今回の結果が当てはまるかどうか不明である。

E. 結論

母子健康手帳情報を解析した。その結果、PIH の発症は、世代間(母娘)で継承されていることが日本人においても明らかとなった。しかし、娘の妊娠時年齢・妊娠前 BMI・初経産で調整すると、娘の PIH 発症に対しては妊娠前 BMI のみが、独立して関連している傾向を認めた。また、妊娠前肥満のリスク因子は、母(祖母)が妊娠機に尿糖陽性であること、母(祖母)の妊娠前 BMI が大きいことであることが明らかとなった。オッズ比はそれぞれ、約 5 と 1.5 であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- ・ N. Sakamoto, R. Horikawa and N. Arata: The use of pregnancy-related data for predicting woman's long-term health prognosis. 47th SER Meeting, Seattle, 2014
- ・ Asako Mito, Naoko Arata, Dogmei Qui, Naoko Sakamoto, Yukihiro Ohya, Atsuko Murashima, Atsuhiko Ichihara, Michihiro Kitagawa; Blood pressure one month after delivery will predict subsequent hypertension five years after delivery . The International Societies of Obstetric Medicine. New Orleans, LA, USA, 2014.10.28
- ・ 荒田尚子, 和栗雅子, 安日一郎, 宮越敬, 釘島ゆかり, 長村杏奈, 三戸麻子, 坂本なほ子: 妊娠糖尿病を合併した女性の管理・フォローアップに関する医療者および医療機関への実態調査. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪. 2014.5.24
- ・ 川崎麻紀, 荒田尚子, 三戸麻子, 佐藤志織, 小川浩平, 坂本なほ子, 堀川玲子, 村島温子, 小川佳宏, 左合治彦; 胎内高血糖暴露の次世代への連鎖について. 第30回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 長崎. 2014.11.29 (学会 11/28-29)
- ・ 佐藤志織, 荒田尚子, 坂本なほ子, 川崎麻紀, 三戸麻子, 小川浩平, 堀川玲子, 谷山松雄, 村島温子, 大矢幸弘, 左合治彦; 胎内高血糖暴露と成人期女性の肥満との関連. 第30回日本糖

尿病・妊娠学会年次学術集会. 長崎.
2014.11.29 (学会 11/28-29)

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
平成 26 年度 分担研究報告書

分担研究課題

日本人妊娠糖尿病発症女性における糖尿病・妊娠糖尿病関連遺伝子に関する研究

研究分担者 宮越敬 慶應義塾大学医学部産婦人科 専任講師

研究要旨

2 型糖尿病と類似した病態を示す妊娠糖尿病 (GDM) の発症に遺伝要因の関与が指摘されている。しかしながら、これまで日本人女性における GDM 感受性遺伝因子の網羅的な解析は行われていない。平成 26 年度の目的は、前年度の予備検討結果をもとに塩基配列解析を行う糖尿病関連遺伝子を増やし、日本人 GDM および正常耐糖能 (NGT) の遺伝因子の検討を行うことである。具体的には、母体年齢をマッチさせた GDM193 例と正常耐糖能 (NGT) 328 例を対象とし、母体末梢血 DNA を用いて既知の T2DM 関連遺伝子 (73 遺伝子 : SNP 125 箇所) の遺伝子型を解析したところ、10 遺伝子 (SNP 12 箇所) において GDM および NGT 間でアレル頻度に有意差を認めた (オッズ比 : 1.41-2.15)。また、10 遺伝子中 5 遺伝子はこれまで未報告の GDM 関連遺伝子であり、SNP 解析が日本人女性における GDM 発症の病態解明につながる可能性が示唆された。

研究協力者

春日義史 (慶應義塾大学 医学部産婦人科)
秦健一郎 (独立行政法人国立成育医療研究
センター 周産期病態研究部)
前原佳代子 (独立行政法人国立成育医療研
究センター 周産期病態研究部)

A. 研究目的

疾患の発症には遺伝要因と環境要因が関わっており、多くは両者が複雑に関与する多因子疾患である。2 型糖尿病 (T2DM) では、SNP 解析や全ゲノム関連解析 (genome wide association study) を中心とした分子遺伝学的解析手法を用いて疾患関連候補遺伝子の探索が行われ、膵β細胞およびインスリン感受性関連の遺伝

因子のその病態への関与が指摘されている。

T2DM と類似した病態を示す妊娠糖尿病 (GDM) にも遺伝要因の関与が指摘されている。しかしながら、これまで日本人女性における GDM 感受性遺伝因子の網羅的な解析は行われていない。平成 25 年度の予備検討では、GDM および正常耐糖能群間でアレル頻度差を示す遺伝因子を認めた。本年度の目的は、塩基配列解析を行う糖尿病関連遺伝子を増やし、日本人 GDM および正常耐糖能 (NGT) の SNP 解析を行うことである。

B. 研究方法

2011 年～2013 年末までに当院で周産期管理を行った日本人単胎妊娠のうち、母体年齢をマッチさせた GDM193 例と正常耐糖能 (NGT) 328 例を解析対象とした。なお、GDM の診断には新診断基準を用い、明らかな糖尿病合併例は対象から除外した。また、対象例の臨床情報は当院の周産期データベースより抽出した。

分娩後に母体末梢血から DNA を抽出し、Sequenom 社の MassARRAY システムを用いて既知の T2DM 関連遺伝子 (75 遺伝子: SNP 142 箇所) の遺伝子型を解析した (表 1)。MassARRAY システムはマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法 (Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: MALDI-TOFMS) を使用しており、高い特異性と質量数の差に基づき正確なアレルの同定が可能であることを特徴としている。MassARRAY システムにて得られた遺伝子型をもとに case-control 関連解析および logistic 回帰分析を行い、GDM と有意な相関を示す遺伝子を抽出した。なお、 $P < 0.05$ の場合に統計学的有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、研究分担者の所属機関である慶應義塾大学医学部の倫理審査委員会の承認を得て実施された (承認番号 20130160)。また、本研究では研究協力者に新たな負担は発生せず、

かつ個人情報の保護に万全を期すことにより不利益も生じない。

C. 研究結果

表 2 には両群の母体背景を示す。NGT 群に比べ GDM 群の BMI は有意に高値であり、肥満妊婦 ($BMI \geq 25$) が高率であった。分娩週数に関して、統計学的には両群間に有意差を認めたが、臨床的には同等と考えられた。

母体末梢血 DNA を用いて 73 遺伝子 (SNP 125 箇所) の遺伝子型を決定できた。GDM および NGT 間において、10 遺伝子 (インスリン感受性関連: 7 遺伝子, インスリン分泌関連: 3 遺伝子) の SNP 12 箇所においてアレル頻度に有意差を認め、オッズ比は 1.41-2.15 であった (表 3)。特に 5 遺伝子は case-control 関連解析および logistic 回帰分析の双方において有意差を認めた。

D. 考察

これまで欧米人を中心に GDM 発症に関連する遺伝子多型についての臨床研究が行われてきた。2013 年に発表された systematic review によると 10 遺伝因子が GDM 関連遺伝因子として抽出された。具体的には、(1) インスリン分泌に関与する Transcription factor 7-like 2 (TCFL2)、Glucokinase (GCK)、Potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 11 (KCNJ11)、CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1 (CDKAL1)、

Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2 (IGFBP2)、Melatonin receptor 1B (MTNR1B)、(2) インスリン感受性に関与する Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG)、Insulin receptor substrate 1 (IRS1)、(3) その他、エネルギー代謝に関与する Adrenoceptor beta 3 (ADRB3)、炎症に関与する Tumor necrosis factor (TNF) である。

平成 25 年度に行った T2DM 関連 13 遺伝子に着目した SNP 解析では、膵臓形成に関与する遺伝因子において日本人 GDM および NGT 間でアレル頻度差を認めた。そこで平成 26 年度は、より多くの既報 T2DM 関連遺伝子に着目することとした。PubMed などのデータベースを用いて既報の T2DM 関連遺伝子を検索した結果、75 遺伝子 (SNP 142 箇所) を抽出し SNP 解析を行った。

平成25年度の予備検討時には塩基配列解析にInvader法を採用したが、解析効率を上昇させるためにMassARRAYシステムを採用した。その結果、Invader法施行時に比べ短期間で解析を行うことができ、75 遺伝子 (SNP 142箇所) のうち73遺伝子 (SNP 125箇所) の遺伝子型決定に至った。なお、2遺伝子 (SNP 17箇所) ではプライマー設計が困難であり、PCR反応が適切に行われなかった。

GDMおよびNGT間でアレル頻度に有意差を認めた10遺伝子中7遺伝子はインスリン感受性への関与が推測される遺伝子であり、本研究のGDM例におけるBMI高値・肥満高頻度という母体背景を反映したものと

考えられた。また、10遺伝子中5遺伝子はこれまでGDMとの関連が指摘されていない遺伝子であり、SNP解析が日本人女性におけるGDM発症の病態解明につながる可能性が示唆された (表4))。

E. 結論

今回我々は、日本人妊婦を対象に既知の糖尿病関連候補遺伝子(計 73 遺伝子)について多型情報を取得し、GDM との関連を検討した。Case-control 関連解析および logistic 回帰分析により日本人 GDM 発症に関与する有力な候補遺伝因子(10 遺伝子)が抽出され、SNP 解析が日本人女性における GDM 発症の病態解明につながる可能性が示唆された。

F. 参考文献

- Zhang C, Bao W, Rong Y, Yang H, Bowers K, Yeung E, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. Human reproduction update. 2013;19:376-90.

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ikenoue S, Miyakoshi K, Saisho Y, Sakai K, Kasuga Y, Fukutake M, et al. Clinical impact of women with gestational diabetes mellitus by