

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ヘ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-1、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、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 (49.8vs 52.5cm (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 57.9cm) (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-1 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-1、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-1 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 part A. 2014; 2679-2681
6. Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinno 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

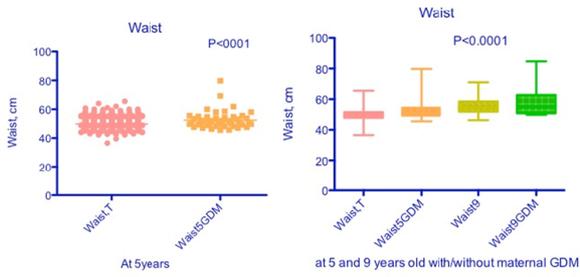
真理・伊藤龍子責任編集) 中山書店
(2014.2.28 pp86-87)

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)

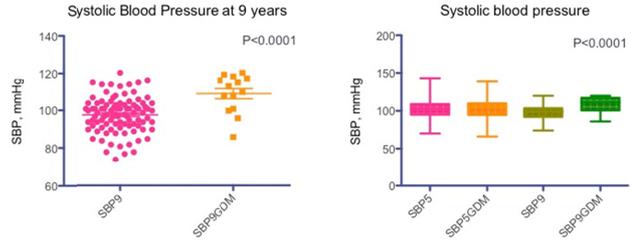
H . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

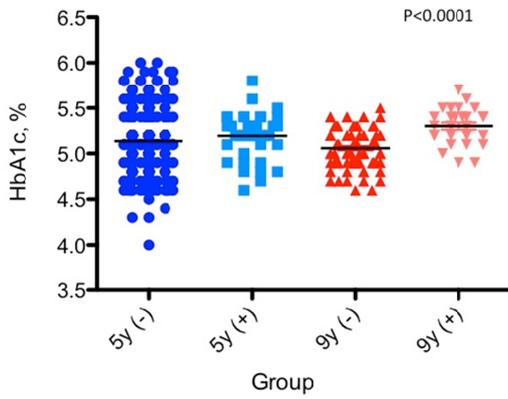
☒1 waist circumferences



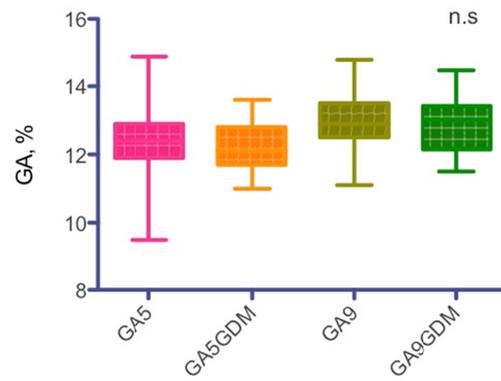
☒2 Systolic blood pressure



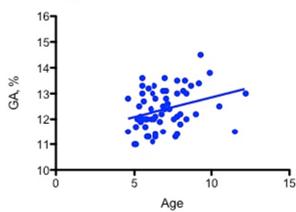
☒3 Comparison of HbA1c levels among four groups



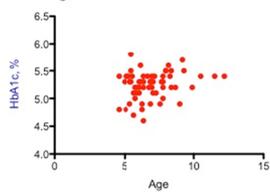
☒4 Glycoalbumin levels



Correlation of Age and GA levels in Children of GDM mothers



Correlation of Age and HbA1c levels in Children of GDM mothers



☒5

☒6 IGF-I levels

