



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	妊娠糖尿病が周産期アウトカム及び生後の神経発達に及ぼす影響 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	齊藤, 良玄
Description	配架番号 : 2760
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15442号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89946
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SAITO_Yoshihiro_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 齊藤 良玄

学 位 論 文 題 名

妊娠糖尿病が周産期アウトカム及び生後の神経発達に及ぼす影響

(Effects of gestational diabetes on perinatal outcomes and neurodevelopment in children)

【背景と目的】妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)は一般的な産科合併症で、巨大児や Large for gestational age(LGA)、妊娠高血圧症候群(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)、早産の原因となるだけでなく、将来的にも母児ともに生活習慣病の発症が危惧される。世界的には肥満妊婦が増加し診断基準を厳しくした criteria が提唱された。具体的には 75g 糖負荷試験で、従来は 100(負荷前)-180(1時間後)-150(2時間後) mg/dL の cutoff 値で 2 ポイント以上陽性の場合に GDM と診断されたが、新診断基準では cutoff 値が 92-180-153 mg/dL に変更となり、しかも 1 ポイント以上陽性であれば GDM と診断されるようになった。わが国でも 2010 年からこの criteria を採用したが、日本で起こっていた問題はやせ型妊婦の増加と出生体重の減少だった。そしてこの criteria 変更後の GDM について大規模な調査はわが国では行われていない。

出生体重は妊娠前 body mass index(BMI)と妊娠中の体重増加量(gestational weight gain, GWG)と相関することが知られている。妊娠前 BMI によって GWG の指標が定められ、厚生労働省「健やか親子 21」推進検討会が作成した「妊産婦のための食生活指針」の分類(厚生労働省分類)とアメリカ医学研究所が作成した the Institute of Medicine(IOM)分類が用いられているが、わが国の GDM と診断された女性(GDM 女性)にとってどちらの指標が適切かは検討されていない。

また、肥満妊婦では児の自閉症スペクトラム障害(Autism Spectrum Disorder: ASD)、注意欠如多動症との弱い関連が指摘されているが、肥満の多い GDM 女性で生後の神経発達の遅れについて調査した報告はない。

本学位論文は以下の 3 章から構成されている。第 1 章では、わが国における GDM と妊娠前 BMI および GWG の実態について検討した。第 2 章では、GDM が周産期アウトカム[small for gestational age(SGA), LGA, 巨大児, HDP]について及ぼす影響について検討した。最後に第 3 章では、GDM が生後の神経発達に及ぼす影響について検討した。

【対象と方法】本研究では環境省子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)の data を用いた。第 1 章と第 2 章では、出生時までの 85,228 人を研究対象とした。第 1 章では GDM 女性の基本属性について明らかにし、厚生労働省分類と IOM 分類を用いて GDM 女性の GWG 分布を明らかにした。次に、第 2 章では厚生労働省分類を用いて、妊娠前 BMI と GWG サブグループ間で比較をおこない、GDM ではない女性(非 GDM 女性)に対する GDM 女性の周産期アウトカムをオッズ比(95%信頼区間)[odds ratio(95% confidence interval), OR(95%CI)]で表した。最後に、第 3 章では、4 歳時までの 81,705 人を研究対象とした。生後 6 か月から 4 歳まで半年毎に Japanese-Ages and Stages Questionnaires-third edition(J-

ASQ-3)質問票第3版から、各ドメイン(コミュニケーションスキル、粗大運動スキル、微細運動スキル、問題解決能力、個人・社会的スキル)が cutoff 値を下回る神経発達の遅れた児を抽出し、一般化推定方程式という経時解析手法を適用して、非 GDM 女性から生まれた児に対する、GDM 女性から生まれた児の神経発達の遅れをオッズ比(95%CI)で示した。

【結果】第1章では、2,216人がGDMと診断され有病率は2.6%だった。GWGはGDM女性群(GDM群)(7.9 ± 5.1 kg)が非GDM女性群(非GDM群)(10.5 ± 4.3 kg, $p < 0.001$)より25%低値であった。

第2章では、やせ型女性でGWGが不足であった場合、SGA児の発生率はGWGが至適もしくは過剰だった場合と比較して、非GDM群、GDM群ともに高かった(非GDM群16%、GDM群17%)。一方、過体重/肥満($BMI \geq 25$ kg/m²)女性でGWGが不足であった場合、GDM群のSGA発生率は非GDM群に比べ、オッズ比(95%CI)が1.78(1.02-3.12)と有意に高かった。また、過体重/肥満女性で、GWGが過剰であった場合には、GDM群のLGA児の発生率は非GDM群に比べ、オッズ比(95%CI)が2.04(1.56-2.67)と有意に高かった。

第3章では、GDM女性から生れた児における、問題解決能力が遅れる確率のオッズ比(95%CI)は、非GDM女性から生まれた児と比較して1.24(1.12-1.36)と有意に高く、児の性別で層別化した場合でも有意に高かった。微細運動スキルおよび個人・社会的スキルが遅れる確率のオッズ比(95%CI)は、それぞれ1.15(1.03-1.27)および1.18(1.04-1.33)とGDM女性から生れた児において有意に高かった。しかし、GDM女性から生れた女児において、微細運動スキルと個人・社会的スキルが遅れる確率のオッズ比(95%CI)はそれぞれ1.16(0.96-1.39)および1.15(0.92-1.45)と有意な上昇を示さなかったが、男児では、それぞれ1.15(1.01-1.32)および1.18(1.01-1.37)と有意な上昇がみられた。

【考察】今回の集団におけるGDMの有病率は海外の先行研究と比較して低い結果であった。日本ではやせ型女性の割合が高いことが影響していると考えられる。やせ型女性でGWGが不足した場合は、GDM女性であってもSGA児の発生に注意すべきである。ただし、標準体格、過体重/肥満であっても、GWGが不足した場合はSGA児の発生が増える傾向があり、GDM女性でGWGが有意に少なかったことから適切な体重指導の必要性が示唆される。また、妊娠前BMIとGWGは、LGA児の発生と正の相関があり、特に標準体格以上、もしくはGWGが過剰の場合は、LGA児に対する影響がGDM群で顕著となる可能性がある。

第3章では、GDM女性から生まれた児は、非GDM女性から生まれた児よりも問題解決能力、微細運動スキル、個人・社会的スキルの遅れた児が多かった。このことから、GDMはASD発症の危険因子である可能性が示唆された。

【結論】やせ型女性でGWGが不足した場合は、GDM女性であってもSGAの発生に注意すべきであり、やせ型女性の至適GWGとなる9kg以上の体重増加を指導することが求められる。また、過体重/肥満女性では、GWGが不足するとSGA児が発生するオッズ比(95%CI)が非GDM群に比べてGDM群で増加し、GWGが過剰になるとLGA児が発生するオッズ比(95%CI)が増加するため、適切な体重コントロールが重要である。そして、GDM女性から生まれた男児では、神経発達、特に問題解決能力、微細運動スキル、個人・社会的スキルの領域が、4歳まで有意に遅れていた。