



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 齊 藤 良 玄

主査 教授 伊 藤 陽 一
審査担当者 副査 教授 久 住 一 郎
副査 准教授 安 部 崇 重

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)

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus: GDM)は、一般的な産科合併症であり、巨大児等の周産期アウトカムの原因となることが知られている。GDM 女性に対する妊娠中の体重増加量(GWG)の指標としては、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、日本人 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、注意欠陥他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。そこで本研究では、エコチル調査における GDM 女性の基本属性および周産期アウトカム(small for gestational age: SGA, large for gestational age: LGA, 巨大児, 妊娠高血圧症候群)について検討を行った。対象者 2,216 人のうち GDM の有病率は 2.6%だった。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 15.6%、GDM 群 17.1%)。また過体重/肥満女性で、GWG が不足であった場合、GDM 群の SGA 児の発生率は非 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 が過剰だった場合には、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。神経発達については、一般化推定方程式という経時データ解析手法を適用し検討を行った。その結果、GDM 女性から生まれた児において、問題解決能力の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)と有意に高かった。やせ型女性で妊娠中の 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り、過体重/肥満女性では、妊娠中の体重増加量が不足すると SGA 児となるオッズ比が非 GDM 群に比べて GDM 群で増加し、妊娠中の体重増加量が過剰になると LGA 児のオッズ比が増加するため、適切な体重コントロールが重要であることが示唆された。また、妊娠中の体重増加量指標の比較においては、厚生労働省分類の方が望ましいと考

えられた。また GDM 群において児の神経発達の遅れが認められ、GDM は自閉症スペクトラム障害発症の危険因子である可能性が示唆された。

審査にあたり、まず副査の安部准教授から、SGA の解析でのみ、妊娠高血圧症候群の有無が調整因子となっているのはなぜかと質問された。申請者は SGA が妊娠高血圧症候群で有意に増加する既報があることから調整因子に加えたと回答した。調整因子の選び方について、論文中に記載が必要との指摘があり、申請者は修正する旨、回答した。次に一般化推定方程式という解析手法はどのようなものかとの質問があった。申請者は反復する調査時相をひとつの時相として児の神経発達が遅れるオッズ比を算出したモデルであると回答した。また、本調査では児の神経発達を評価する方法として質問票を母親が答えるという weak point があるため、その点を今後補う必要があるかという点について質問があった。申請者は本調査の質問票は、分かりやすく判断可能な質問票となっているため比較的信頼性は保たれている点を説明するとともに、本調査は今後、医療者による診断の項目が追加され、その結果を用いて質問票による信頼性を補う予定であると説明した。副査の久住教授からは解析の調整因子をどのように選択したかについて質問があった。申請者は先行文献に基づいて調整因子を選択したと回答した。この点について論文内に記載が必要と指摘され、申請者は、追記する旨回答した。また、神経発達の研究テーマにおける GDM 群と非 GDM 群の基本属性について、最初の研究テーマの対象と差異はないかと質問があった。申請者は、最初の研究テーマとほぼ同様の結果だったと回答した。次に、GDM 女性の GWG 不足について、過剰な食事制限とは別の原因があるのではないかと質問があった。申請者は、痩せ型女性の GDM ではインスリン分泌能が低く、肥満女性の GDM ではインスリン抵抗性が高いという報告があるため、痩せ型女性と肥満女性では体重増加の機序に違いがある可能性について回答した。最後に主査の伊藤教授から一般化推定方程式について、繰り返し測定の中で神経発達が遅れた児が、その後神経発達が正常になった場合にどのように考慮されているかという点について質問があった。申請者は実際にはそのような児がいたこと、そして、どこかの時点で神経発達が遅れている場合に神経発達が遅れた児と判断していると回答した。また、一般化推定方程式の誤差構造について記載すべきとの指摘があった。申請者は追記する旨回答した。次に、GDM と診断される時期についての質問があった。申請者は妊娠初期の採血検査で血糖が高い場合に、75g 糖負荷試験を行い診断となる場合と、妊娠 24-26 週に 50g 糖負荷スクリーニング試験を行い、陽性の場合に 75g 糖負荷試験で診断をつける 2 通りの診断時期があることを説明した。これは、産婦人科診療ガイドラインに明記された方法であり、参加施設でもそのように診断を行っていると思われるが、本解析では確認できなかったと回答した。最後に、妊娠前 BMI 水準ごとの至適体重増加グループを比較対照とした、妊娠中の体重増加不足グループ、過剰グループの周産期アウトカムに関するオッズ比を追加解析することが、妊娠中の体重増加のコントロールをする上で有益な情報となるとの指摘があった。申請者は解析を追加する旨回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。