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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15442
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89980
Type	doctoral thesis
File Information	SAITO_Yoshihiro.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

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)

2023 年 3 月

北海道大学

齊藤　良玄

Yoshihiro Saito

学　位　論　文

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)

2023 年 3 月

北海道大学

齊藤　良玄

Yoshihiro Saito

目　　次

1. 発表論文目録 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1 頁
2. 要旨 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・2 頁
3. 略語表 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・5 頁
4. 緒言 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・6 頁
5. 第 1 章 わが国における妊婦の妊娠糖尿病と妊娠前 BMI および妊娠中の体重増加の実態
5-1-1 緒言 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・15 頁
5-1-2 目的 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・15 頁
5-1-3 対象及び方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・15 頁
5-1-4 結果 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・18 頁
5-1-5 考察 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・23 頁
5. 第 2 章 妊娠糖尿病が周産期アウトカムに及ぼす影響
5-2-1 緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・24 頁
5-2-2 目的・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・24 頁
5-2-3 対象及び方法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・24 頁
5-2-4 結果 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・26 頁
5-2-5 考察 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・32 頁
5. 第 3 章 妊娠糖尿病が生後の神経発達に及ぼす影響
5-3-1 緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34 頁
5-3-2 目的・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35 頁
5-3-3 対象及び方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・35 頁
5-3-4 結果 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・38 頁
5-3-5 考察 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・42 頁
6. 結論 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・45 頁
7. 謝辞 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・47 頁
8. 利益相反 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・48 頁
9. 引用文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・49 頁

1.　発表論文発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Saito, Y., Kobayashi, S., Ikeda-Araki, A., Ito, S. Miyashita, C., Kimura, T., Hirata, T., Tamakoshi, A., Mayama, M., Noshiro, K., Nakagawa, K., Umazume, T., Chiba, K., Kawaguchi, S., Morikawa, M., Cho, K., Watari, H., Ito, Y., Saijo, Y., Kishi, R., the Japan Environment and Children's Study(JECS) group.(2022) Association between pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain and perinatal outcomes in pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus: The Japan Environment and Children's Study. J Diabetes Investig, 13: 889-899.

2. Saito, Y., Kobayashi, S., Ito, S. Miyashita, C., Umazume, T., Cho, K., Watari, H., Ito, Y., Saijo, Y., Kishi, R., the Japan Environment and Children's Study(JECS) group.(2022) Neurodevelopmental delay up to the age of 4 years in infants born to women with gestational diabetes mellitus: The Japan Environment and Children's Study. J Diabetes Investig, preprint.

2. 要旨

【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はなく、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時間御) 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データ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 ≥ 25 kg/m^2)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・社会的スキルの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も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 児の発生に注意すべきであり、やせ型女性の至適 GWG となる 9 kg 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。

3. 略語表

本文中及び図中で使用した略語は以下のとおりである。

ADHD	attention-deficit/hyperactivity disorder
ASD	autism Spectrum Disorder
BMI	body mass index
CI	confidence interval
DOHaD	developmental Origins of Health and Disease
GDM	gestational diabetes mellitus
GWG	gestational weight gain
HAPO	Hyperglycemic and Adverse Pregnancy Outcomes study
HDP	hypertensive disorders of pregnancy
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group
IOM	the Institute of Medicine
J-ASQ-3	Japanese-Ages and Stages Questionnaires-third edition
LGA	large for gestational age
OR	odds ratio
SGA	small for gestational age

4. 緒言

妊娠糖尿病

表 1 に妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)と周産期アウトカムの関連文献を記す。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)、早産の原因として知られている。 (Yogev, Y. et al., 2008)

表 1. 妊娠糖尿病と周産期アウトカムの関連

著者, 出版年 国 対象者	研究デザイン	曝露	アウトカム	結果
Billionnet, C., et al.(2017) フランス N=716,152	横断研究 (GDM 57,629 人)	GDM	早産、帝王切開、子癇/子癇前症、巨大児、周産期死亡、児の呼吸障害	GDM の有病率: 7.24% Non-GDM に対する GDM の OR(95% CI) -子癇/子癇前症: 1.6 (1.5-1.7), 帝王切開: 1.4 (1.4-1.5), 早産 1.2 (1.2-1.3), 周産期死亡: 0.7 (0.6-0.8), 巨大児: 1.8 (1.7-1.8), 児の呼吸障害 1.3 (1.2-1.3)
Groof, Z., et al.(2019) クウェート N=947	横断研究 (GDM 109 人)	GDM	帝王切開、HDP、早産、巨大児	GDM の有病率: 12.6% Non-GDM に対する GDM の OR(95% CI) -帝王切開: 1.76 (1.17-2.66), HDP; 1.63 (0.97-2.73), 巨大児: 2.36 (1.14, 4.89)
Riskin, A., et al.(2020) イスラエル N=1,052	症例対照研究 (GDM: 479 人、non-GDM 526 人)	GDM	子癇前症、子宮内胎児死亡、先天奇形、早産、帝王切開、SGA、LGA、	Non-GDM に対する GDM の OR(95% CI) -SGA: 1.1 (0.6-2.0), LGA: 1.7 (1.1-2.7), 子癇前症: 3.1 (1.4-7.1), 早産: 1.8 (1.1-3.0), 帝王切開: 2.2 (1.7-2.9)
Saxena, P., et al. (2011) インド N=100	横断研究 (GDM 50 人、non-GDM 50 人)	GDM	巨大児、妊娠高血圧症候群、羊水過多、帝王切開	巨大児の有病率は GDM 群で有意に高かった(28% vs. 0%、p = 0.001) 妊娠高血圧症候群は GDM 群で有意に高かった(40% vs. 10%, p = 0.001). 帝王切開による出産は GDM 群で有意に高かった(42% vs. 0%、p = 0.001)
Shefali, A., K. et al. (2006) インド N=275	縦断研究 (GDM146 人 、 non-GDM30))	GDM	低出生体重児、LGA	LGA は GDM 群に多くみられた(27.6% vs. 7.1%, p = 0.04) 低出生体重児は GDM 群で有意に低かった(8.2% vs. 14.3%)。
Xu, X., et al. (2017) 中国 N=2,345	横断研究 (GDM:87 人)			GDM の有病率: 3.7%

CI, confidence interval; GDM, gestational diabetes mellitus; LGA, large for gestational age; OR, odd ratio; SGA, small for gestational age

さらに、GDM 女性から生まれた児は、子宮内での高血糖曝露により肥満となる割合が高く、それに続く耐糖能障害、2 型糖尿病、心血管イベントのリスクが高いという報告もある。(McIntyre, H.D. et al., 2020) また、世界的には生殖可能年齢の肥満女性が増加している。(Yogev, Y. et al., 2008) 妊娠前体格指数(body mass index, BMI)とGDMの発症には関連があり(Yogev, Y. et al., 2008)、発展途上国を中心にGDMの有病率が増加している。(Damm, P. et al., 2016) GDM女性は、将来肥満になりやすく糖尿病を発症しやすい(Rasmussen, K. et al., 2009)ため、世界的な糖尿病の蔓延が危惧されている。

2008 年に報告された Hyperglycemic and Adverse Pregnancy Outcomes study (HAPO study)は、世界中の国々が参加し、妊娠中の血糖値と周産期事象(LGA、児の脂肪量、臍帯血 C ペプチド)との関連を明らかにした。(Yogev, Y. et al., 2008) そして、International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group(IADPSG)は HAPO study の結果を臨床応用し、主要な目的として巨大児を抑制するために、従来よりも厳しい診断 criteria を提唱した。(Metzger, B.E. et al., 2008) 具体的には 75g 糖負荷試験で負荷前、負荷 60 分後、負荷 120 分後の血糖値で GDM の診断をおこなうが、従来は前値 100 mg/dL, 1 時間値 180 mg/dL, 2 時間値 150 mg/dL の cutoff 値で 2 ポイント以上陽性の場合に GDM と診断されていたが、新診断基準では cutoff 値が前値 92 mg/dL, 1 時間値 180 mg/dL, 2 時間値 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。日本も 2010 年からこの criteria を採用することになった。しかし、日本では、やせ型妊婦の増加 (厚生労働省 平成 15 年国民健康・栄養調査報告, 2003)と出生体重の減少(Takemoto, Y. et al., 2016; Kubota, K. et al., 2013)が問題となっていた。

妊娠中の体重増加量

わが国では、妊娠中の体重増加量(gestational weight gain, GWG)の指標は主に2つあり、「妊産婦のための食生活指針」の分類(以下厚生労働省分類)とアメリカ医学研究所が作成した the Institute of Medicine(IOM)分類(Rasmussen, K. et al., 2009)である。これらの2つの分類は妊娠前BMIの分類毎に決められた至適体重増加量に明確な違いがある（表2)。

表2. 日本における妊娠中の体重増加の指標(2021年2月までの指標)

妊娠前BMI(kg/m^2) 体格	厚生労働省分類(kg)	IOM分類 (kg)
< 18.5 やせ型	9.0-12.0	12.5-18.0
18.5-24.9 標準	7.0-12.0	11.5-16.0
25.0-29.9 過体重	およそ5kg	7.0-11.5
≥ 30 肥満		5.0-9.0

＊2021年3月に日本産科婦人科学会で改訂。BMI < 18.5: 12-15 kg, 18.5 ≤ BMI < 25.0: 10-13 kg, 25.0 ≤ BMI < 30.0: 7-10 kg, 30.0 ≤ BMI: 個別対応(上限5 kgまでが目安)、に変更となった。

BMI, body mass index; IOM, institute of medicine

厚生労働省分類は主に妊娠高血圧症候群の発症抑制を目的としており、IOM分類と比較して至適体重増加量が抑えられていることから、出生体重減少に影響を与えているのではないかと指摘されている。(Morisaki, N. et al.,2017)一方でIOM分類は低身長の体格で用いる際には注意が必要だが(Rasmussen, K. et al., 2009)、日本人の体格でもIOM分類は有用であるという報告もあり(Enomoto, K. et al.,2016)、どちらの分類を用いるかについては議論がある。2010年にIADPSG基準を導入して以降、わが国では大規模なGDMに関する報告はされておらず、GDMの有病率を含めた基本属性について明らかにし、厚生労働省分類とIOM分類のどちらが適しているか検討することは重要である。

妊娠前BMI、GWGと周産期アウトカムの関係

妊娠前BMIが増加するにつれてLGAの発症率が増加し、small for gestational age (SGA)の発症率が低下するため(Enomoto, K. et al., 2016)、妊娠前のBMIと児の出生体重は相関するといえる。また、GWGは出生体重と正の相関がある。(Rasmussen, K. et al., 2009) 表3に妊娠前BMI、GWGと周産期アウトカムの関連文献を記す。やせ型妊婦の増加は出生体重の減少を引き起こし、低出生体重児は、正常出生体重児よりも成人後に糖尿病、高血圧、高脂血症などの代謝疾患になるリスクが高いと報告されているため(Varvarigou, A.A. et al., 2010; Hong, Y.H. et al., 2018)、将来日本人で生活習慣病のさらなる増加が危惧される。世界的な妊娠可能女性の肥満傾向と相反する背景をもつ日本人妊婦に、厳しいGDMの診断基準を当てはめ、栄養管理と血糖値を

主な指標とした管理をおこなうことが、周産期アウトカム、特に児の出生体重にどのような影響があるのかを検討することは極めて重要である。

表 3. 妊娠前 BMI、GWG と周産期アウトカムの関係

著者, 出版年 国 対象者	研究デザイン	曝露	アウトカム	結果
Morisaki, N. et al. (2017) 日本 N＝104,070	横断研究	妊娠前 BMI によって層別化された GWG	SGA、LGA、早産、子癇前症、胎児仮死、帝王切開、分娩後出血	-妊娠前 BMI が高いと帝王切開、LGA、分娩後出血、子癇前症は増加し、SGA と早産は減少した。 -妊娠中の体重増加が早いほど SGA が減少し、LGA、帝王切開、子癇前症が増加した。
Enomoto, K. et al. (2016) 日本 N＝97,157	横断研究	妊娠前 BMI によって層別化された GWG	妊娠高血圧症候群、GDM、SGA、LGA、早産、巨大児	-SGA、早産は GWG が不足している場合に増加。 -LGA と巨大児は GWG が過剰な場合に増加。
Li, C. et al. (2015) 中国 N＝48,867	横断研究	GWG	妊娠高血圧症候群、産後大出血、帝王切開、SGA、LGA	正常な体重増加量の女性を対照にした OR(95% CI) -GWG が過剰の場合、妊娠高血圧症候群: 2.55 (1.92-2.80), 産後大出血: 1.30 (1.17-1.45), 帝王切開: 1.31 (1.18-1.36), LGA: 2.1 (1.76-2.26) -GWG が不足の場合、GDM: 1.64 (1.20-1.85), SGA 1.51 (1.32-1.72) -妊娠前 BMI が肥満かつ GWG が過剰な場合、LGA の明らかな増加。 -妊娠前 BMI が低体重かつ GWG が不足な場合、SGA の明らかな増加。

BMI, body mass index; CI, confidence interval; GDM, gestational diabetes mellitus; GWG, gestational weight gain; LGA, large for gestational age; OR, odd ratio; SGA, small for gestational age

GDM 女性から生まれた児の神経発達

健康および疾病の発生起源説(Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD)では、将来の健康や特定の疾病のリスクは、胎児期および出生後早期の環境に強く影響されると考えられている。(Barker, D.J.P. et al., 1986) 代表的な研究では、低出生体重児は正常出生体重児よりも成人後に糖尿病、高血圧、高脂血症などの代謝疾患になるリスクが高いと報告している。(Hong, Y.H. et al., 2018; Varvarigou, A.A. et al., 2010) エピジェネティクスは DOHaD の基礎となるメカニズムの一つであり(Gillman, M.W. et al., 2007)、Brain-derived neurotrophic factor 遺伝子などの DNA メチル化は脳や神経系の発達障害と関連することが報告されている。(Tran, N.Q.V. et al., 2017) そして、脳の解剖学的・機能的発達に関する研究や、神経発達に関する臨床的・疫学的研究により、重要な時期は受胎後約 3 年といわれている。(Cusick, S.E. et al., 2016; Kong, L. et al., 2020) GDM は、胎児に過栄養環境を作り、子どものその後の健康、特に神経発達に影響する要因の一つと考えられるため、正確に評価する必要がある。

肥満妊婦では自閉症スペクトラム障害(Autism Spectrum Disorder: ASD)、注意欠如多動症(Attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)との弱い関連が明らかになっている。(Kong, L. et al., 2020)。しかし、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みられない。

表 4 に GDM と児の神経発達の関連文献を記す。GDM 女性から生まれた児は認知機能が低いという疫学研究(Cai, S. et al., 2016; Fraser, A. et al., 2012; Nielsen, GL. et al., 2010; Nomura, Y. et al., 2012)がある一方で、認知機能が高いという出生コホート研究もある。(Veena, SR. et al., 2010) 1996 年に発表された日本の報告では、耐糖能異常のある妊婦から生まれた児は 3 歳時点で知的発達が遅れている児が多いと報告されている。(Yamashita, Y. et al., 1996) GDM と GDM 女性から生れた児の神経発達の関連はまだ議論があるが、GDM 女性から生れた児が神経発達の遅れを呈しやすいことがわかれば、GDM 女性から生れた児の神経発達の遅れの早期発見・発達改善に寄与できる可能性がある。

表 4. GDM と小児の神経発達の関係

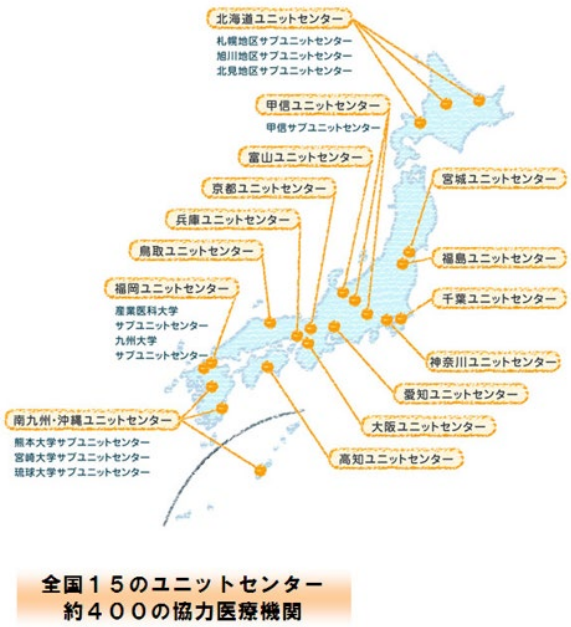
著者, 出版年 国 対象者	研究デザイン	曝露	アウトカム	結果
Shirong, C., et al.(2016) シンガポール N=473	前向き出生コホート研究 (GDM: 74 人)	GDM の母	-Bayley Scale of Infant and Toddler Development、第 3 版 (BSID-III) -生後 6 か月と生後 18 か月における児の左半球のニューロン活動	-生後 6 か月、18 か月、24 か月で行われた BSID-Ⅲで有意な差は認められなかった。 -生後 6 か月、18 か月のニューロン活動は、刺激に対し過活動だった。
Fraser A. et al.(2012) イギリス N=8,515	出生コホート研究 (GDM: 33 人)	GDM の母	3 つの認知機能評価を使用 -4 歳時: School Entry Assessment(SEA) -8 歳時: IQ -16 歳時: General Certificate of Secondary Education(GCSE)	-妊娠糖尿病の母から産まれた小児は全ての認知機能評価で点推定値は悪かったが、有意差はみられなかった。
Nielsen G.L. et al.(2010) デンマーク N=60	追跡研究	妊娠中の血糖値	徴兵時の validated intelligence test	-妊娠中の血糖値と認知スコアは負の関係がある。
Nomura Y. et al.(2012) アメリカ合衆国 N=212	縦断研究 (GDM: 21 人)	-GDM の母 -世帯の社会経済指標	6 歳時: The Behavior Assessment System for Children-2 (BASC-2)	-低い社会経済的世帯で育った GDM の母から産まれた小児は神経発達が劣っていた。
Yamashita Y.(1996) 日本 N=67	症例対照研究 (糖尿病の母: 33 人、非糖尿病の母: 34 人)	糖尿病の母	3 歳時の Tanaka-Binet 知能検査	-糖尿病の母から産まれた小児の知能が劣る(P=0.0005)
Veena S.R. et al.(2010) インド N=515	出生コホート研究 (GDM: 32 人)	GDM の母	-5 歳まで毎年: Kaufman's assessment battery for children-second edition and additional tests	-平均認知スコアは GDM 女性から産まれた児で優れていたが有意差があったのは言語能力のみだった。

GDM, gestational diabetes mellitus

エコチル調査

本研究では、エコチル調査のデータを用いた。エコチル調査は、子どもの健康と環境に関する全国調査として、日本の環境省が企画・立案し、国立環境研究所が中心となって調査する出生コホート調査である。エコチル調査の目的は子どもの健康と発達に与える可能性のある環境要因を調査することである。(Kawamoto, T. et al., 2014; Michikawa, T. et al., 2018) リクルート期間は 2011 年から 2014 年で約 10 万人の妊婦が登録した。調査は全国 15 地域の大学等に設置されたユニットセンター(図 1)と共同でおこない、それぞれの地域に住んでいる妊娠初期の女性を募集し、調査地域の 2013 年における出生数の 45%からデータを集めた。

図 1. エコチル調査の対象地域



エコチル調査 HP から引用

妊婦と出生した児の基本属性では、2013 年の人口動態統計と類似していたため(Michikawa,T. et al., 2018)、比較的日本人の一般集団に近いコホート調査だといえる。被験者の適格基準は次の通りであった。1)募集時に調査地域に居住し、継続的に日本に居住することが見込まれること、2)出産予定日が 2011 年 8 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日までの出産であること、3)本調査に無理なく参加できること、である。本研究では、妊娠第 1 期(平均 16.4±8.0 週)、妊娠第 2 期または第 3 期(平均 27.9±6.5 週)、出生時、生後 1 か月、生後 6 か月、生後 1 年、生後 1.5 年、生後 2 年、生後 2.5 年、生後 3 年、生後 3.5 年、生後 4 年の医療記録と質問票を用いた。

本研究の目的

以上より、本研究は 3 部構成で検討をおこなった。

はじめに第 1 章では、わが国における妊婦の GDM と妊娠前 BMI および GWG の実態について検討した。次に第 2 章では、GDM が周産期アウトカムに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。

5. 第 1 章 わが国における妊婦の GDM と妊娠前 BMI および妊娠中の体重増加の実態

5-1-1　緒言

GDM の児への影響として巨大児や LGA、羊水過多が知られており、また、母体への影響は HDP の発症と将来的な糖尿病の発症である。児の体重に影響を与える因子は母体の妊娠前 BMI と GWG が代表的である。日本では 2010 年に GDM 診断基準が変更されて以来、GDM に関する大規模なコホート調査はされておらず、有病率や基本属性についても明らかになっていない。過去の報告では、わが国における GDM の有病率は 6.3-7.0%と推測される。(Iwama, N. et al., 2019; Morikawa, M. et al., 2010; Morikawa, M. et al., 2012) IADPSG の診断基準を用いた論文のメタアナリシスでは、GDM の有病率は 10.6% (Behboudi-Gandevani, S. et al., 2019)、アジア人 20 か国を対象にすると 11.5% (Lee, KW. et al., 2018)と報告されている。

また、GWG の指標は厚生労働省分類と IOM 分類の 2 つが存在している。どちらの分類も、妊娠前 BMI により、至適体重増加量を定めているが、その至適範囲は 4.緒言で示した通り大きく異なる。今回の検討で、わが国における GDM の有病率および基本属性について明らかにするとともに、妊娠前 BMI と GWG を用いて、厚生労働省分類と IOM 分類でそれぞれ分布を示し、GDM 女性の妊娠前 BMI および GWG の実態を明らかにすることとした。

5-1-2　目的

GDM 女性の有病率と基本属性を明らかにする。
厚生労働省分類と IOM 分類を用いて、それぞれの分布を明らかにする。

5-1-3　対象及び方法

5-1-3-1　研究対象者

2011 年から 2014 年にエコチル調査に登録された 104,102 件のデータを利用した。データは出生時全固定データ(jecs-ag-20160424)を用いた。

5-1-3-2　定義

i)　GDM

わが国における妊娠糖尿病の診断基準を表 1 に示す。本研究では出生時医療記録に記載のある GDM の診断にチェックのある参加者を GDM と定義した。

表 1. GDM 診断基準

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus: GDM)診断基準
1　すべての妊婦に GDM と妊娠中の明らかな糖尿病のスクリーニングを行う。
2　以下の段階的な方法でスクリーニングする。 1）妊娠初期の血糖値測定 （各病院でカットオフ値を設定、一般的には 95 or 100 mg/dL） 2）妊娠中に GDM または明らかな糖尿病と診断されていない女性には、妊娠 24 週から 28 週の間に、50g ブドウ糖負荷試験（カットオフ値≧140 mg/dL）を行うか、随時血糖値を測定（カットオフ値≧100mg/dL）でスクリーニングをおこなう。
3　妊娠中に明らかな糖尿病と診断された女性を除き、スクリーニング検査の結果が陽性であったすべての女性に 75gOGTT を実施する。以下の閾値に 1 つ以上達した場合、その女性を GDM と診断する。 i）空腹時血糖≧92mg/dL (5.1mmol/L) ii) 1 時間後血糖値≧180mg/dL（10.0mmol/L)。 iii) 2 時間後血糖値≧153mg/dL (8.5mmol/L)
4　以下の 2 つの基準のいずれかを満たす場合、妊娠中の明らかな糖尿病と診断する。 i）空腹時血糖≧126mg/dL である。 ii）HbA1c≧6.5%。 ＊随時血糖値≧200mg/dL、または 75gOGTT で 2 時間値≧200mg/dL の場合は、妊娠中の明らかな糖尿病の存在を念頭におき、i),ii)を満たすかどうか確認する。

診療ガイドライン産科編 2020 より一部改訂

ii)　妊娠前 BMI

妊娠初期の医療記録に記載された妊娠前の体重と身長から BMI を計算した。

iii)　妊娠中の体重増加量

GWG は、妊娠初期の医療記録に記載された妊娠前の体重と分娩時の医療記録に記載された分娩直前の体重から計算した。

iv)　変数

妊娠初期の医療記録から分娩歴を転記した。また、分娩時の医療記録から母の年齢、妊娠前の高血圧の既往、妊娠中の栄養指導、インスリン使用、分娩様式、分娩時間、妊娠高血圧症候群、羊水過多、胎児機能不全、子宮内胎児死亡、児の性別、出生体重、Apgar score、臍帯動脈血 pH を抽出した。低出生

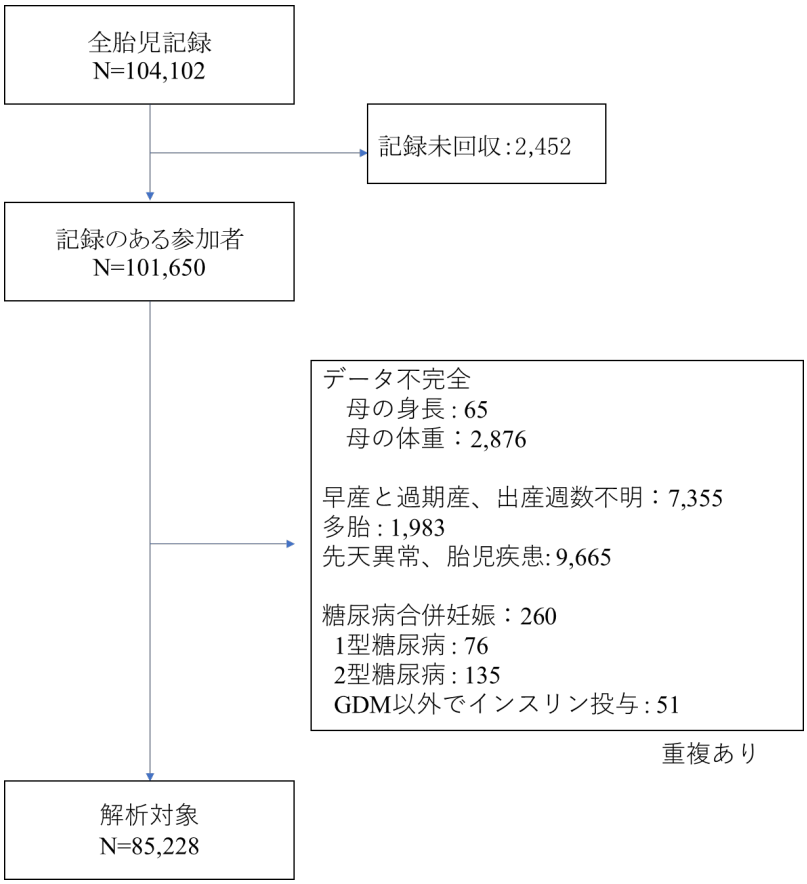
体重児は出生体重が 2500 g 未満、巨大児を 4000 g 以上とし(産科婦人科用語集・用語解説集改訂第 4 版)、SGA 及び LGA は日本人の出生体重基準から、それぞれ 10%未満、90%以上と定義した。(板橋ら, 2010) 社会的な指標として、母の喫煙歴、パートナーの喫煙歴、母の飲酒歴、母の学歴、世帯収入は妊娠中期の質問票から抽出した。

5-1-3-3　解析対象者

対象は GWG を用いるため、早産、過期産を除き正期産(妊娠 37 週以上 42 週未満)で出生した単胎とした。

104,102 の胎児記録からデータが未回収の 2,452 件を除外した。さらに以下の 16,422 件のデータを除外した。データが不完全だった母親の身長(65 件)、妊娠前の母親の体重(2,876 件)を除外した。また、出生時の妊娠週数が 37 週未満または 42 週以上(7,355 件)、多胎妊娠(1,983)、先天異常または新生児疾患(9,665 件)、1 型糖尿病(76 件)、2 型糖尿病(135 件), その他 GDM 以外でインスリンを投与されているもの(51 件)を除外した。 最終的に 85,228 人の参加者を研究対象とした。(図 1)

図 1. 対象のフローチャート



5-1-3-4　解析

妊娠糖尿病の有病率および基本属性

解析は平均値±標準偏差(SD)または数値(%)で示した。
非 GDM 群と GDM 群との比較は、χ^2検定または t 検定を用いて解析した。
JMP Pro 14.0 を用いて、P 値は 0.05 未満を有意と判断した。

厚生労働省分類と IOM 分類の参加者の分布

4. 緒言、表 2 に従い、厚生労働省分類、IOM 分類それぞれで、体重増加量の指標を満たすグループ、体重増加量の指標を下回るグループ、体重増加量の指標を超えるグループに分類した。ただし、厚生労働省分類の BMI 25.0 kg/m^{2}以上のグループでは体重増加量の指標が「およそ 5 kg」となっており範囲が明示されていなかった。そこで、IOM 分類の 25.0-29.9 kg/m^{2}のグループの体重増加量の範囲、4.5 kg を参考にし、およそ 5 kg を 2.75-7.25 kg と定義して体重増加量が適正かどうかを判断することとした。

5-1-3-5　倫理的配慮

エコチル調査のプロトコールは環境省の疫学調査に関する施設審査委員会および参加全施設の倫理委員会で承認され、ヘルシンキ宣言とその改訂版の原則に従って実施された。また、すべての参加者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

5-1-4　結果

i)　GDM の有病率および基本属性

本研究に参加した 85,228 人のうち、2,216 人(2.6%)が GDM だった。
表 2 は、GDM 女性(GDM 群)と非 GDM 女性(非 GDM 群)に分けた基本属性(母体背景および新生児背景)を示している。妊娠前 BMI は GDM 群(23.7±5.1 kg/m^2)が非 GDM 群(21.1±3.2 kg/m^2, $p<0.001$)より有意に高かったが、GWG は GDM 群(7.9±5.1 kg)が非 GDM 群(10.5±4.3 kg, $p<0.001$)より 25%低値であった。GDM 女性は非 GDM 女性より有意に年齢が高かった(33.3±5.0 vs. 31.0±5.0 歳、$p<0.001$)。帝王切開の割合は GDM 群(27.7%)が非 GDM 群(17.2%)に比べ 10%高かった。低出生体重児、SGA、臍帯動脈血 pH、子宮内胎児死亡、学歴には両群間に有意差はなかった。

表 2. 母体の特徴と周産期の転帰：妊娠糖尿病と非妊娠糖尿病の比較

	Non-GDM	GDM	*p* value
	n=83,012 (97.4%)	n=2,216 (2.6%)	
母の属性			
年齢（歳）	31.0 ± 5.0	33.3 ± 5.0	<0.001 ***
初産, n (%)	32,341 (39)	857 (39)	0.645
妊娠前 BMI (kg/m^2)	21.1 ± 3.2	23.7 ± 5.1	<0.001 ***
妊娠中の体重増加 (kg)	10.5 ± 4.3	7.9 ± 5.1	<0.001 ***
GDM の診断週数（週）	(-)	24.9 ± 7.7	(-)
インスリン治療, n (%)	(-)	253 (11)	(-)
分娩経過時間（分）	510 ± 437	488 ± 455	0.037 *
帝王切開, n (%)	14,012 (17)	599 (28)	<0.001 ***
母の喫煙歴, n (%)	14,837 (18)	419 (19)	0.246
パートナーの喫煙歴, n (%)	40,057 (48)	1,000 (45)	0.001 **
妊娠中の飲酒歴, n (%)	40,161 (48)	970 (44)	<0.001 ***
世帯収入 <400 万円, n (%)	30,635 (37)	784 (35)	0.043 *
母の最終学歴, 中学校もしくは高校, n (%)	29,688 (36)	817 (37)	0.353
栄養指導, n (%)	7,535 (9)	1,567 (71)	<0.001 ***
高血圧合併妊娠, n (%)	770 (1)	70 (3)	<0.001 ***
妊娠高血圧症候群, n (%)	2,084 (3)	151 (7)	<0.001 ***
児の属性			
児の性別, 男児, n (%)	42,098 (51)	1,141 (52)	0.471
妊娠期間（日）	276.3 ± 7.8	274.4 ± 8.2	<0.001 ***
出生体重 (g)	3,064 ± 363	3,080 ± 400	0.031 *
低出生体重児 (<2,500 g), n (%)	4,288 (5)	129 (6)	0.168
巨大児 (≥4,000 g), n (%)	718 (1)	36 (2)	<0.001 ***
SGA (<10% percentile)	5,241 (6)	150 (7)	0.4173
LGA (>90% percentile)	7,351 (9)	311 (14)	<0.001 ***
羊水過多, n (%)	241 (0)	22 (1)	<0.001 ***
胎児機能不全, n (%)	1,855 (2)	71 (3)	0.002 **
子宮内胎児死亡, n (%)	30 (0)	1 (0)	0.827
Apgar score (5 分) <7, n (%)	268 (0)	14 (1)	0.016 *
臍帯動脈血 pH <7.0, n (%)	141 (0)	1 (0)	0.139

平均値±標準偏差(SD)または数値(%)。χ^2検定またはｔ検定を用いて解析した。
*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001. BMI, body mass index; GDM, gestational diabetes mellitus; LGA, large for gestational age; SGA, small for gestational age

ii)　厚生労働省分類と IOM 分類の参加者の分布

厚生労働省分類と IOM 分類を図 2 に示す。IOM 分類では、肥満女性が少なく、GWG が過剰となる女性は極端に少なかった。図 3 では厚生労働省分類における、GWG の割合を GDM 群と非 GDM 群で図示した。厚生労働省分類で GDM 群と非 GDM 群の GWG を比較すると、GDM 群では全体的に GWG 不足の女性が多く、特にやせ型女性で GWG 不足となる割合が 49%と高かった。

図 2. 厚生労働省分類と IOM 分類によるサブグループ化

図 2-1.　厚生労働省分類

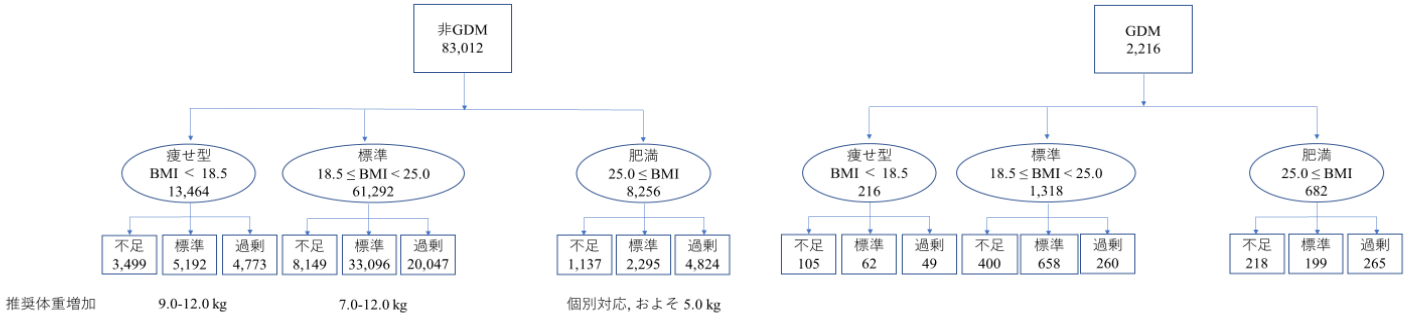
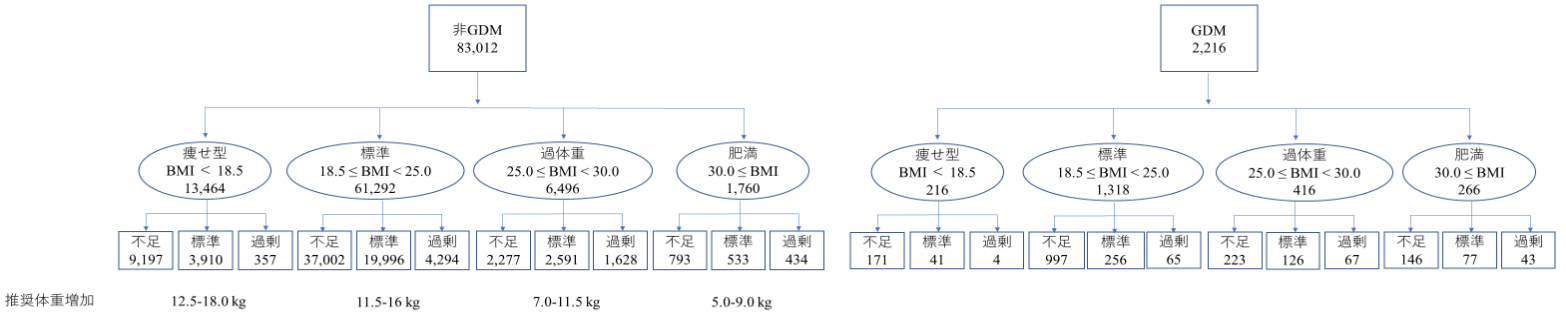
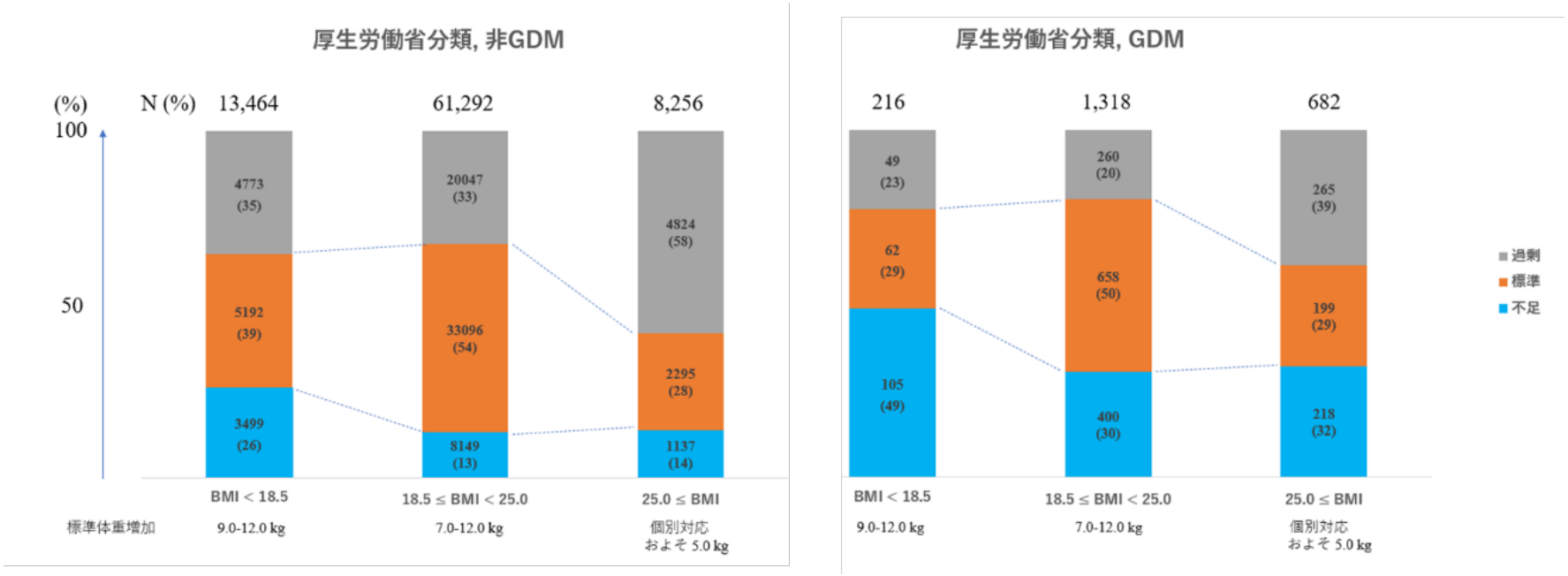


図 2-2.　IOM 分類



BMI, body mass index, GDM, gestational diabetes mellitus

図 3.　厚生労働省分類における非 GDM 群と GDM 群の妊娠中の体重増加量の比較



BMI, body mass index, GDM, gestational diabetes mellitus

5-1-5　考察

今回の集団における GDM の有病率は 2.6%と先行研究で示されていた有病率と比較してはるかに少ない結果となった。日本人の有病率の低さについては、前述したやせ型妊婦の増加(厚生労働省 平成 15 年国民健康・栄養調査報告, 2003)が大きく影響している可能性がある。

Morikawa ら(2010; 2012)の研究では GDM の有病率にもともと糖尿病のある女性も含まれており、Iwama ら(2019)の研究ではハイリスク妊娠を扱う比較的大きな病院を含む多施設研究であったため、これらの研究では GDM の有病率は過大評価されていたかもしれない。しかし、今回の研究では、早産や流産は除外されており、GDM は早産の危険因子と考えられている(Yogev, Y. et al., 2008)ことから、本研究は過少評価である可能性も考えられる。また、インスリン療法を必要とする割合は、本調査では 11%であり、一般に日本人を含む GDM 女性の 20〜60%がインスリン療法を必要としている(Crowther, CA. et al., 2005; Schaefer-Graf, U.M. et al., 2006; Yamashita, H. et al., 2018; Yasuhi, I. et al., 2019)ことから、このグループの特殊性の問題も否定できない。エコチル調査は、日本の 2013 年人口動態調査と非常に似た集団である(Michikawa, T. et al., 2018)と報告されているが、GDM については議論の余地があるかもしれない。

IOM 分類は、アメリカ人女性の体格を基に作成された分類であり、日本人女性の体格には適していない可能性がある。IOM 分類の報告(Rasmussen, K. et al., 2009)によると、低身長の女性については至適体重増加量を慎重に検討する必要があることが記されている。エコチル調査集団の平均身長は 158.1 ± 5.4 cm であり、IOM 分類における低身長の定義である 157 cm とほぼ同様である。(Washington DC: National Academy Press, 1990) したがって、これらの結果から、日本人 GDM 女性の至適体重増加量は厚生労働省分類に基づくことが望ましいと考えられる。

GDM 群で GWG が有意に少ないことは、図 3 でも明示されている。GDM と診断された場合、やせ型女性で GWG 不足の女性が半数(49%)にのぼることは興味深い。GDM 群全体として GWG が不足する理由は、栄養指導の理解不足や過剰な食事制限による可能性が考えられる。GDM 女性では体重増加を阻害する別の機序が隠れている可能性も考えられ今後の研究課題である。いずれにしても、やせ型女性が GWG 不足となる場合に最も杞憂すべきは、低出生体重児や SGA 児の発生である。そのため、妊娠前 BMI、GWG でサブグループ化し、周産期アウトカム、特に出生体重に注目した検討を行うこととした。

5. 第2章 GDMが周産期アウトカムに及ぼす影響

5-2-1　緒言

GDMは出生体重に影響を与えLGA児や巨大児のリスク因子となるとともに、HDPのリスク因子としても知られている。(Yogev, Y. et al., 2008) 妊娠前BMIやGWGサブグループ間で検討した際に、過体重/肥満のGDM女性でGWGが過剰の場合、LGAが増加する(Macri, F. et al., 2018)という報告がある。しかし、世界的な肥満女性の増加が問題となる中、やせ型女性に対する検討は少ない。また、ヒスパニック/ラテン系およびアジア/太平洋諸島系の人々は、GDM女性でSGA児のリスクが大幅に増加した(Venkatesh, K.K. et al., 2022)といった人種差も報告されており、やせ型の多い日本人女性で、GDM の周産期アウトカムに対する影響を検討することは意義がある。

しかし、出生体重は妊娠前 BMI と GWG によって強く影響を受ける(Enomoto, K. et al.,2016; Morisaki, N. et al.,2017)こと、また第1章からGDM女性はGWGが不足しやすいことから、出生体重に及ぼすGDMの影響を論ずることが非常に難しい。そのため本研究では、IOM 分類に比べ分布の均等な厚生労働省分類を用いてサブグループ化をおこない、同じ妊娠前BMIかつ同じGWGサブグループ同士で、非GDM女性に対するGDM女性の周産期アウトカム毎のオッズ比(95%信頼区間)[odds ratio(95% confidence interval); OR(95%CI)]を算出し、GDMによる影響を検討した。

5-2-2　目的

5-1-4、図 2-1 の厚生労働省分類でサブグループ化された各グループの周産期アウトカム(SGA、LGA、巨大児、HDP)について、GDMが周産期アウトカムに与える影響を明らかにする。

5-2-3　対象及び方法

5-2-3-1　研究対象者

本稿第1章 研究方法に記載した。

5-2-3-2　定義

本稿第1章 研究方法に記載した。

5-2-3-3　解析対象者

本稿第1章 研究方法に記載した。

5-2-3-4　解析

まず､解析対象者全体と GDM 群､非 GDM 群についての周産期アウトカム(SGA、LGA、巨大児、HDP)の実態を明らかにした。解析は平均値±標準偏差(SD)または数値(%)で示した。非 GDM 群と GDM 群との比較は、χ^2検定を用いて解析した。P 値は 0.05 未満を有意と判断した。

次にロジスティック回帰モデルを用いて、同じ体格、同じ GWG の非 GDM 群を対照に、各周産期アウトカム発症のオッズ比(95%CI)を計算した。喫煙は児の出生体重 (Abraham, M. et al., 2017)と HDP(Wang, J. et al., 2022)に関係するため調整因子として選択し、特に SGA では HDP との関係が強く相関(Li, F. et al., 2021)するため、SGA の調整因子として HDP を追加した。周産期アウトカムが SGA の場合、母の年齢、喫煙、HDP で調整した。LGA の場合、母親の年齢と喫煙で調整した。巨大児と HDP の場合、母の年齢、喫煙、児の性別で調整した。SGA、LGA は児の性別、妊娠週数、出生体重で算出したため、両者の調整因子には児の性別を含めなかった。

次に、厚生労働省分類を用い、妊娠前 BMI と GWG のそれぞれについてサブグループ化した。ロジスティック回帰モデルを用いて、同じ体格もしくは同じ GWG の非 GDM 群を対照に、各周産期アウトカム発症のオッズ比(95%CI)を計算した。各サブグループの場合の調整因子を下記に記す。

・妊娠前 BMI サブグループ：SGA の場合、母体年齢、喫煙、HDP、GWG で調整。LGA の場合、母体年齢、喫煙、GWG で調整。巨大児と HDP の場合、母親の年齢、喫煙、児の性別、GWG で調整。

・GWG サブグループ：SGA の場合、母体年齢、喫煙、HDP、妊娠前 BMI で調整。LGA の場合、母体年齢、喫煙、妊娠前 BMI で調整。巨大児と HDP の場合、母の年齢、喫煙、児の性別、妊娠前 BMI で調整。

最後に、厚生労働省分類によってサブグループ化された各グループの至適体重増加女性を対照として、ロジスティック回帰モデルを用いて GWG 不足、過剰女性における各周産期アウトカム発症のオッズ比(95%CI)を計算した。周産期アウトカムが SGA の場合、母の年齢、喫煙、HDP で調整した。LGA の場合、母親の年齢と喫煙で調整した。巨大児と HDP の場合、母の年齢、喫煙、児の性別で調整した。

JMP Pro 14.0 を用いて、P 値は 0.05 未満を有意と判断した。

5-2-1-3-5　倫理的配慮

本稿第 1 章 研究方法に記載した。

5-2-4　結果

表 1 に解析対象者全体と GDM 群、非 GDM 群の周産期アウトカムの分布を示す。すべての項目で GDM 群での割合が上昇しているが、SGA では有意差は認められなかった。

表 1. 周産期アウトカム(SGA、LGA、巨大児、HDP)の分布

	Total	GDM	非 GDM	P value
	N=85,228	N=2,216	N=83,012	
SGA	5,391 (6.3)	150 (6.8)	5,241 (6.3)	0.4173
LGA	7,662 (9.0)	311 (14.0)	7,351 (8.9)	<0.001
巨大児	754 (0.9)	36 (1.6)	718 (0.9)	<0.001
HDP	2,235 (2.6)	151 (6.8)	2,084 (2.5)	<0.001

数値(%)、GDM 群と非 GDM 群との比較は、χ^2検定を用いて解析した。
BMI, body mass index; GDM, gestational diabetes mellitus; HDP, hypertensive disorders in pregnancy; LGA, large for gestational age; SGA, small for gestational age

表 2 に厚生労働省分類で妊娠前 BMI と GWG、GDM の有無でサブグループ化し、非 GDM 群に対する GDM 群のオッズ比(95%CI)の結果を示す。やせ型女性で GWG 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。やせ型女性では、LGA, 巨大児, HDP の発生率は全体的に低く、GDM 群と非 GDM 群の関係に有意差はみられなかった。LGA 児の発生率は、GDM 群で妊娠前の標準体格かつ GWG 過剰 (24%)の場合および妊娠前の過体重/肥満かつ GWG 過剰 (33%)の場合に高かった。標準体格かつ GWG 過剰の場合と過体重/肥満かつ GWG 過剰の場合、LGA 児の発生率は非 GDM 群に比べ、オッズ比(95%CI)がそれぞれ 1.91(1.42-2.56)、群 2.04(1.56-2.67)と有意に高かった。GDM 群における HDP の発生率は、過体重/肥満かつ GWG が至適の場合と過剰の場合でどちらも 14%だった。過体重/肥満かつ GWG 至適の場合と過体重/肥満かつ GWG 過剰の場合、GDM 群の HDP 発症率は非 GDM 群に比べ、オッズ比(95%CI)がそれぞれ 2.66(1.73-4.10)、1.84(1.26-2.68)と有意に高かった。

表 2. 厚生労働省分類を用いた妊娠前 BMI と GWG サブグループ間における GDM と周産期アウトカム(SGA、LGA、巨大児、HDP)の関係

妊娠前 BMI (kg/m²)	GWG	GDM	n_{all}	SGA		LGA		巨大児		HDP	
				n_{case} (%) [a]	OR (95% CI)	n_{case} (%) [a]	OR (95% CI)	n_{case} (%) [a]	OR (95% CI)	n_{case} (%) [a]	OR (95% CI)
やせ型	不足	No	3,499	546 (16)	Reference	68 (2)	Reference	6 (0)	Reference	51 (1)	Reference
<18.5		Yes	105	18 (17)	1.07 (0.63-1.82)	5 (5)	2.38 (0.94-6.04)	0 (0)	(-)	2 (2)	1.21 (0.29-5.05)
	至適	No	5,192	486 (9)	Reference	207 (4)	Reference	8 (0)	Reference	71 (1)	Reference
		Yes	62	6 (10)	1.07 (0.46-2.53)	3 (5)	1.32 (0.41-4.26)	0 (0)	(-)	1 (2)	1.11 (0.15-8.12)
	過剰	No	4,773	260 (5)	Reference	382 (8)	Reference	26 (1)	Reference	98 (2)	Reference
		Yes	49	2 (4)	0.73 (0.18-3.04)	5 (10)	1.32 (0.52-3.37)	0 (0)	(-)	1 (2)	0.99 (0.14-7.26)
標準	不足	No	8,149	828 (10)	Reference	332 (4)	Reference	26 (0)	Reference	151 (2)	Reference
18.5-24.9		Yes	400	34 (9)	0.80 (0.56-1.15)	16 (4)	0.89 (0.53-1.52)	1 (0)	0.72 (0.10-5.31)	16 (4)	2.05 (1.21-3.46)**
	至適	No	33,096	2,063 (6)	Reference	2,275 (7)	Reference	156 (0)	Reference	568 (2)	Reference
		Yes	658	35 (5)	0.80 (0.56-1.13)	71 (11)	1.58 (1.22-2.04)***	12 (2)	3.71 (2.05-6.72)***	27 (4)	2.27 (1.52-3.40)***
	過剰	No	20,047	733 (4)	Reference	2,731 (14)	Reference	311 (2)	Reference	610 (3)	Reference
		Yes	260	13 (5)	1.33 (0.75-2.33)	62 (24)	1.91 (1.42-2.56)***	6 (2)	1.50 (0.66-3.40)	16 (6)	1.96 (1.17-3.28)*
過体重/肥満	不足	No	1,072	53 (5)	Reference	121 (11)	Reference	9 (1)	Reference	59 (6)	Reference
≥25.0		Yes	208	19 (9)	1.78 (1.02-3.12)*	26 (13)	1.13 (0.72-1.78)	1 (0)	0.54 (0.07-4.32)	21 (10)	1.81 (1.06-3.09)*
	至適	No	2,488	139 (6)	Reference	316 (13)	Reference	35 (1)	Reference	135 (5)	Reference
		Yes	211	12 (6)	0.93 (0.51-1.72)	35 (17)	1.34 (0.91-1.98)	2 (1)	0.61 (0.15-2.57)	29 (14)	2.66 (1.73-4.10)***
	過剰	No	4,696	133 (3)	Reference	919 (20)	Reference	141 (3)	Reference	341 (7)	Reference
		Yes	263	11 (4)	1.44 (0.76-2.70)	88 (34)	2.04 (1.56-2.67)***	14 (5)	1.70 (0.96-3.00)	38 (14)	1.84 (1.26-2.68)**

周産期アウトカムが SGA の場合、ロジスティック回帰モデルは母親の年齢、喫煙、HDP で調整。周産期アウトカムが LGA の場合、ロジスティック回帰モデルは母親の年齢と喫煙で調整。周産期アウトカムが巨大児と HDP の場合、ロジスティック回帰モデルは母体年齢、喫煙、児の性別で調整。OR(95%CI)は基準群との比較である。a パーセント(%)は $n_{case}/n_{all} \times 100$ を表す。*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001

BMI, body mass index; CI, confidence interval; GDM, gestational diabetes mellitus; GWG, gestational weight gain; HDP, hypertensive disorders of pregnancy; LGA, large for gestational age; OR, odds ratio; SGA, small for gestational age.

表 3 に厚生労働省分類を用いて、妊娠前 BMI のみでサブグループ化した GDM と周産期アウトカムの関係を示す。各妊娠前 BMI による各グループで、GDM 群は GWG が少なかった。GWG を調整因子に含めた非 GDM 群に対するオッズ比(95%CI)では、SGA 児の発生に有意差が認められなかった。また、LGA、巨大児、HDP では、標準体格以上の女性では、非 GDM 群に比べ GDM 群でオッズ比の点推定値の上昇を認め、おおむね有意差を認めた。一方、GWG でサブグループ化した表 4 では、HDP に関しては、非 GDM 群に対する GDM 群のオッズ比(95%CI)が GWG に関わらず増加していた。表 5 では、GDM 群で過体重/肥満女性の体重増加量が不足した場合に SGA 児が発生するオッズ比(95%CI)は、有意差はないものの点推定値の上昇がみられた。

表 3. 厚生労働省分類による妊娠前 BMI サブグループ間における GDM と周産期アウトカムの関係

妊娠前 BMI (kg/m²)	GDM	n	GWG (kg)[a]	SGA		LGA		巨大児		HDP	
				n (%) [b]	OR (95% CI)	*n* (%) [b]	OR (95% CI)	*n* (%) [b]	OR (95% CI)	*n* (%) [b]	OR (95% CI)
やせ型	No	13,464	11.1 ± 5.6	1,292 (10)	Reference	657 (5)	Reference	40 (0)	Reference	220 (2)	Reference
<18.5	Yes	216	9.6 ± 4.0	26 (12)	1.00 (0.65-1.54)	13 (6)	1.46 (0.82-2.60)	0 (0)	(-)	4 (2)	1.18 (0.90-1.54)
標準体格	No	61,292	10.7 ± 3.7	3,624 (6)	Reference	5,338 (9)	Reference	493 (1)	Reference	1,329 (2)	Reference
18.5-24.9	Yes	1,318	8.9 ± 4.4	82 (6)	0.82 (0.65-1.04)	149 (11)	1.56 (1.30-1.87)***	19 (1)	2.14 (1.35-3.42)**	59 (4)	2.19 (1.67-2.87)***
過体重/肥満	No	8,256	8.0 ± 5.1	325 (4)	Reference	1,356 (16)	Reference	185 (2)	Reference	535 (6)	Reference
≥25.0	Yes	682	5.5 ± 5.9	42 (6)	1.30 (0.92-1.83)	149 (22)	1.67 (1.37-2.04)***	17 (2)	1.30 (0.78-2.18)	88 (13)	2.24 (1.75-2.87)***

周産期アウトカムが SGA の場合、ロジスティック回帰モデルは母体年齢、喫煙、HDP、GWG で調整。
周産期アウトカムが LGA の場合、ロジスティック回帰モデルは母体年齢、喫煙、GWG で調整。
周産期のアウトカムが巨大児と HDP の場合、ロジスティック回帰モデルは母親の年齢、喫煙、児の性別、GWG で調整。
OR(95%CI)は基準群との比較である。
a 平均値±標準偏差(SD)；b 割合(%)は ncase/nall×100；*p＜0.05；**p＜0.01；**p＜0.001 を表す。
BMI, body mass index; CI, confidence interval; GDM, gestational diabetes mellitus; GWG, gestational weight gain; HDP, hypertensive disorders of pregnancy; LGA, large for gestational age; OR, odds ratio; SGA, small for gestational age.

表 4. 厚生労働省分類による GWG サブグループ間における GDM と周産期アウトカムの関係

GWG	GDM	n	妊娠前 BMI (kg/m²)[a]	SGA		LGA		巨大児		HDP	
				n (%) [b]	OR (95% CI)	n (%) [b]	OR (95% CI)	n (%) [b]	OR (95% CI)	n (%) [b]	OR (95% CI)
不足	No	12,720	21.1 ± 3.8	1,427 (11)	Reference	521 (4)	Reference	41 (0)	Reference	261 (2)	Reference
	Yes	713	23.9 ± 5.8	71 (10)	1.07 (0.82-1.40)	47 (7)	0.99 (0.71-1.38)	2 (0)	0.50 (0.12-2.11)	39 (5)	1.68 (1.16-2.43)**
至適	No	40,776	20.9 ± 2.8	2,688 (7)	Reference	2,798 (7)	Reference	199 (0)	Reference	774 (2)	Reference
	Yes	931	22.9 ± 4.5	53 (6)	0.93 (0.70-1.23)	109 (12)	1.31 (1.06-1.62)*	14 (2)	1.66 (0.93-2.96)	57 (6)	2.13 (1.58-2.86)***
過剰	No	29,516	21.4 ± 3.4	1,126 (4)	Reference	4,032 (14)	Reference	478 (2)	Reference	1,049 (4)	Reference
	Yes	572	24.6 ± 5.1	26 (5)	1.41 (0.94-2.12)	155 (28)	1.74 (1.43-2.12)***	20 (4)	1.33 (0.83-2.14)	55 (10)	1.54 (1.13-2.11)**

周産期アウトカムが SGA の場合、ロジスティック回帰モデルは母体年齢、喫煙、HDP、妊娠前 BMI で調整。
周産期アウトカムが LGA の場合、ロジスティック回帰モデルは母体年齢、喫煙、妊娠前 BMI で調整。
周産期のアウトカムが巨大児と HDP の場合、ロジスティック回帰モデルは母の年齢、喫煙、児の性別、妊娠前 BMI で調整。
OR(95%CI)は基準群との比較。
a 平均値±標準偏差(SD)；b 割合(%)は ncase/nall×100；*p＜0.05；**p＜0.01；**p＜0.001 を表す。
BMI, body mass index; CI, confidence interval; GDM, gestational diabetes mellitus; GWG, gestational weight gain; HDP, hypertensive disorders of pregnancy; LGA, large for gestational age; OR, odds ratio; SGA, small for gestational age.

表 5. 厚生労働省分類によってサブグループ化された至適体重増加女性を対照として、GWG 不足、過剰女性における各周産期アウトカム発症のオッズ比(95%CI)

妊娠前 BMI(kg/m²)	GWG	SGA		LGA		巨大児		HDP	
		Non-GDM	GDM	Non-GDM	GDM	Non-GDM	GDM	Non-GDM	GDM
やせ型 <18.5	不足	1.85 (1.62-2.11)***	1.85 (0.68-5.02)	0.48 (0.36-0.63)***	0.87 (0.20-3.77)	1.23 (0.41-3.65)	(-)	1.04 (0.72-1.50)	1.14 (0.10-12.9)
	至適	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
	過剰	0.51 (0.43-0.60)***	0.35 (0.07-1.81)	2.23 (1.87-2.66)***	2.24 (0.51-9.92)	4.19 (1.81-9.70)***	(-)	1.52 (1.11-2.08)**	1.36 (0.08-22.3)
標準 18.5-24.9	不足	1.72 (1.58-1.87)***	1.72 (1.04-2.83)*	0.57 (0.51-0.64)***	0.32 (0.18-0.57)***	0.67 (0.44-1.01)	0.13 (0.02-1.00)	1.09 (0.90-1.30)	0.98 (0.52-1.85)
	至適	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
	過剰	0.52 (0.48-0.57)***	0.87 (0.45-1.68)	2.23 (2.10-2.37)***	2.70 (1.83-3.96)***	3.41 (2.80-4.15)***	1.37 (0.51-3.71)	1.90 (1.69-2.14)***	1.64 (0.86-3.11)
過体重/肥満 ≥25.0	不足	0.85 (0.61-1.18)	2.06 (0.93-4.54)	0.89 (0.71-1.12)	0.66 (0.38-1.14)	0.61 (0.29-1.31)	0.49 (0.04-5.45)	1.09 (0.80-1.50)	0.68 (0.37-1.24)
	至適	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
	過剰	0.48 (0.37-0.61)***	0.81 (0.33-1.95)	1.76 (1.52-2.03)***	2.42 (1.54-3.80)***	2.50 (1.67-3.73)***	5.93 (1.33-26.4)*	1.44 (1.16-1.79)***	1.01 (0.59-1.72)

周産期アウトカムが SGA の場合、ロジスティック回帰モデルは母親の年齢、喫煙、HDP で調整。周産期アウトカムが LGA の場合、ロジスティック回帰モデルは母親の年齢と喫煙で調整。周産期アウトカムが巨大児と HDP の場合、ロジスティック回帰モデルは母体年齢、喫煙、児の性別で調整。OR(95%CI)は基準群との比較である。*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001

BMI, body mass index; CI, confidence interval; GDM, gestational diabetes mellitus; GWG, gestational weight gain; HDP, hypertensive disorders of pregnancy; LGA, large for gestational age; OR, odds ratio; SGA, small for gestational age.

5-2-5　考察

GDM 女性に厳格な血糖コントロールをおこなうことで、SGA 児が増加する(Langer, O. et al., 1989; Silva, AL. et al., 2017; Bonomo, M. et al., 2004)という報告が散見される。今回の研究では、GDM と診断された過体重/肥満女性で、GWG が不足していた場合、同じく過体重/肥満で GWG が不足している非 GDM 女性と比較して SGA 児が発生するオッズ比(95%CI)が有意に増加した。このことは、GDM と診断された肥満女性で GWG の平均が、-1.0±3.5 kg とかなり低いことに起因している可能性がある。

また、SGA 児の発生率が高かったのは、やせ型女性で GWG が不足している場合だった。このことは、SGA 児の発生が妊娠前のやせ型と GWG 不足の影響をより強く受けるという報告(Enomoto, K. et al., 2016)と一致していた。GDM と診断されたやせ型女性にとって、SGA 児が発生するリスクを減らすために GWG を至適に保つことは有益である可能性がある。厚生労働省分類を用いると、今回の研究における GDM と診断されたやせ型女性で GWG が不足の場合、SGA 児の発生率は 17%(18/105)、GWG が至適な場合は 10%(6/62)であることがわかった。したがって、GDM と診断されたやせ型女性にとって、GWG が至適となる 9.0 kg 以上の GWG を指導することは、SGA 児の発生を減少させる可能性がある。本研究で、やせ型女性では LGA、巨大児、HDP の発生率が低く、GDM とこれらのアウトカムとの関連は観察されなかった。このことで、やせ型女性で SGA 児の発生を防ぐために適切な体重増加量を指導することは、さらに重要であるといえる。

しかし、妊娠前の過体重/肥満女性では LGA と HDP が GDM と強い相関を示し、GWG が過剰な場合、LGA(33%)と HDP(14%)の発症に特に注意を払う必要がある。以前の研究では、LGA と HDP については、妊娠前の BMI と GWG が強い正の相関を示した(Macri, F. et al., 2018; Yasuda, S. et al., 2019)が、GDM がその関係をさらに強化した(Yasuda, S. et al., 2019)と報告されており、本研究でも同様であった。過体重/肥満女性では、GDM 群では非 GDM 群に比べて、GWG が不足すると SGA 児が発生するオッズ比が増加し、GWG が過剰になると LGA 児と HDP と診断されるオッズ比が増加するため、適切な体重コントロールが特に重要である。

巨大児は標準体格、至適体重増加量の場合に GDM と相関があったが、標準体格、至適体重増加量以外のグループでは巨大児の発生自体が少なく相関関係を論ずるのは難しいと考える。

以上より、表 2 からは以下の点が明らかとなった。

① SGA の場合は過体重/肥満女性で GWG が不足している場合に GDM 群でオッズ比(95%CI)が有意に上昇した。

② LGA の場合は標準体格以上の女性で GWG が標準以上の場合に、GDM 群でオッ

ズ比(95%CI)が有意に上昇もしくは上昇の傾向があった。
③ HDP は標準体格以上の GDM 群でオッズ比(95%CI)が上昇した。

ただし、①に関してはそのグループの GWG が非常に小さく、GDM の病態による影響というよりは、GWG 不足による影響をより強く受けている可能性がある。一方、HDP では GWG に関わらず、標準体格以上で GDM との相関がみられた。

表 3、表 4 のどちらも GDM と SGA の関連は認めず、①は、GDM の影響で SGA が増加したというよりは、過体重/肥満女性の GDM 管理で過度に GWG が抑制された場合には、SGA 児が増加することを示していると考える。また、妊娠前 BMI と GWG は LGA と相関がみられるが、特に標準体格以上、もしくは GWG が至適体重増加以上の場合は、LGA に対する影響が GDM で顕著となる可能性がある。そして、HDP はやせ型女性ではそのリスクは小さいが、標準体格以上ではどの GWG であっても GDM 群でオッズ比(95%CI)が増加しており、GDM 自体が HDP と関係している可能性が高いと推測される。表 5 から、GDM 女性の体重管理について、過体重/肥満女性の体重管理では、GWG 不足の場合に非 GDM 群よりも GDM 群で SGA 児発生の点推定値が上昇しており、過体重/肥満女性の GDM 群では至適体重を目指す管理が重要である。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、厚労省分類の過体重/肥満グループの至適 GWG である「約 5 kg」が、IOM が推奨する過体重女性の範囲である 4.5 kg を用いて 2.75-7.25 kg と定義したことである。この研究では、過体重/肥満女性の 3 分の 2 が過体重であったため、IOM 分類の肥満グループの範囲の 4 kg よりも過体重グループの範囲の 4.5 kg を採用した。範囲を 4 kg とした場合でも結果に大きな変化は見られなかったが、この範囲の定義は非論理的なものであったためそこに限界が生じる。第二に、「妊娠中の明らかな糖尿病」がエコチル調査では GDM としてカウントされている可能性がある。日本における妊娠中の明らかな糖尿病の有病率は少ないと予想され、今回の結果には影響しないと思われる。第三に、本研究では 75 g 糖負荷試験の血糖値のデータを含んでいないため、血糖値と周産期アウトカムとの関係を評価することは困難だった。第四に、本研究は日本人女性以外の一般化には限界がある。しかし、本研究の結果は、日本人女性と同じような身長の集団の研究において有用である可能性がある。最後に、GDM の有病率がこれまでの報告より低いことから、エコチル調査の参加者は環境や健康に配慮した集団である可能性を考慮して結果を解釈する必要がある。

5. 第 3 章 GDM が生後の神経発達に及ぼす影響

5-3-1 緒言

GDM 女性から出生した児の神経発達に関しては、前述した通りまだ議論の余地がある。児の神経発達に影響を与える要因は多岐で様々な要因が考えられる。児の要因では、神経発達に影響のある先天性疾患(Howell, H.B. et al., 2019; Retzler, J. et al., 2019)および染色体異常、早産(Aita, M. et al., 2021)などがあり、妊娠中の母体の影響をうけるものとして甲状腺機能低下症(Anifantaki, F. et al., 2021)や喫煙・飲酒(Polańska, K. et al., 2015)が代表的である。また生後の環境要因としては、社会的な要因(Susan, P. Walker et al., 2007)や母乳・ミルクなどの栄養(Chandy, C. John et al., 2017)にも関係することが知られている。

児の神経発達を評価する方法として、日本では約 10 種類の手法(Mezawa, H. et al., 2019)が用いられているが、点数化をおこない大規模調査に適したツールとして Ages and Stages Questionnaires, third edition の日本語訳(Japanese-Ages and Stages Questionnaires-third edition, J-ASQ-3)が世界的には広く知られており、その結果は他国の調査と比較することも可能である。(Mezawa, H. et al., 2019) ASQ-3 は表 1 に示すように 5 つの領域(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)で構成され、各領域は 6 つの質問があり、主に母親である養育者が質問票に答える神経発達評価ツールである。

表 1. ASQ-3 の 5 つの領域と 4 歳時質問票の例

コミュニケーションスキル	相手との意思疎通をスムーズにするための能力
粗大運動スキル	身体全体を大きく使った運動
微細運動スキル	手、指、足や腕を細かく使った運動
問題解決能力	問題が起こった時に対応可能な解決策を考え、問題を解決に導く能力
個人・社会的スキル	自分自身を理解する能力や、人と人とが関わりながら生きていくための能力

「妊婦の血中水銀及びセレンと 4 歳までの子どもの神経発達との関連： 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）での研究成果」より引用

エコチル調査では J-ASQ-3 を用い、生後 6 か月から 6 か月毎に調査を行っている。(Kawamoto, T. et al., 2014; Michikawa, T. et al., 2018)

人間の神経学的および精神医学的障害の発生率は、性別によって大きく異な

る(Chung, W.C. et al., 2013) ため、今回の検討では、GDM 女性から産まれた児における 4 歳までの神経発達について検討するとともに、児の性別で層別化し、神経発達の性差についても検討することとした。

5-3-2 目的

GDM 女性から産まれた児の 4 歳までの神経発達、その性差を明らかにする。

5-3-3 対象及び方法

5-3-3-1　研究対象者

2011 年から 2014 年にエコチル調査に登録された 104,059 件のデータを利用した。データは 4 歳時全固定データ(jecs-ta-20190930、jecs-qa-20210401)を用いた。

5-3-3-2　定義

i)　GDM

5-1-3-2 と同様。

ii)　神経発達の遅れ

ASQ-3 日本語訳の cutoff 値を定めた先行文献(Mezawa, H. et al., 2019)を利用し、cutoff 値を下回る神経発達の遅れた児を転記した。

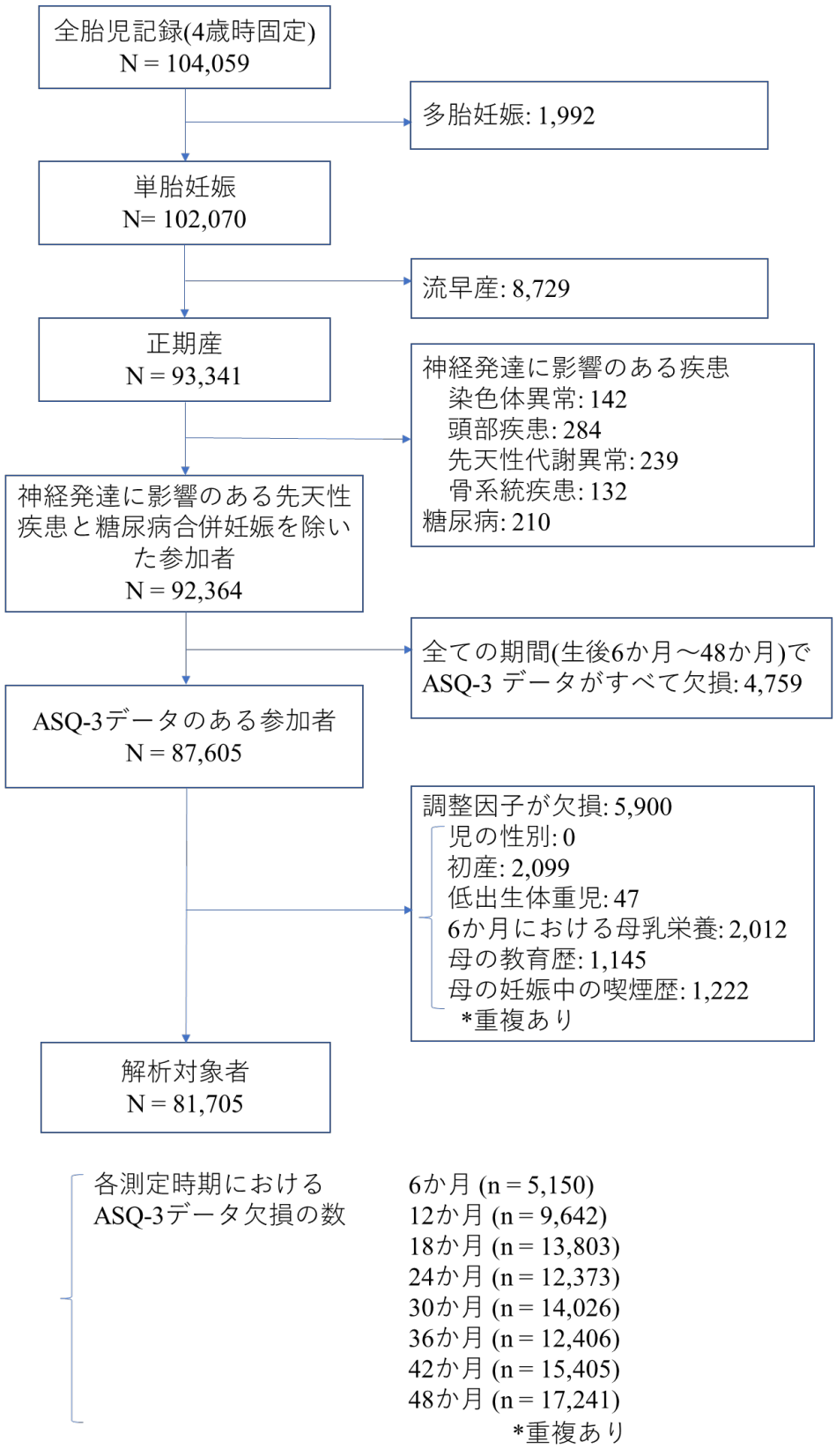
iii)　変数

5-1-3-2 の変数に加え、児の栄養についての情報を、1 か月健診の医療記録と 6 か月における質問票から転記した。

5-3-3-3　解析対象者

全記録の総数は 104,059 件であり、ここから 1,992 件の多胎妊娠の記録を除外した。また、正期産に限定するために、8,729 件の記録を除外した。神経発達に影響を及ぼす疾患を持つ児は、1 カ月健診の医療記録から選んだ。染色体異常(142 件)、頭蓋疾患と脳の異常(284 件)、先天性代謝異常(239 件)、骨系統疾患(132 件)は除外された。さらに、1 型糖尿病、2 型糖尿病である 210 件を除外した。最後に，J-ASQ-3 のデータが欠損している参加者が 4,759 件あり，調整因子に関する情報が欠損している記録が 5,900 件あったため除外した。合計で 81,705 人の参加者が解析に含まれることになった。(図 1)

図 1. 解析対象者のフローチャート



5-3-3-4　解析

基本属性は平均値±標準偏差(SD)、または数値(%)を計算し、全対象者の母児の特徴を示した。次に、J-ASQ-3 の各領域で、cutoff 値を下回る児の数を生後 6 か月から 48 か月までそれぞれ抽出した。最後に、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で神経発達が遅れる確率のオッズ比(95%CI)を一般化推定方程式という経時解析手法を適用し算出した。一般化推定方程式の相関行列は無構造を選択しモデルの種類は 2 値ロジスティックを選択した。調整因子は児の神経発達に関係する因子を先行文献から選択した。性差(Hami, J. et al., 2015; Misra, P. et al., 2018)、母乳育児(González, H.F. et al., 2016)、低出生体重児(Castanys-Muñoz, E. et al., 2017)、喫煙(Perera, F. et al. 2012)は児の神経発達に影響を与える因子として報告されている。また、児の神経発達において母親の教育歴と兄姉の有無は児の神経発達に影響を与えると考え調整因子に加えた。調整因子(Adjusted model 1)は、児の性別、初産、6 ヵ月母乳、低出生体重(<2,500 g)、母親の教育、妊娠中の喫煙を用いた。さらに、男児・女児の層別化をおこない、同様にオッズ比(95%CI)を一般化推定方程式で算出した。調整因子(Adjusted model 2)は、初産、6 ヵ月母乳、低出生体重、母親の教育、妊娠中の喫煙を用いた。解析は SPSS、version 24 を用いた。

5-3-3-5 倫理的配慮

本稿第 1 章 研究方法に記載した。

5-3-4 結果

表 2 に母子の周産期および産後の特徴を示す。81,705 人中、2,162 人(2.6%)が GDM と診断された。出産時の母親の平均年齢は 31.3±5.0 歳であった。妊娠前 BMI は 21.2±3.2 kg/m^2 で、GWG は 10.4±5.0 kg であった。合計で 41,498 人(51%)が男児であった。平均出生週数は 39.5±1.1 週で、14,075 人(17%)が帝王切開で出生した。

表 2. 母と児の基本属性

		全対象者 N = 81,705
母の属性		
年齢（歳）		31.3 ± 5.0
妊娠前 BMI（kg/m^2）		21.2 ± 3.2
妊娠中の体重増加（kg）		10.4 ± 5.0
初産，n（%）		33,330（41）
GDM，n（%）		2,162（2.6）
妊娠中の喫煙歴，n（%）		13,738（17）
母の最終学歴(中学校、高校)，n（%）		30,073（37）
世帯収入 < 400 万円，n（%）		30,121（37）
児の属性		
男児，n（%）		41,498（51）
出生週数（週）		39.5 ± 1.1
出生体重（g）		3,064 ± 366
低出生体重児，n（%）		4,316（5.3）
帝王切開，n（%）		14,075（17）
完全母乳栄養(産後 1 か月)，n（%）		44,399（54）
母乳哺育(生後 6 か月)，n（%）		60,788（74）
ASQ-3 質問票回答時の児の月齢（月）	6	5.3 ±0.5
	12	11.4 ± 0.5
	18	17.4 ± 0.5
	24	23.5 ± 0.6
	30	29.4 ± 0.6
	36	35.6 ± 0.7
	42	42.3 ± 0.6
	48	48.3 ± 0.6

データは平均値±標準偏差または数値(%)で表示。
ASQ-3、Ages and Stages Questionnaires, third Edition の日本語訳、第 3 版、BMI、body mass index、GDM、gestational diabetes mellitus

表 3 は、ASQ-3 質問票で cutoff 値を下回った児の人数を月齢ごと、カテゴリーごとに示したものである。4 歳時点での各領域のスコアが cutoff 値を下回った児の数は、コミュニケーションスキルが 2,809 人(3.4%)、粗大運動スキルが 3,542 人(4.3%)、微細運動スキルが 4,155 人(5.1%)、問題解決能力が 2,209 人(2.7%)、個人・社会的スキルが 3,463 人(4.2%)であった。表 4 は非 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に関するオッズ比(95%CI)を示したものである。問題解決能力の遅れは、非 GDM 女性から生まれた児よりも GDM 女性から生まれた児で有意に高く、粗および調整オッズ比(95%CI)はそれぞれ 1.26(1.14-1.39)、1.24(1.12-1.36)であった。問題解決能力が遅れた児のオッズ比(95%CI)は、児の性別で層別化した場合でも有意に高値であった。微細運動スキルおよび個人・社会的スキルの調整オッズ比(95%CI)は、それぞれ 1.15(1.03-1.27)および 1.18(1.04-1.33)と有意に増加した。しかし、層別化すると、女児の微細運動スキルおよび個人・社会的スキルの調整オッズ比(95%CI)［1.16(0.96-1.39)および 1.15(0.92-1.45)］は、有意な上昇を示さなかった。

表 3. ASQ-3 質問票のカットオフ値以下の人数(月齢・カテゴリー別)

対象	月齢	コミュニケーションスキル n (%)	粗大運動スキル n (%)	微細運動スキル n (%)	問題解決能力 n (%)	個人・社会的スキル n (%)
N = 81,705	6	481 (0.6)	7,869 (9.6)	3,841 (4.7)	8,207 (10.0)	2,798 (3.4)
	12	82 (0.1)	4,038 (4.9)	4,174 (5.1)	3,703 (4.5)	850 (1.0)
	18	1,435 (1.8)	3,069 (3.8)	2,896 (3.5)	2,666 (3.3)	1,616 (2.0)
	24	2,587 (3.2)	3,849 (4.7)	1,403 (1.7)	2,792 (3.4)	1,838 (2.2)
	30	3,152 (3.9)	2,821 (3.5)	3,790 (4.6)	3,698 (4.5)	2,156 (2.6)
	36	2,584 (3.2)	2,914 (3.6)	4,988 (6.1)	4,860 (5.9)	2,125 (2.6)
	42	2,695 (3.3)	2,782 (3.4)	3,338 (4.1)	3,695 (4.5)	2,845 (3.5)
	48	2,809 (3.4)	3,542 (4.3)	4,155 (5.1)	2,209 (2.7)	3,463 (4.2)

ASQ-3、Ages and Stages Questionnaires の日本語訳、第 3 版

表 4. GDM 女性から生まれた児で、4 歳までに神経発達の遅れに関する ORs (95%CIs)

	Model	コミュニケーション		粗大運動		微細運動		問題解決能力		個人・社会的スキル	
		OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
全参加者	Crude mode	1.22 (1.02-1.46)	0.032*	1.12 (1.00-1.24)	0.047*	1.17 (1.05-1.30)	0.004**	1.26 (1.14-1.39)	< 0.001***	1.21 (1.06-1.37)	0.004**
	Adjusted model 1	1.15 (0.97-1.35)	0.098	1.10 (0.99-1.23)	0.079	1.15 (1.03-1.27)	0.013*	1.24 (1.12-1.36)	< 0.001***	1.18 (1.04-1.33)	0.011*
男児	Crude model	1.77 (0.76-4.16)	0.188	1.05 (0.91-1.22)	0.502	1.17 (1.03-1.34)	0.019*	1.25 (1.11-1.41)	< 0.001***	1.20 (1.03-1.40)	0.017*
	Adjusted model 2	1.66 (0.56-4.93)	0.360	1.04 (0.89-1.20)	0.649	1.15 (1.01-1.32)	0.039*	1.23 (1.09-1.38)	0.001**	1.18 (1.01-1.37)	0.037*
女児	Crude model	1.07 (0.80-1.42)	0.648	1.19 (1.01-1.39)	0.034*	1.17 (0.98-1.41)	0.088	1.25 (1.07-1.47)	0.006**	1.17 (0.94-1.47)	0.166
	Adjusted model 2	1.06 (0.80-1.41)	0.683	1.17 (1.00-1.37)	0.047*	1.16 (0.96-1.39)	0.121	1.23 (1.05-1.45)	0.010*	1.15 (0.92-1.45)	0.219

Crude model では、一般化推定方程式を用いて非 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各領域における神経発達の遅れに関するオッズ比を算出した。

Adjusted model 1 では、一般化推定方程式を用いて非 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各領域における神経発達の遅れに関するオッズ比を算出し、調整因子は、児の性別、初産、6 ヵ月母乳、低出生体重(< 2,500 g)、母親の教育、妊娠中の喫煙を用いた。Adjusted model 2 では、一般化推定方程式を用いて非 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各領域における神経発達の遅れに関するオッズ比を算出し、調整因子は、初産婦、6 ヶ月母乳、低出生体重(<2,500g)、母親の教育、妊娠中の喫煙を用いた。*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001

ASQ-3、Ages and Stages Questionnaires, third Edition の日本語訳、GDM、gestational diabetes mellitus、OR、odds ratio

5-3-5 考察

GDM と児の神経発達の関連性

母親の糖代謝異常と児の認知機能について検討した報告はいくつかあるが、本研究では GDM が神経発達の 5 領域へ及ぼす影響に焦点をあてた。この研究では、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・社会的スキルが劣っていたが、点推定値はそれぞれ 1.24、1.15、1.18 で、高くはなかった。問題解決能力は、適応能力の予測因子となり、ASD と問題解決能力との間には関連がある。(Williams, D.L. et al., 2014) ASD は、持続的な社会的コミュニケーション障害に加え、制限された興味、反復的な活動、感覚異常によって定義される一連の神経発達障害である。(Sara, C., 2022) その症状は、一般的に生後 12 ヶ月から 24 ヶ月の間に現れる。(Banker, S.M. et al., 2021) さらに、ASD の初期症状は社会性(Bradshaw, J. Et al., 2021)と微細運動能力の障害(Mohd, Nordin, A. et al., 2021)だが、コミュニケーション能力の遅れはその後に続く症状となる。本研究で認められた問題解決能力、微細運動スキル、個人・社会的スキルの発達の遅れは ASD の初期症状と一致しており、母親の GDM は児の ASD 発症の危険因子である可能性が高いことが明らかになった。

GDM 女性から生まれた児の認知機能低下のメカニズムは、動物実験でも確認されており、炎症や DNA メチル化による変化が報告されている。(Jawerbaum, A. et al., 2010; Vuong, B. et al., 2017) また、DNA のメチル化は、記憶と学習に関与する海馬のシナプトフィジンの発現を低下させる。(Vafaei-Nezhad, S. et al., 2016) これらの変化は、男児に顕著に見られる。(Hami, J. et al., 2015; Vafaei-Nezhad, S. et al., 2016) 一方、ASD の病態は、遺伝的感受性と出生前環境因子が複雑に絡み合い、早期に脳の発達に変化をもたらす。(Sara C., 2022) そして、特に男児で海馬と ASD の関連が報告され、微細運動能力や社会性は、性別で差があることが分かっている。(Reinhardt, V.P. et al., 2020) 本研究では、問題解決能力、微細運動スキル、個人・社会的スキルの発達が GDM 女性から産まれた男児で有意に遅れていた。このことは、GDM と ASD の関連性を示す証拠になるかもしれない。

性差と神経発達

糖尿病の母親から生まれた子どもに見られる知的・行動的機能の低下は、海馬の構造と機能の変化によるものである。(Zou, K. et al., 2021) 母体の糖代謝異常は、成長期の胎児の神経発達過程に変化を引き起こす可能性があり、特に男児は神経発達障害のリスクが高い。(Hami, J. et al., 2015; Misra, P. et al., 2018) エストロゲンは海馬の神経新生を促進し、脳保護作用があると考えられる。(Hami, J. et al., 2015) しかし、胎児期から成体期に至る雌雄

ラットの視床下部におけるエストラジオールレベルの部位特異的解析では、予想よりも性差が著しく少ないことがわかった。(McCarthy, M.M., 2008) つまり神経発達の性差の原因はまだ明らかでないが、本研究での結果は有意差はあるものの点推定値は小さな変化であり、4 歳までの神経発達の遅れは、エストロゲン濃度の最小限の差によって引き起こされるゆっくりとした海馬の変化を示しているのではないかという仮説を立てた。このような変化は、時間とともに神経発達の性差を引き起こし、少なくとも 4 歳で症状として表面化する可能性がある。

神経発達の性差をもたらすものについての洞察は、脳の保護作用だけでなく、脳のダメージについても考えるべきである。男児を妊娠した母親では、臍帯の異常、GDM(Sheiner, E. et al., 2004)、早産(Di Renzo, G.C., 2007)、子癇前症(Aliyu, M.H. et al., 2012)の割合が増加することが知られている。さらに、男児は分娩時のストレスに敏感であり(DiPietro, J.A. et al., 2017) 、胎児機能不全により帝王切開となる割合が高い。(Sheiner, E. et al., 2004) 脳のマクロ構造およびミクロ構造の変化は、胎児中期から出生後 2 年までに生じる。(Ouyang, M. et al., 2019) したがって、GDM が悪化する妊娠後期においても、胎児の脳は発達中で高血糖による影響を受けていると考えられる。男児は妊娠中のストレス環境にさらされやすく弱いため、今回の結果のように GDM 女性から産まれた男児に神経発達の遅れを認めた可能性がある。

この研究にはいくつかの限界があった。まず、神経発達の評価に、実際の検査ではなく、両親・保護者の主観的な回答を含む J-ASQ-3 質問票を使用したことである。医療機関での診断ではないため、神経発達の遅れの信頼性という点では、医療従事者による別の評価が推奨される。一方で、ASQ-3 は複数の国で検証されており、他国と比較可能なことはメリットでもある。第二に、本研究では GDM の治療法、血糖値、GDM 診断の時期については検討されていない。妊娠中にどのような血糖コントロールをすると神経発達が改善されるのか、GDM 女性から生まれた児がいつ神経発達の遅れを呈するのか、今後、さらなる研究を行う必要がある。第三に、神経発達は複数の要因に影響される可能性があり、現在ある交絡因子以外の潜在的な交絡因子が結果に影響する可能性がある。この点も今後の研究に期待される点である。最後に、今回は 6 ヶ月から 4 歳までの繰り返し測定による神経発達の遅れを 1 つの時点として扱い、統計処理を行った。したがって、今後の研究では、より若い時点で有意差があるのか、また、年齢が上がるにつれて有意差が大きくなるのか、小さくなるのかを評価する必要がある。さらに、今後、エコチル調査のデータに ASD の診断結果が加わった場合、リスク予測法を用いた統計処理により、GDM と ASD の関連性がさらに明らかになる可能性がある。本研究結果の一般化可能性は日本人女性に限定されるが、日本人以外でも体格や生活環境が類似した妊婦に適用できる可能性があ

ると考える。

6. 結論

本研究では妊娠糖尿病女性の周産期アウトカムと小児期の神経発達の遅れへの影響を検討した。

第1章　わが国における妊婦の妊娠糖尿病と妊娠前 BMI および妊娠中の体重増加の実態

わが国における GDM の有病率や基本属性について、2010 年に GDM 診断基準の変更がされて以降初めての大規模集団を対象にした検討をおこなった。本研究の結果より、次のことが明らかとなった。

1. 本集団における正期産、単胎の GDM の有病率は 2.6%だった。
2. GDM 女性の GWG は、7.9±5.1 kg で、非 GDM 女性の GWG、10.5±4.3 kg と比較して有意に少なかった。
3. 厚生労働省分類において、GDM と診断されたやせ型女性(妊娠前 BMI< 18.5 kg/m^2)が GWG 不足(9 kg 未満)となっていた割合は 49%だった。

第2章　妊娠糖尿病が周産期アウトカムに及ぼす影響

厚生労働省分類を用いて、GDM の有無、妊娠前 BMI と GWG でサブグループ化をおこない、各サブグループの周産期アウトカム(SGA、LGA、巨大児、HDP)の割合および同じ体格、同じ GWG グループ間で非 GDM 群に対する GDM 群のオッズ比(95%CI)を算出し、GDM との関係を検討した。本研究の結果より、次のことが明らかとなった。

1. やせ型女性で GWG が不足であった場合、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%)。
2. GDM と SGA の関係は、過体重/肥満女性で GWG が不足していた場合に、非 GDM 群に比べ GDM 群のオッズ比(95%CI)は、1.78(1.02-3.12)と有意に高かった。ただし、GWG の平均が-1.0±3.5 kg とかなり低いことに起因している可能性があった。
3. GDM と LGA の関係は、標準体格以上で GWG が至適体重増加以上の場合に、非 GDM 群に比べ GDM 群でオッズ比(95%CI)が有意に上昇もしくは上昇の傾向があった。
4. GDM と HDP の関係は、非 GDM 群に比べ標準体格以上の GDM 群でオッズ比(95%CI)が有意に上昇した。

第3章　妊娠糖尿病が生後の神経発達に及ぼす影響

GDM 女性から産まれた児の神経発達について、ASQ-3 を評価尺度としてコミ

ュニケーションスキル、微細運動スキル、粗大運動スキル、問題解決能力、個人・社会的スキルについて検討した。本研究の結果より、次のことが明らかとなった。

1. 問題解決能力、微細運動スキル、個人・社会的スキルは、非 GDM 女性から産まれた児と比較して、GDM 女性から産まれた児で有意に発達が遅れていた。調整オッズ比(95%CI)はそれぞれ、1.24 (1.12-1.36)、1.15 (1.03-1.27)、1.18 (1.04-1.33)だった。
2. 男女の層別化では、微細運動スキル、個人・社会的スキルは男児で有意に神経発達が遅れていることがわかった。

やせ型女性で GWG が不足していた場合は、GDM 女性であっても SGA の発症に注意すべきであり、やせ型女性の至適体重増加量から、9 kg 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、オッズ比が有意に高く、GWG が過剰であった場合、LGA 児と HDP のオッズ比が増加するため、適切な体重コントロールが特に重要である。

やせ型と過体重/肥満女性で GDM を発症する機序が異なっている可能性がある。糖代謝異常はインスリン抵抗性とインスリン分泌能のバランスが崩れた状態といえるが、GDM と診断されたやせ型女性ではインスリン分泌能が劣っている(Furukawa, S., 2019) ことが報告されている。また、今回の GDM 女性における GWG 不足が間違った栄養指導の解釈による結果と考察したが、GDM は体重が増加しにくい病態の可能性も考えられる。やせ型女性では SGA 児を発生しやすいため、妊娠の恒常機能として意図的に血糖値を高くしている可能性も考えられる。以上から、やせ型妊婦の多いわが国で、GDM と診断されたやせ型女性に焦点を絞って生化学的なデータを含めたやせ型 GDM 女性の管理方法の検討を行うことは今後の課題だと考える。

GDM 女性から産まれた児、特に男児では、神経発達、特に問題解決能力、微細運動能スキル、個人・社会的スキルの領域が、4 歳まで有意に遅れていることがわかった。非常に小さな変化のため通常の健診では気づきにくいかもしれないが、ASD を含め発達の遅れには早期介入がその後の予後を改善させることが知られており、今回の知見で GDM 女性から産まれた児として注意することで神経発達の遅れを見逃される児が減少することを期待する。今回は GDM 女性から産まれた児の神経発達についての検討であったが、今後は児の神経学的な診断との関係について検討が必要である。また、診断を受けた児に対し、適したスクリーニング時期の検討も必要と考える。

7. 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂いた、北海道大学大学院医学研究院 生殖・発達医学分野産婦人科学教室 渡利英道教授、環境健康科学研究教育センター 岸玲子特別招聘教授、社会医学分野 公衆衛生学教室 玉腰暁子教授に謝意を表します。併せて、本研究全般にわたり直接のご指導ご鞭撻を賜りました環境健康科学研究教育センター 小林澄貴特任准教授に深く感謝いたします。

また、本研究を支えていただきました、産婦人科学教室の全ての皆様に心より御礼を申し上げます。最後になりましたが、今まで私のことを支援して下さった家族に対して深い感謝の意を表しこの論文を捧げます。

8. 利益相反

本研究に関して開示すべき利益相反状態はありません。

9. 引用文献

Abraham, M., Alramadhan, S., Iniguez, C., Duijts, L., Jaddoe, V.W., Den Dekker, H.T., Crozier, S., Godfrey, K.M., Hindmarsh, P., Vik, T., Jacobsen, G.W., Hanke, W., Sobala, W., Devereux, G., Turner, S.(2017). A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis. PLoS One. 23, e0170946.

Aita, M., Héon, M., Savanh, P., De Clifford-Faugère, G., Charbonneau, L. (2021). Promoting Family and Siblings' Adaptation Following a Preterm Birth: A Quality Improvement Project of a Family-Centered Care Nursing Educational Intervention. J Pediatr Nurs. 58, 21-27.

Aliyu, M.H., Salihu, H.M., Lynch, O., Alio, A.P., Marty, P.J.(2012). Fetal sex and differential survival in preeclampsia and eclampsia. Arch Gynecol Obstet. 285, 361-365.

Anifantaki, F., Pervanidou, P., Lambrinoudaki, I., Panoulis, K., Vlahos, N., Eleftheriades, M. (2021). Maternal Prenatal Stress, Thyroid Function and Neurodevelopment of the Offspring: A Mini Review of the Literature. Front Neurosci. 15, 692446.

Banker, S.M., Gu, X., Schiller, D., Foss-Feig, J.H.(2021). Hippocampal contributions to social and cognitive deficits in autism spectrum disorder. Trends Neurosci. 44, 793-807.

Barker, D.J.P., Osmond, C.(1986). Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet. 1, 1077-1081.

Behboudi-Gandevani, S., Amiri, M., Bidhendi, Yarandi, R., Ramezani, Tehrani, F.(2019). The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr.11, 11.

Billionnet, C., Mitanchez, D., Weill, A., Nizard, J., Alla, F., Hartemann, A., & Jacqueminet, S. (2017). Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in

2012. Diabetologia, 60(4), 636-644.

Bonomo, M., Cetin, I., Pisoni, M.P., Faden, D., Mion, E., Taricco, E., Nobile, de Santis, M., Radaelli, T., Motta, G., Costa, M. et al. (2004). Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. Diabetes Metab. 30, 237-244.

Bradshaw, J., McCracken, C., Pileggi, M., Brane, N., Delehanty, A., Day, T., Federico, A., Klaiman, C., Saulnier, C., Klin, A. et al.(2021). Early social communication development in infants with autism spectrum disorder. Child Dev. 92, 2224-2234.

Cai, S., Qiu, A., Broekman, B.F., Wong, E.Q., Gluckman, P.D., Godfrey, K.M., Saw, S.M., Soh, S.E., Kwek, K., Chong, Y.S. et al.(2016). The influence of gestational diabetes on neurodevelopment of children in the first two years of life: a prospective study. PLOS ONE. 11, e0162113.

Castanys-Muñoz, E., Kennedy, K., Castañeda-Gutiérrez, E., Forsyth, S., Godfrey, K.M., Koletzko, B., Ozanne, S.E., Rueda, R., Schoemaker, M., van der Beek, E.M.et al.(2017). Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes. Acta Paediatr. 106, 1230-1238.

Chung, W.C., Auger, A.P.(2013). Gender differences in neurodevelopment and epigenetics. Pflugers Arch. 465, 573-584.

Crowther, C.A., Hiller, J.E., Moss, J.R., McPhee, A.J., Jeffries, W.S., Robinson, J.S.(2005). Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Eng J Med. 352: 2477-2486.

Cusick, S.E., Georgieff, M.K.(2016). The role of nutrition in brain development: the golden opportunity of the “first 1000 days”. J Pediatr. 175, 16-21.

Damm, P., Houshmand-Oeregaard, A., Kelstrup, L., Lauenborg, J.,

Mathiesen, E.R., Clausen, T.D.(2016). Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. Diabetologia. 59, 1396-1399.

Di Renzo, G.C., Rosati, A., Sarti, R.D., Cruciani, L., Cutuli, A.M.(2007). Does fetal sex affect pregnancy outcome? Gend Med. 4, 19-30.

DiPietro, J.A., Voegtline, K.M.(2017). The gestational foundation of sex differences in development and vulnerability. Neuroscience. 342, 4-20.

Enomoto, K., Aoki, S., Toma, R., Fujiwara, K., Sakamaki, K., Hirahara, F. (2016). Pregnancy outcomes based on pre-pregnancy body mass index in Japanese women. PLoS ONE. 11, e0157081.

Fraser, A., Nelson, S.M., Macdonald-Wallis, C., Lawlor, D.A.(2012). Associations of existing diabetes, gestational diabetes, and glycosuria with offspring IQ and educational attainment: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Exp Diabetes Res. 2012, 963735.

Furukawa, S., Kobayashi, Y.(2019). Leaner Women with Impaired Insulin Secretion Accounts for about 40% of Gestational Diabetes Mellitus in Japan. J Pregnancy. 2;2019:7578403.

Gillman, M.W., Barker, D., Bier, D., Cagampang, F., Challis, J., Fall, C., Godfrey, K., Gluckman, P., Hanson, M., Kuh, D. et al.(2007). Meeting report on the 3rd International Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). Pediatr Res. Meeting report on the 3rd International Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). 61, 625-629.

González, H.F., Visentin, S. (2016). Nutrients and neurodevelopment: lipids. Arch Argent Pediatr. 114, 472-6.

Groof, Z., Garashi, G., Husain, H., Owayed, S., AlBader, S., Mouhsen, H., Mohammad, A., & Ziyab, A. H.(2019). Prevalence, Risk Factors, and

Fetomaternal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus in Kuwait: A Cross-Sectional Study. Journal of diabetes research, 2019, 9136250.

Hami, J., Shojae, F., Vafaee-Nezhad, S., Lotfi, N., Kheradmand, H., Haghir, H.(2015). Some of the experimental and clinical aspects of the effects of the maternal diabetes on developing hippocampus. World J Diabetes. 6, 412-422.

Hong, Y.H., Chung, S.(2018). Small for gestational age and obesity related comorbidities. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 23, 4-8.

Howell, H.B., Zaccario, M., Kazmi, S.H., Desai, P., Sklamberg, F.E., Mally, P.(2019). Neurodevelopmental outcomes of children with congenital heart disease: A review. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 49,100685.

Iwama, N., Sugiyama, T., Metoki, H., Kusaka, H., Yaegashi, N., Sagawa, N., Hiramatsu, Y., Toyoda, N.; JAGS Group.(2019). Difference in the prevalence of gestational diabetes mellitus according to gestational age at 75-g oral glucose tolerance test in Japan: The Japan Assessment of Gestational Diabetes Mellitus Screening trial. J Diabetes Investig. 10, 1576-1585.

Jawerbaum, A., White, V.(2010). Animal models in diabetes and pregnancy. Endocr Rev. 31, 680-701.

John, C.C., Black, M.M., Nelson, C.A. 3rd.(2017). Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation During Early to Middle Childhood in Low-Resource Settings. Pediatrics. 139, S59-S71.

Kawamoto, T., Nitta, H., Murata, K., Toda, E., Tsukamoto, N., Hasegawa, M., Yamagata, Z., Kayama, F., Kishi, R., Ohya, Y.(2014). Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). BMC Public Health. 10, 14-25.

Kong, L., Chen, X., Gissler, M., Lavebratt, C.(2020). Relationship of prenatal maternal obesity and diabetes to offspring neurodevelopmental

and psychiatric disorders: a narrative review. Int J Obes(Lond). 44, 1981-2000.

Kubota, K., Itoh, H., Tasaka, M., Naito, H., Fukuoka, Y., Muramatsu, Kato, K., Kohmura, Y.K., Sugihara, K., Kanayama, N.; Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study Team.(2013). Changes of maternal dietary intake, bodyweight and fetal growth throughout pregnancy in pregnant Japanese women. J Obstet Gynaecol Res. 39, 1383-90.

Langer, O., Levy, J., Brustman, L., Anyaegbunam, A., Merkatz, R., Divon, M.(1989). Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? Am J Obstet Gynecol. 161, 646-653.

Lee, K.W., Ching, S.M., Ramachandran, V., Yee, A., Hoo, F.K., Chia, Y.C., Wan, Sulaiman, W.A., Suppiah, S., Mohamed, M.H., Veettil, SK.(2018). Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 18, 494.

Li, C., Liu, Y., & Zhang, W. (2015). Joint and Independent Associations of Gestational Weight Gain and Pre-Pregnancy Body Mass Index with Outcomes of Pregnancy in Chinese Women: A Retrospective Cohort Study. PloS one, 10(8), e0136850.

Li, F., Wang, T., Chen, L., Zhang, S., Chen, L., Qin, J.(2021). Adverse pregnancy outcomes among mothers with hypertensive disorders in pregnancy: A meta-analysis of cohort studies. Pregnancy Hypertens. 24, 107-117.

Macrì, F., Pitocco, D., di Pasquo, E., Salvi, S., Rizzi, A., Di Leo, M., Tartaglione, L., Di Stasio, E., Lanzone, A., De Carolis, S.(2018). Gestational weight gain as an independent risk factor for adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 22, 4403-4410.

McCarthy, M.M.(2008). Estradiol and the developing brain. Physiol Rev.

88, 91-124.

McIntyre, H.D., Kapur, A., Divakar, H., Hod, M.(2020). Gestational Diabetes Mellitus-Innovative Approach to Prediction, Diagnosis, Management, and Prevention of Future NCD-Mother and Offspring. Front Endocrinol (Lausanne). 11, 614533.

Metzger, B.E., Gabbe, S.G., Persson, B., Buchanan, T.A., Catalano, P.A., Damm, P., Dyer, A.R., Leiva, A.d., Hod, M., Kitzmiler, JL. et al.(2010). International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. 33, 676-682.

Mezawa, H., Aoki, S., Nakayama, S.F., Nitta, H., Ikeda, N., Kato, K., Tamai, S., Takekoh, M., Sanefuji, M., Ohga, S. et al.(2019). Psychometric profile of the Ages and Stages Questionnaires, Japanese translation. Pediatr Int. 61, 1086-1095.

Michikawa, T., Nitta, H., Nakayama, S.F., Yamazaki, S., Isobe, T., Tamura, K., Suda, E., Ono, M., Yonemoto, J., Iwai-Shimada, M. et al.(2018). Baseline Profile of Participants in the Japan Environment and Children's Study (JECS). J Epidemiol. 28, 99-104.

Misra, P., Ganesh, S.(2018). Sex-biased transgenerational effect of maternal stress on neurodevelopment and cognitive functions. J Genet. 97, 581-583.

Mohd, Nordin, A., Ismail, J., Kamal, Nor. N.(2021). Motor development in children with autism spectrum disorder. Front Pediatr. 9, 598276.

Morikawa, M., Yamada, T., Yamada, T., Akaishi, R., Nishida, R., Cho, K., Minakami, H.(2010). Change in the number of patients after the adoption of IADPSG criteria for hyperglycemia during pregnancy in Japanese women. Diabetes Res Clin Pract. 90, 339-342.

Morikawa, M., Yamada, T., Yamada, T., Sato, S., Cho, K., Minakami, H.(2012). Prevalence of hyperglycemia during pregnancy according to

maternal age and pre-pregnancy body mass index in Japan, 2007-2009. Int J Gynaecol Obstet. 118, 198-201.

Nielsen, G.L., Andersen, E., Lundbye-Christensen, S.(2010). Maternal blood glucose in diabetic pregnancies and cognitive performance in offspring in young adulthood: a Danish cohort study. Diabet Med. 27, 786-790.

Nomura, Y., Marks, D.J., Grossman, B., Yoon, M., Loudon, H., Stone, J., Halperin, J.M.(2012). Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status: effects on neurocognitive development and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. Arch Pediatr Adolesc Med. 166, 337-343.

Ouyang, M., Dubois, J., Yu, Q., Mukherjee, P., Huang, H.(2019). Delineation of early brain development from fetuses to infants with diffusion MRI and beyond. Neuroimage. 185, 836-850.

Perera, F., Li, T.Y., Lin, C., Tang, D. (2012). Effects of prenatal polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and environmental tobacco smoke on child IQ in a Chinese cohort. Environ Res. 114, 40-6.

Polańska, K., Muszyński, P., Sobala, W., Dziewirska, E., Merecz-Kot, D., Hanke, W.(2015). Maternal lifestyle during pregnancy and child psychomotor development - Polish Mother and Child Cohort study. Early Hum Dev. 91, 317-325.

Rasmussen, K., Yaktine, A.(2009). Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines. National Academies Press.

Reinhardt, V.P., Iosif, A.M., Libero, L., Heath, B., Rogers, S.J., Ferrer, E., Nordahl, C., Ghetti, S., Amaral, D., Solomon, M.(2020). Understanding hippocampal development in young children with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 59, 1069-1079.

Retzler, J., Johnson, S., Groom, M., Hollis, C., Budge, H., Cragg, L.(2019). Cognitive predictors of parent-rated inattention in very

preterm children: The role of working memory and processing speed. Child Neuropsychol. 25, 617-635.

Riskin, A., Itzchaki, O., Bader, D., Iofe, A., Toropine, A., & Riskin-Mashiah, S.(2020). Perinatal Outcomes in Infants of Mothers with Diabetes in Pregnancy. The Israel Medical Association journal : IMAJ, 22(9), 569-575.

Sara, C.(2022). Sex/gender differences in children with autism spectrum disorder: A brief overview on epidemiology, symptom profile, and neuroanatomy. J Neurosci Res. 00, 1-1.

Saxena, P., Tyagi, S., Prakash, A., Nigam, A., & Trivedi, S. S. (2011). Pregnancy outcome of women with gestational diabetes in a tertiary level hospital of north India. Indian journal of community medicine : official publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine, 36(2), 120-123.

Schaefer-Graf, U.M., Kleinwechter, H.(2006). Diagnosis and new approaches in the therapy of gestational diabetes mellitus. Curr Diabet Rev. 2, 343-352.

Shefali, A. K., Kavitha, M., Deepa, R., & Mohan, V.(2006). Pregnancy outcomes in pre-gestational and gestational diabetic women in comparison to non-diabetic women--A prospective study in Asian Indian mothers (CURES-35). The Journal of the Association of Physicians of India, 54, 613-618.

Sheiner, E., Levy, A., Katz, M., Hershkovitz, R., Leron, E., Mazor, M.(2004). Gender does matter in perinatal medicine. Fetal Diagn Ther. 19, 366-369.

Shirong, C., Qiu, A., Broekman, B. F., Wong, E. Q., Gluckman, P. D., Godfrey, K. M., Saw, S. M., Soh, S. E., Kwek, K., Chong, Y. S., Meaney, M. J., Kramer, M. S., Rifkin-Graboi, A., & GUSTO study group(2016). The Influence of Gestational Diabetes on Neurodevelopment of Children in the First Two Years of Life: A Prospective Study. PloS one, 11(9),

e0162113.

Silva, A.L., Amaral, A.R., Oliveira, D.S., Martins, L., Silva, M.R., Silva, J.C. (2017). Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. J Pediatr(Rio J). 93, 87-93.

Susan, P. Walker, Chang, S.M., Powell, C.A., Simonoff, E., Grantham-McGregor, S.M.(2007). Early childhood stunting is associated with poor psychological functioning in late adolescence and effects are reduced by psychosocial stimulation. J Nutr. 137, 2464-2469.

Takemoto, Y., Ota, E., Yoneoka, D., Mori, R., Takeda, S.(2016). Japanese secular trends in birthweight and the prevalence of low birthweight infants during the last three decades: A population-based study. Sci Rep. 6, 31396.

Tran, N.Q.V., Miyake, K.(2017). Neurodevelopmental disorders and environmental toxicants: epigenetics as an underlying mechanism. Int J Genomics. 2017, 7526592.

Vafaei-Nezhad, S., Hami, J., Sadeghi, A., Ghaemi, K., Hosseini, M., Abedini, M.R., Haghir, H.(2016). The impacts of diabetes in pregnancy on hippocampal synaptogenesis in rat neonates. Neuroscience. 318, 122-133.

Varvarigou, A.A.(2010). Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. J Pediatr Endocrinol Metab. 23, 215-224.

Veena, S.R., Krishnaveni, G.V., Srinivasan, K., Kurpad, A.V., Muthayya, S., Hill, J.C., Kiran, K.N., Fall, C.H.(2010). Childhood cognitive ability: relationship to gestational diabetes mellitus in India. Diabetologia. 53, 2134-2138.

Venkatesh, K.K., Lynch, C.D., Grobman, W.A.(2022). Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Among US Individuals With Gestational Diabetes by Race and Ethnicity-Reply. JAMA. 328, 397-398.

Vuong, B., Odero, G., Rozbacher, S., Stevenson, M., Kereliuk, S.M., Pereira, T.J., Dolinsky, V.W., Kauppinen, T.M.(2017). Exposure to gestational diabetes mellitus induces neuroinflammation, derangement of hippocampal neurons, and cognitive changes in rat offspring. J Neuroinflammation. 14, 80.

Wang, J., Yang, W., Xiao, W., Cao, S.(2022). The association between smoking during pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Int J Gynaecol Obstet. 157, 31-41.

Washington D.C: National Academy Press.(1990). Institute of Medicine, Subcommittee on Nutritional Status and Weight Gain during Pregnancy.

Williams, D.L., Mazefsky, C.A., Walker, J.D., Minshew, N.J., Goldstein, G.(2014). Associations between conceptual reasoning, problem solving, and adaptive ability in high-functioning autism. J Autism Dev Disord. 44, 2908-2920.

Xu, X., Liu, Y., Liu, D., Li, X., Rao, Y., Sharma, M., & Zhao, Y.(2017). Prevalence and Determinants of Gestational Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in China. International journal of environmental research and public health, 14(12), 1532.

Yamashita, H., Yasuhi, I., Kugishima, Y., Sugimi, S., Umezaki, Y., Suga, S., Fukuda, M., Kusuda, N.(2018). Factors associated with patients with gestational diabetes in Japan being at increased risk of requiring intensive care. Int J Gynecol Obstet. 140, 170-174.

Yamashita, Y., Kawano, Y., Kuriya, N., Murakami, Y., Matsuishi, T., Yoshimatsu, K., Kato, H.(1996). Intellectual development of offspring of diabetic mothers. Acta Paediatr. 85, 1192-1196.

Yasuda, S., Iuchi, T., Goto, A., Katanoda, K., Iida, S., Oikawa, Y., Namba, A., Isshiki, M., Inoue, I., Kamei, Y. et al.(2019). Weight control before and during pregnancy for patients with gestational diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 10, 1075-1082.

Yasuhi, I., Yamashita, H., Maeda, K., Nomiyama, M., Mizunoe, T., Tada, K., Yorozu, M., Ogawa, M., Kodama, T., Yamaguchi, K. et al. (2019). High-intensity breastfeeding improves insulin sensitivity during early postpartum period in obese women with gestational diabetes. Diab Metab Res Rev. 35, e3127.

Yogev, Y., Chen, R., Hod, M., Coustan, Donald, R., Oats, Jeremy, J.N., McIntyre, H., Metzger, Boyd, E., Lowe, Lynn, P., Dyer, Alan, R., Dooley, Sharon, L. et al.(2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 202, 255.e1-255.e7.

Zou, K., Ren, J., Luo, S., Zhang, J., Zhou, C., Tan, C., Lv, P., Sun, X., Sheng, J., Liu, X. et al.(2021). Intrauterine hyperglycemia impairs memory across two generations. Transl Psychiatry. 11, 434.

板橋家頭夫, 藤村正哲, 楠田聡, 田村正徳, 林時仲, 高橋勉, 五石圭司, 二村真英, 高橋幸博, 磯部健一, 飯田浩一, 上谷良行, 近藤裕一, 白幡聡, 杉浦正俊, 高橋尚人, 船戸正久, 堀内 勁, 山口清次.(2010). 新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について. 日本小児科学会雑誌. 114, 1271-1293.

厚生労働省 平成15年国民健康・栄養調査報告. 2003