

論 文 概 要

○論文題目 Cord blood insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-binding proteins and adiponectin,
and birth size in offspring of women with mild gestational diabetes

(軽症妊娠糖尿病母体における臍帯血 IGF-1、IGFBP、adiponectin と胎児発育に関する研究)

○指導教員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 須磨崎 亮 教授

(所 属) 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻

(氏 名) 金井 雄

目的： 妊娠糖尿病（GDM）は胎児発育に影響を来すことが知られており、母体の高血糖が児に高インスリン血症を引き起こし、児の体重増加を来すと考えられている。2008年のHAPO study（The Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome study）によって母体の血糖値と児の出生体重及び臍帯血Cペプチドとの関連が示され、それを基に2010年にIADPSG（International Association of Diabetes Pregnancy Study Group）より妊娠糖尿病の新基準（IADPSG criteria）が発表され、従来使用されていたJSOG（Japan Society of Obstetrics and Gynecology）criteriaよりも軽度の耐糖能異常の母体がGDMと診断されるようになった。新基準で新たに診断される軽症GDMが胎児発育と臍帯血中のインスリン関連成長因子に及ぼす影響を明らかにする。

対象と方法 2009年から2010年に筑波大学附属病院で妊娠分娩管理を行われ、当時のJSOG criteriaで耐糖能異常なしと診断された妊婦216例を対象とした。多胎妊娠、妊娠高血圧、慢性疾患の罹患、胎児発育に影響を及ぼす薬剤の内服、喫煙習慣のある母体は除外した。また、35週未満の早産児、出生後すぐに集中治療を必要とする児、重篤な先天奇形や染色体異常を有する児は除外した。JSOG criteriaでは75gOGTTで空腹時血糖 $\geq 100\text{mg/dl}$ 、1時間値 $\geq 180\text{mg/dl}$ 、2時間値 $\geq 150\text{mg/dl}$ のうち、2ポイント以上を満たした際にGDMと診断される。これに対し、IADPSG criteriaでは空腹時血糖 $\geq 92\text{mg/dl}$ 、1時間値 $\geq 180\text{mg/dl}$ 、2時間値 $\geq 153\text{mg/dl}$ のうち、1ポイントでも満たせばGDMと診断される。これより対象を後方視的にIADPSG criteriaによる判定を行い、GDMと診断される母体（38例）をmild GDM（mGDM）群とした。また、妊娠中の50gGCT陰性だった母体（135例）をnormal glucose tolerance（NGT）群とした。

診療録より母体情報、妊娠分娩情報（分娩様式、在胎週数、Apgar score、臍帯血pH）、出生時の身体計測値などを収集した。日本国内の標準値より出生時の身体計測値のSDスコアを計算した。また、 -80°C で保存されていた臍帯血のfree IGF-1、IGFBP-1、IGFBP-2、adiponectinをそれぞれELISA法によって測定した。統計はSPSSを使用し、有意水準0.05とした。

結果： NGT群とGDM群の両群の間で在胎週数、男女比、分娩様式、母体情報などに関しては特に有意な差はみられなかった。出生体重（NGT vs mGDM： $3037 \pm 391\text{ g}$ vs $3193 \pm 408\text{ g}$ ）、身長（ $48.4 \pm 2.2\text{ cm}$ vs $49.4 \pm 2.3\text{ cm}$ ）、頭囲（ $33.4 \pm 1.4\text{ cm}$ vs $34.0 \pm 0.9\text{ cm}$ ）、胸囲（ $31.8 \pm 1.6\text{ cm}$ vs $32.5 \pm 1.4\text{ cm}$ ）、体重SD（ 0.12 ± 0.97 vs 0.60 ± 0.95 ）、身長SD（ -0.21 ± 0.96 vs 0.34 ± 0.94 ）、頭囲SD（ 0.14 ± 1.01 vs 0.59 ± 0.68 ）はそれぞれmGDM群が有意に大きかった。巨大児（出生体重4,000g以上）の割合（2.2% vs 2.6%）には差がみられなかったが、Large-for-gestational age（出生体重90percentile以上）児の割合（9.6% vs 26.3%）はmGDM群で有意に高かった。低出生体重児（出生体重2,500g未満）の割合（8.1% vs 0%）には差がなかった。

臍帯血のfree IGF-1（ 0.76 ± 0.60 vs $0.82 \pm 0.63\text{ ng/mL}$ ）、IGFBP-1（ 57.7 ± 43.8 vs $53.0 \pm 40.6\text{ ng/mL}$ ）、IGFBP-2（ 926.5 ± 364.7 vs $965.9 \pm 467.9\text{ ng/mL}$ ）、adiponectin（ 36.9 ± 22.7 vs $35.5 \pm 17.0\text{ }\mu\text{g/mL}$ ）については両群間に有意差は認められなかった。free IGF-1はNGT群、GDM群において出生体重SDと正の相関を示した。IGFBP-1、IGFBP-2はNGT群、mGDM群において出生体重SDと有意な相関は認められなかった。adiponectinはNGT群において正の相関を認めたが、mGDM群においては有意な相関は認められなかった。

考 察： IADPSG criteria により軽度の耐糖能異常が GDM と診断されるようになったが、軽症 GDM が胎児発育に及ぼす影響についての研究は、今まであまりなされていないというのが現状である。過去の報告では軽症 GDM で巨大児の増加はみられないが、出生体重 3,600g を超える児が増加することが報告されていた。本研究においても軽症 GDM によって出生体重は増加し、LGA 児の割合の増加がみられるものの、巨大児の明らかな増加は認められなかった。

児の出生体重や体脂肪量に母体の肥満が影響を及ぼすことも知られており、軽症 GDM 以外の母体因子の影響がないかということについても検討を行ったが、両群に母体 BMI の差は認められず、これらの因子を含めた多変量解析においても母体の軽症 GDM の有無は出生体重 SD を規定する独立因子であることが示された。このことから軽症 GDM は胎児発育に影響を及ぼすものと考えられ、新たに診断される軽症 GDM に介入を始めることによって、特に LGA 児の割合が減少することが期待される。

IGF-IGFBP axis は胎児発育において、最も中心的な役割を果たすことが知られている。その中でも IGF-1 は胎児発育に最も重要なホルモンと考えられており、free IGF-1 は IGFBP が結合していない状態で血中に存在し、実際のホルモンとしての活性を示す。胎児期はインスリンが IGF-1 の分泌を促す。また、IGFBP-1 と IGFBP-2 はインスリンによって産生を抑制される。このようなことから母体 GDM による高血糖が児のインスリン分泌を促進し、これによって IGF-1 の増加や IGFBP の抑制が引き起こされ、その結果、出生体重が増加すると考えられる。従来の GDM における IGF や IGFBP に関する研究でもそのような結果が報告されている。本研究では free IGF-1 は出生体重 SD と正の相関を示しており、胎児発育に関連する因子であることが十分に示唆されるものの、mGDM 群と NGT 群において free IGF-1、IGFBP-1、IGFBP-2 に有意な差は認められず、軽症 GDM の有無による胎児発育の違いはこれらの因子で説明することはできなかった。

adiponectin は成人においては体重や脂肪量と逆相関し、2 型糖尿病では低下することが知られている。胎児や新生児においても adiponectin は糖や脂肪の代謝に関わっていると考えられており、出生体重とは正の相関を示すことが多くの研究で示されている。しかし、その一方で、巨大児や LGA 児では adiponectin が低下することが報告されている。糖尿病母体児においては adiponectin が不変もしくは低下という報告がみられる。無治療の軽症 GDM に関しては、adiponectin は低下すると報告されている。本研究において、adiponectin は mGDM 群と NGT 群で差がなかったが、NGT 群で出生体重 SD と adiponectin に正の相関がみられるのに対し、mGDM 群では正の相関がみられなかった。軽症 GDM は胎児の adiponectin の産生に影響を与えるものと推測された。

結 論： IADPSG criteria によって新たに診断される軽症 GDM から出生した児の体重や身長は、耐糖能異常のない妊婦から出生した児に比べて有意に大きかったが、臍帯血 free IGF-1、IGFBP-1、IGFBP-2、adiponectin に差は認められず、IGF-IGFBP axis や adiponectin では軽症 GDM の母体から出生する児の出生時の体格の違いを説明できなかった。