

平成 27 年 5 月 15 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791105

研究課題名(和文) Small for gestational age児のキャッチアップに関する研究

研究課題名(英文) Reserch of body weight catch up in small for gestational age

研究代表者

齋藤 誠 (Saito, Makoto)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：80535021

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：早産small-for-gestational age (SGA)児・appropriate-for-gestational age(AGA)児のAdiponectin(ApN)値を縦断的に検討し、早産SGA児では修正1か月までの急激な体重増加が、幼児期以降のApNの分泌動態に影響を与えている可能性が示唆された。また妊娠糖尿病母体(GDM)と正常母体から出生した満期産新生児を検討し、軽症耐糖能異常GDMにおいても適切な血糖管理が行われないと、胎児発育に影響を及ぼすが、2群間の胎児発育の差は、出生時のIGF-IGFBP系の変動では説明できなかった。

研究成果の概要(英文)：We examined the ApN value of preterm small-for-gestational age (SGA) neonates and appropriate-for-gestational (AGA) neonates continuously. We considered that the rapid increase in weight until corrected one month had affected the infancy secretion of ApN in SGA neonates. No management of blood sugar was affected fetal growth in mild gestational diabetes mellitus (GDM). However, this phenomenon could not be explained by the change of an IGF-IGFBP system.

研究分野：新生児

キーワード：胎児発育 メタボリックシンドローム SGA アディポネクチン IGF1 IGFBP1 IGFBP2

1. 研究開始当初の背景

- (1) 低出生体重児や子宮内発育遅延による small-for-gestational age (SGA)児は、正常体重で出生した appropriate-for-gestational age (AGA)児に比較して成人期に有意にインスリン抵抗性を獲得しやすいことが実証されている。本研究者らも、満期産児でインスリン感受性の指標とされているアディポサイトカインの 1 つである Adiponectin (ApN) 値を検討し、SGA 児では AGA 児に比べて低値であり、新生児期からすでにインスリン抵抗性獲得を予測できる可能性があることを報告した (Pediatr Res, 2004)。さらに、本研究者らは、平均在胎 32 週の早産児を対象に出生時および修正在胎 40 週の時点で血中 ApN を経時的に測定し、体重増加とともに ApN が上昇すること、修正在胎 40 週時に SGA 児が AGA 児に比べて ApN が低値であることを報告した (Neonatology, 2011)。
- (2) 近年インスリンなどの遺伝子多型と出生体重との関係についての論文がいくつか報告され、メタボリックシンドロームと低出生体重が、同じ遺伝学的な要因で引き起こされるという仮説も提唱されている (Klammt et al, Ztrends Endocrinol Merab 2008; Pety et al, BMC Genet 2005 など)。しかしこれらの報告の多くは遺伝子多型と出生体重についての検討のみであり、実際のホルモン値を測定したものは少ない。そこで本研究者らは、ApN の満期産児の臍帯血の血中濃度と遺伝子多型、出生体重との関連を検討し、ApN の rs266729 多型が臍帯血の ApN 濃度を上昇させることにより、出生体重に影響を与えていることを報告した (齋藤誠ら、第 114 回日本小児科学会、2011)。

2. 研究の目的

- (1) 早産 SGA 児の身体発育 Catch up と Adiponectin (ApN) との関連を解明する。
- (2) 母体妊娠糖尿病と胎児発育及び臍帯血 ApN、IGF-IGFBP 系との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) 在胎 26 週以降の早産 SGA 児、早産 AGA 児を縦断的にフォローアップし、出生時、修正満期、修正 1、3、6 か月、修正 1、3 歳で身体計測および血清 ApN の測定を行い、2 群間での相違を検討した。
- (2) 在胎 35 週以上で出生した新生児を対象とし、正常母体から出生した群と妊娠糖尿病母体から出生した群の 2 群に分類した。その 2 群間において身体計測値などを含めた出生時の背景、臍帯血 ApN、free IGF1、IGFBP1、2 を測定し、2 群間での相違を検討した。

4. 研究成果

- (1) ApN は早産 SGA 群、早産 AGA 群の両軍ともに修正 1 か月までは上昇し、その後低下した。ApN は修正満期のみ SGA 群が有意に低値であった。体重はいずれの時期も SGA 群が有意に低値であった。修正 6 か月までに体重が Catch up しなかった児は、生後 3 歳でも体重と身長が Catch up していなかった。修正 1 か月までに急激に Catch up した SGA 群は、しなかった群と比較して、3 歳の ApN が有意に低値であった。以上から早産 SGA 児では修正 1 か月までの急激な体重増加が、幼児期以降の ApN の分泌動態に影響を与えている可能性が示唆された。

<結果 体重と血中ApNの推移>



<結果 3歳時AGAとSGA群の体格および各指標>

	AGA	SGA	p値
体重(g)	13,955±2,150	12,235±1,482	0.001
身長(cm)	92.5±3.9	89.3±3.2	0.002
頭囲(cm)	47.4±8.9	47.4±1.7	NS
Kaup指数(g/cm ²)	16.3±1.9	15.3±1.2	0.028
収縮期血圧(mmHg)	102±9	106±10	NS
拡張期血圧(mmHg)	51±10	59±13	0.012
空腹時血糖(mg/dl)	100±12	92±11	0.015
HbA1c(%)	4.9±0.2	4.9±0.3	NS
ApN(µg/ml)	23.6(3.8-69.6)	23.3(1.4-58.8)	NS
TG	89.0(36-336)	88.5(33-251)	NS
Tcho	155.09(116-229)	177.5(109-241)	NS
HDL	52.7(30.1-76.0)	53.4(25.8-72.8)	NS
LDL	92.0(61-143)	107.5(59-160)	NS
PL	188.0(144-257)	196.0(142-248)	NS

<修正1か月までにcatch upしたSGA児の3歳時の所見>
(体重増加別評価)

	急激群(19例)	緩徐群(7例)	p値
体重(g)	12,395±1,510	11,800±1,418	NS
身長(cm)	89.4±2.7	89.0±4.7	NS
頭囲(cm)	47.7±1.5	46.6±1.9	NS
Kaup指数(g/cm ²)	15.4±1.2	14.9±1.3	NS
収縮期血圧(mmHg)	106±9	104±11	NS
拡張期血圧(mmHg)	56±10	61±18	NS
空腹時血糖(mg/dl)	93.6±11.5	88.9±11.3	NS
空腹時インスリン	6.86±5.76	6.96±4.74	NS
HOMA-IR	1.69±1.65	1.58±1.17	NS
HOMA-β	75.7±48.8	112.3±105.4	NS
HbA1c(%)	4.91±0.26	4.87±0.31	NS
ApN(µg/ml)	23.0±8.4	37.4±13.1	0.006
TG	98.5±56.6	135.4±71.9	NS
Tcho	169.6±30.7	178.3±27.5	NS

(2) 母体妊娠糖尿病群と正常母体群で臍帯血 ApN、出生体重・身長・頭囲に差はみられなかった。ただ、母体妊娠糖尿病群で管理・治療をされた群では正常母体群でみられるような出生体重と臍帯血 ApN との正の相関がみられなかった。以上から妊娠糖尿病母体において適切な血糖管理が行われないと、胎児発育に影響を及ぼすものと推測された。また管理・治療を行われなかった軽症母体妊娠糖尿病群は正常母体群に比べて、出生時の体格が有意に大きく、Large-for-gestational-age 児の比率が有意に高かった。軽症母体妊娠糖尿病群と正常母体群で臍帯血 IGF1、IGFBP1、IGFBP2 に有意な差は認められなかった。以上より2群間の胎児発育の差は、出生時のIGF-IGFBP系の変動では説明できないと考えられた。

母体および出生児の臨床的指標と臍帯血ApN値

	正常母体 (290例)	妊娠糖尿病 (104例)	p 値
在胎週数(週)	39.2±1.3	39.3±1.2	p=0.37
初産	135例 (46.6%)	49例 (47.1%)	p=0.92
母体年齢(歳)	32.5±5.1	33.8±4.9	p<0.02
母体妊娠前BMI	21.2±3.7	23.2±4.9	p<0.001
男児-女児	153:137	49:55	p=0.27
出生体重(g)	3,016±386	3,066±416	p=0.27
身長(cm)	48.4±2.1	48.9±2.0	p=0.05
頭囲(cm)	33.3±1.4	33.4±1.2	p=0.36
Ponderal Index	2.65±0.22	2.61±0.26	p=0.20
ApN(µg/ml)	38.7±23.4	39.9±20.5	p=0.67

血糖管理状況別に分類したGDM各群の臨床的指標と臍帯血ApN値

	NGT (290例)	GDM 血糖管理 (65例)	GDM 通常管理 (39例)	p 値 (vs NGT)
在胎週数(週)	39.2±1.3	39.4±1.2	39.2±1.3	0.18, 0.83
初産(n)	135	34	15	0.40, 0.34
母体年齢	32.5±5.1	33.4±5.0	34.5±4.8	0.22, 0.002
妊娠前BMI	21.2±3.7	23.0±4.4	23.6±5.9	<0.001, <0.001
男児-女児	153:137	32:33	17:22	0.60, 0.28
出生体重(g)	3,016±386	3,000±404	3,175±417	0.75, 0.018
身長(cm)	48.4±2.1	48.7±1.8	49.3±2.3	0.38, 0.02
頭囲(cm)	33.3±1.4	33.1±1.2	33.9±1.0	0.40, 0.006
Ponderal Index	2.65±0.22	2.60±0.26	2.65±0.25	0.09, 0.99
ApN(µg/ml)	38.7±23.4	42.1±22.1	35.8±16.9	0.29, 0.47

母体及び分娩情報

	正常母体 (178例)	軽症妊娠糖尿病 (38例)	p value
経産婦	57.3%	60.5%	0.715
母体年齢(歳)	34 (29, 37)	36 (31, 37)	0.124
母体妊娠前BMI(kg/m ²)	20.8 (19.4, 23.2)	22.0 (20.1, 23.8)	0.024
胎盤重量(g)	560 (510, 635)	595 (510, 660)	0.458
臍帯血pH	7.30 (7.26, 7.34)	7.29 (7.26, 7.32)	0.160
帝王切開	19.6%	28.9%	0.204

median (interquartile range)

児の出生時身体計測値

	正常母体 (178例)	軽症妊娠糖尿病 (38例)	p value
男児-女児	94:84	16:22	0.231
在胎週数(週)	39.4 (38.3, 40.3)	39.1 (38.1, 40.1)	0.570
出生体重(g)	3025 ± 368	3193 ± 408	0.013
体重SD	0.07 (-0.56, 0.73)	0.50 (-0.12, 1.22)	0.003
出生身長(cm)	48.4 (47.0, 49.5)	49.6 (48.1, 51.0)	0.003
身長SD	-0.41 (-0.81, 0.15)	0.28 (-0.34, 1.09)	<0.001
出生頭囲(cm)	33.5 (33.0, 34.0)	34.0 (33.5, 34.5)	0.003
頭囲SD	0.14 (-0.36, 0.64)	0.62 (0.21, 1.08)	0.001
出生胸囲(cm)	32.0 (31.0, 33.0)	32.3 (31.5, 33.5)	0.012
Ponderal Index	2.65 (2.52, 2.82)	2.61 (2.54, 2.74)	0.534
巨大児	1.7%	2.6%	0.542
LGA児	7.9%	26.3%	0.003
低出生体重児	6.7%	0%	0.132

LGA (large for gestational age) 児: 出生体重 > 90 percentile mean ± SD
median (interquartile range)

臍帯血中のホルモン値

	正常母体 (178例)	軽症妊娠糖尿病 (38例)	p value
Free IGF1 (ng/mL)	0.81 (0.21, 1.18)	0.62 (0.35, 1.39)	0.492
IGFBP1 (ng/mL)	44.4 (31.6, 71.6)	42.0 (26.0, 62.4)	0.267
IGFBP2 (ng/mL)	855.8 (683.4, 1097)	887.5 (694.8, 1172.5)	0.719

median (interquartile range)

<引用文献>

Kamoda T, Saitoh H, Saito M, Sugiura M, Matsui A : Serum adiponectin concentrations in newborn infants in early postnatal life, *Pediatr Res*, 56,

690-693, 2004

Saito M, Nishimura K, Nozue H, Miyazono Y, Kamoda T : Changes in Serum Adiponectin Levels from Birth to Term-Equivalent Age Are Associated with Postnatal Weight Gain in Preterm Infants., Neonatology, 100, 93-98, 2011

Saito M, Kamoda T, Nishimura K, Miyazono Y, Kanai Y, Kato Y, Iwabuchi A, Fukushima H, Hamada H, Arinami T, Sumazaki R, Noguchi E : Association of adiponectin polymorphism with cord blood adiponectin concentrations and intrauterine growth., J Hum Genet., 57(2), 109-114, 2012

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計3件)

2015年4月16日、金井 雄、鴨田 知博、齋藤 誠、梶川 大悟、岩淵 敦、西村 一記、宮園 弥生、須磨崎 亮、軽症妊娠糖尿病が胎児の IGF-IGFBP 系に及ぼす影響に関する検討 第118回日本小児科学会学術集会

2014年4月13日、齋藤誠、鴨田知博、金井雄、藤山聡、西村一記、宮園弥生、須磨崎亮、早産S G A児の乳幼児期の身体発育と血清 Adiponectin 値の推移に関する検討 第117回日本小児科学会学術集会

2014年4月13日、金井 雄、齋藤 誠、鴨田 知博、藤山 聡、岩淵 敦、西村 一記、宮園 弥生、須磨崎 亮、母体妊娠糖尿病における臍帯血アディポネクチン値の検討 第117回日本小児科学会学術集会

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

齋藤 誠 (Saito Makoto)
筑波大学・医学医療系・小児科・講師
研究者番号：80535021

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：