

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18231

研究課題名（和文）Heavy for date児における胎児皮下脂肪量と周産期予後の関連

研究課題名（英文）Association between fetal subcutaneous fat and perinatal outcomes in Heavy for date infants

研究代表者

遠藤 豊英（Endo, Toyohide）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：10866833

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、新しい周産期予後予測マーカーの探索を目指して、胎児軟部組織（脂肪・筋肉）、および両者を含む胎児四肢容積の計測を施行した。その結果、2編の論文を投稿し受理された。まず、胎児軟部組織（脂肪量と筋肉量）の指標である胎児四肢容積について、日本人における正常発育曲線および各妊娠週数ごとの基準値を、本邦で初めて報告した。また、妊娠糖尿病の母体における胎児では、上腕容積（脂肪量を含む）が妊娠後期に増大することを見出し報告した。これは、妊娠糖尿病の母体では胎児の肩甲難産のリスクが上昇することとも対応しており、臨床的にも重要な知見となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により胎児軟部組織（脂肪量と筋肉量）の指標である胎児四肢容積について、日本人における正常発育曲線および各妊娠週数ごとの基準値を、本邦で初めて報告した。これは今後、周産期予後予測における胎児軟部組織量や四肢容積の有用性を検討していく基盤となる、重要な知見と考えられる。また、妊娠糖尿病の母体における胎児では、上腕容積（脂肪量を含む）が妊娠後期に増大することを見出し報告した。これは、妊娠糖尿病の母体では胎児の肩甲難産のリスクが上昇することとも対応しており、臨床的にも重要な知見が得られた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we performed measurements of fetal soft tissue (fat and muscle) and fetal limb volume, in order to search for new prognostic markers of perinatal outcome. As a result, two papers were submitted and accepted for publication. First, we reported for the first time in Japan the normal growth curve and reference values of fetal fractional limb volume in Japanese. In addition, we found that upper arm volume (including fat mass) increased in the second trimester of pregnancy in fetuses of gestational diabetes mellitus mothers. This corresponds to an increased risk of fetal shoulder dystocia in gestational diabetic mothers, and is a clinically important finding.

研究分野：周産期学

キーワード：胎児超音波 胎児発育 胎児四肢容積 妊娠糖尿病 胎児脂肪量

1. 研究開始当初の背景

児の出生体重は周産期予後の重要な予測因子である。特に Heavy for date (HFD) 児では肩甲難産、腕神経叢損傷、遷延分娩、新生児低血糖などの周産期合併症の頻度が上昇する。そのため妊婦健診において、経腹超音波を用いて胎児推定体重を算出し、胎児発育を正しく評価することは、周産期予後の予測のために重要である。さらに近年、出生体重と小児肥満や早期発症メタボリックシンドロームとの関連が示されている (Developmental Origins of Health and Disease [DOHaD])。Barker らは、低出生体重と成人期の心血管疾患との関連を疫学研究により明らかにした。また低出生体重児だけでなく、Heavy for date (HFD) 児についても将来の小児肥満や生活習慣病のリスクが高くなることが明らかとなっている。実際に、妊娠糖尿病の母体から出生した HFD 児は、正常発育児と比較し、11 歳の時点でメタボリックシンドローム (肥満、高血圧、高脂血症、耐糖能異常) を発症するリスクが 3.6 倍も高いとされる。このように HFD は、周産期合併症のみでなく、児の長期予後にも影響を与えることから、胎児期から胎児発育異常をスクリーニングし、HFD を予防することは重要である。

これまで、胎児発育の評価には、胎児推定体重がゴールドスタンダードとして用いられてきたが、一定の測定誤差があり、特に HFD 児では誤差が大きい。これは、軟部組織 (特に脂肪量) の増加をきたした HFD 児では、上腕、大腿、腹部の脂肪蓄積量が児の体重に与える影響が大きいのに関わらず、従来の胎児推定体重の計測法には含まれていないことが原因の一つである。HFD 児においては、胎児推定体重に加えて、胎児皮下脂肪量の評価が、周産期合併症の予測に有用である可能性がある。

2. 研究の目的

胎児期に脂肪量が増加する代表的な病態として、妊娠糖尿病 (GDM) が挙げられる。GDM では、妊娠後期に体幹・上肢の脂肪量が増加し、肩甲難産のリスク因子となることが知られている。そのような軟部組織量の増加した児では、特に胎児推定体重の測定誤差が大きくなる傾向にあるため、胎児軟部組織量を反映する超音波パラメーターが求められてきた。近年、胎児四肢容積が脂肪・骨格筋・長管骨を含む新たな胎児発育の指標として注目されており、出生体重や新生児体脂肪率の予測に有用であることが報告されている。一方で、これまで GDM における胎児四肢容積の特徴については報告がない。そこでまず、GDM 群および NGT 群における胎児四肢容積の発育について、比較検討を行うこととした。

3. 研究の方法

単胎妊婦 165 例 (GDM: 40 例、NGT: 125 例) について、妊娠 20 週から 37 週に胎児上腕部分容積 (Fractional Arm Volume: AVol) および大腿部分容積 (Fractional Thigh Volume: TVol) を計測した。具体的には、上腕および大腿の中央 1/2 を、長管骨と直交する 5 つの断面でスライスし、各スライスの断面積を積分することで AVol および TVol を算出した (図 2)。妊娠週数を 2 週ごとに区切り、重回帰分析を用いて交絡因子 (母体年齢、経産数、非妊時 BMI、母体体重増加量、在胎週数、児の性別) で補正を行った上で、各妊娠期間における AVol および TVol を GDM 群と NGT 群で比較した。統計解析は SPSS ver. 25 を用いた。

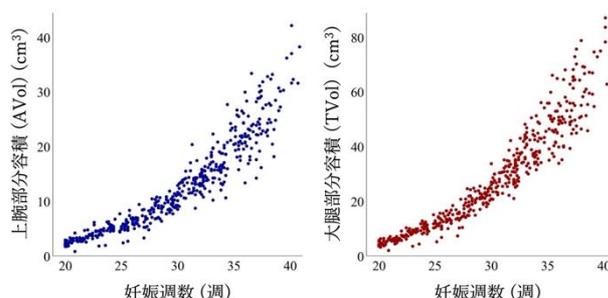


図1. 妊娠週数と胎児四肢部分容積

4. 研究成果

単胎妊婦 165 例に対してのべ 287 計測 (GDM 群: 82 計測、NGT 群: 205 計測) を行った。上腕部分容積 (AVol) および大腿部分容積 (TVol) は、妊娠中期は直線的に増加し、妊娠後期に発育速度の上昇を認めた (図 1)¹⁾。多変量解析の結果、AVol は、妊娠 32 週末満では両群で有意差を認めなかったが、妊娠 32 週以降では GDM 群で有意に高値であった (図 2、図 3)²⁾。一方で TVol は、妊娠期間を通じて、両群間で発育に差を認めなかった (図 4)。また、胎児推定体重や出生体重も両群間で差を認めなかった。

本研究では胎児軟部組織量の指標である胎児四肢容積 (AVol、TVol) について GDM 群と NGT 群で比較を行ったところ、GDM 群では妊娠 32 週以降にお

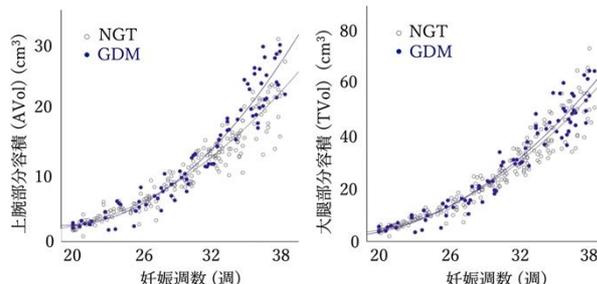


図2. 胎児四肢部分容積の発育 (GDM群とNGT群)

いて胎児 AVol が有意に増大することが示された。Lee らは胎児四肢容積が、胎児推定体重や腹囲と比較して、新生児体脂肪率のより有用な予測因子であると報告している³⁾。また Catalano らは、GDM 群において、母体の血糖コントロールが良好であり児の出生体重が正常 (Appropriate for gestational age) であっても、脂肪量は有意に増大することを報告している⁴⁾。同様に胎児期においても、GDM 群では NGT 群と比較し、四肢の骨格筋量は差を認めないものの、脂肪量は妊娠後期に有意に増加することが複数報告されている。これらの既報に加えて、耐糖能異常妊婦から出生した児は、上腕の脂肪量が増加して肩周囲長が増大した結果、肩甲難産のリスクが上昇することが教科書的にも知られている⁵⁾。これらのことから、胎児上腕容積は胎児脂肪量を反映し、GDM における上肢・体幹優位の特徴的な胎児発育の早期指標になると考えられた。

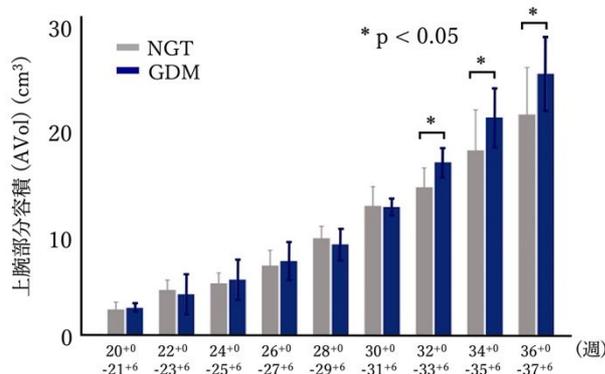


図3. 胎児上腕容積の比較 (GDM群とNGT群)

母体糖代謝異常が胎児脂肪量を増加させるメカニズムについてはいくつかの機序が考えられる。まず、母体血中のグルコースは、胎盤のグルコース輸送体 (GLUT) を介して胎児側へ拡散・運搬される。胎児高血糖により胎児膵細胞の過形成や肥大をきたし、さらに膵細胞の機能亢進による胎児高インスリン血症を引き起こす⁶⁾。胎児高インスリン血症は、トリグリセリドの分解抑制や肝臓での合成促進を促し、結果として胎児脂肪量が増加する。また、耐糖能異常妊婦では胎盤の lipoprotein lipase が活性化され、トリグリセリドの分解が促進される。分解産物の遊離脂肪酸は胎盤の脂質結合蛋白や脂質輸送体により胎児側へ運搬され、胎児側への脂質供給量が増加する⁷⁾。これらの機序により、GDM において胎児脂肪量が増加すると考えられた。

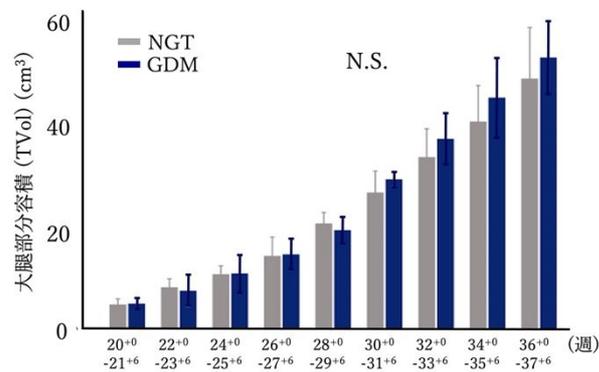


図4. 大腿上腕容積の比較 (GDM群とNGT群)

本研究では、GDM 群と NGT 群で AVol に有意差を認めたと、TVol や出生体重には差を認めなかった。また新生児体脂肪率の予測において、大腿と比較し上腕の脂肪量の方が有用な予測因子であった。これまでも、GDM 群における母体血糖コントロールが良好であれば、出生体重や骨格筋量は増加しないことが知られている⁸⁾。また、胎児四肢における脂肪量と骨格筋量の割合に関して、上腕では大腿よりも脂肪率が高いことも示されている。さらに、出生体重の予測においては、AVol よりも TVol の方が有用であることが報告されている。以上のことから、胎児大腿は骨格筋量も含めた胎児総重量の指標として有用である一方、脂肪率の高い胎児上腕は脂肪量の変化を反映しやすいことが示唆された。

今後、さらに胎児四肢容積や脂肪量の規定因子を解明していくことで、胎児発育への臨床的介入が可能となりえる。さらに、胎児脂肪量に関連する新たな超音波パラメーターを用いて、胎児発育のより詳細な評価を行っていくことで、児の周産期予後のみならず長期予後に関連する病態の解明や、早期発症メタボリックシンドロームの一次予防へとつながる可能性がある。

<引用文献>

- (1) Ikenoue S, Akiba Y, Endo T, Kasuga Y, Yakubo K, Ishii R, Tanaka M, Ochiai D. Defining the Normal Growth Curve of Fetal Fractional Limb Volume in a Japanese Population. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(3):485
- (2) Akiba Y, Ikenoue S, Endo T, Kasuga Y, Ochiai D, Miyakoshi K, Ishii R, Yakubo K, Tanaka M. Differences in fetal fractional limb volume changes in normal and gestational diabetic pregnancies: an exploratory observational study. *BJOG*. 2021;128(2):329-335
- (3) Lee W, Balasubramaniam M, Deter RL, Hassan SS, Gotsch F, Kusanovic JP, Goncalves LF, Romero R. Fetal growth parameters and birth weight: their relationship to neonatal body composition. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(4):441-446
- (4) Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: A very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(6):1698-1704
- (5) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY.

Fetal-Growth Disorders. Williams Obstetrics, 25e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.

- (6) Aref AB, Ahmed OM, Ali LA, Semmler M. Maternal rat diabetes mellitus deleteriously affects insulin sensitivity and Beta-cell function in the offspring. *J Diabetes Res.* 2013;2013:429154
- (7) Magnusson AL, Waterman IJ, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Triglyceride hydrolase activities and expression of fatty acid binding proteins in the human placenta in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4607-4614
- (8) Ikenoue S, Miyakoshi K, Saisho Y, Sakai K, Kasuga Y, Fukutake M, Izumi Y, Matsumoto T, Minegishi K, Yoshimura Y. Clinical impact of women with gestational diabetes mellitus by the new consensus criteria: two year experience in a single institution in Japan. *Endocr J.* 2014;61(4):353-358

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Akiba Y, Ikenoue S, Endo T, Kasuga Y, Ochiai D, Miyakoshi K, Ishii R, Yakubo K, Tanaka M	4. 巻 128
2. 論文標題 Differences in fetal fractional limb volume changes in normal and gestational diabetic pregnancies: an exploratory observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology	6. 最初と最後の頁 329 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1471-0528.16265	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikenoue Satoru, Akiba Yohei, Endo Toyohide, Kasuga Yoshifumi, Yakubo Kazumi, Ishii Ryota, Tanaka Mamoru, Ochiai Daigo	4. 巻 10
2. 論文標題 Defining the Normal Growth Curve of Fetal Fractional Limb Volume in a Japanese Population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 485 ~ 485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10030485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 池ノ上学、秋葉洋平、遠藤豊英、春日義史、落合大吾、宮越敬、矢久保和美、田中守
2. 発表標題 妊娠糖尿病と正常耐糖能例における胎児Fractional limb volumeの発育の比較
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋葉洋平、池ノ上学、遠藤豊英、田中守、矢久保和美
2. 発表標題 妊娠糖尿病における胎児Fractional limb volumeの発育についての検討
3. 学会等名 第72回 日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ikenoue S, Akiba Y, Endo T, Kasuga Y, Ochiai D, Miyakoshi K, Yakubo K, Tanaka M
2. 発表標題 Sonographic evaluation of fetal fractional limb volume across gestation in gestational diabetes
3. 学会等名 40th Annual Pregnancy Meeting of Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------