

名)であった。対象の末梢静脈血からゲノム DNA を抽出し、直接塩基配列決定法により VEGF 多型を決定した。40 例 40 眼の PDR に対する硝子体手術時に得られた硝子体液中 VEGF 濃度と血清 VEGF 濃度を測定し、多型と網膜症の重症度や VEGF 濃度との間の関連を検討した。

〔結果〕

網膜症なし群と PDR 群の臨床背景を比較すると、罹病期間、収縮期血圧、総コレステロール、中性脂肪に有意差が認められた。一方-634、-2578 多型と網膜症との間には有意な関連はなかった。次に短い罹病期間(15 年未満)で網膜症が進展し PDR となった群と長期罹病期間(20 年以上)でも網膜症が発症しない群との関連について調査した。-2578 多型 allele A は PDR 群に有意に ($p=0.036$) 多く認められた。さらに genotype AA を有する症例は PDR のリスクとなることが示された (Odds 7.5, 95%CI : 1.8-30.9)。血清、硝子体液中 VEGF 濃度と各多型との関連は認められなかった。また今回の検討では、-634 多型と網膜症との関連は認められなかった。

〔考察〕

-2578 多型の機能解析の報告では、本多型はプロモーター領域に位置するため mRNA レベルに影響を及ぼし、さらに肺癌細胞において allele A は優性に VEGF 濃度を上昇させることが示されている。以上のことより-2578 多型 allele A は硝子体液中の VEGF の発現を増加させ、網膜症の進展に関与する可能性が考えられた。

〔結論〕

日本人 2 型糖尿病患者において VEGF-2578 遺伝子多型が網膜症の進展に関与することを初めて報告した。

論文審査の要旨

糖尿病は遺伝因子と環境因子がともに関与して発症に至る多因子疾患であり、糖尿病の疾患感受性遺伝子には多くの報告がみられる。一方、糖尿病性合併症に関しても、遺伝因子の関与が想定され、一部明らかになりつつある。本研究では、糖尿病網膜症の遺伝因子に着目し、網膜症の発症・進展に関与することが明らかにされている VEGF (vascular endothelial growth factor) の遺伝子多型と網膜症の関連、血清・硝子体液中の VEGF 濃度との関連について、2 型糖尿病患者を対象に検討した。

その結果、VEGF-2578 genotype AA を有する症例では、増殖網膜症の発症リスクが高いことが明らかとなり、これは従来の知見とは異なる成績であった。本研究は、日本人 2 型糖尿病患者の網膜症の発症に関与する遺伝子多型の 1 つを明らかにした価値ある論文である。

氏名	マツ シタ エリナ 松 下 恵里奈
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2581 号
学位授与の日付	平成 21 年 5 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Risk factors associated with preterm delivery in women with pregestational diabetes (早産に至った糖尿病合併妊娠に関する臨床的検討)
主論文公表誌	The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 第 34 巻 第 5 号 851-857 頁 2008 年
論文審査委員	(主査) 教授 太田 博明 (副査) 教授 岩本 安彦, 山本 雅一

論文内容の要旨

〔目的〕

糖尿病合併妊娠は種々の要因で早産に至る症例が多い。これらの早産に至る臨床的要因を明らかにする目的で、37 週未満の自然早産と人工早産を比較した。また 35 週未満の早産における妊娠経過を検討した。

〔対象および方法〕

当院で管理した 1 型および 2 型糖尿病合併妊娠 219 例（多胎は除く）を対象として case-control study を行った。37 週未満の早産を切迫早産/前期破水 (PROM) からの自然早産と母体・胎児適応による人工早産に分けて妊娠経過、早産の原因等臨床的背景について検討した。また、35 週未満の早産群 (n=16) と control 群 (n=203) とで糖尿病合併症や妊娠経過について統計学的検討を行い、5% 未満の危険率をもって有意差ありとした。単変量解析で有意となった早産 risk について、さらに多変量解析を行った。

〔結果〕

37 週未満の早産は 33 例 (15.1%) であり、自然早産 7 例 (3.2%)、人工早産 26 例 (11.9%) であった。単変量解析の結果、慢性高血圧合併症例、血管病変合併症例、糖尿病性腎症合併症例、妊娠高血圧腎症合併症例、妊娠高血圧症候群合併症例の 5 項目において 35 週未満の早産 risk は有意に高かった。さらに、多変量解析の結果、血管病変合併症例 (OR5.7; 95%CI 1.3-25.7) と妊娠高血圧腎症合併症例 (OR12.3; 95%CI 3.1-49.3) において 35 週未満の早産 risk は有意に高いことが示された。

〔考察〕

本研究における 37 週未満の自然早産率 (3.2%) は他の報告 (16~23%) より明らかに低率であった。このことは日本の早産率が米国に比べ低いこと (5.4 vs 11%)、本研究では血糖コントロールが良かったこと等が理由と考えられる。一方、本研究の人工早産率 11.9% は他の報告とほぼ同率であった。糖尿病性腎症の進行症例や妊娠高血圧腎症合併症例、HbA1c7% 以上の症例では明らかに人工早産率が高い。

多変量解析で 35 週未満の早産 risk となった血管病変合併症例では、血管病変の存在しない群に比べ、妊娠高血圧腎症を発症する率が有意に高く、更に 35 週未満の早産率も有意に高いことが示された。

Greene らは、妊娠高血圧腎症の合併は糖尿病合併妊娠における早産の主要な要因と報告している。また、高度妊娠高血圧症候群症例では、正常および軽度妊娠高血圧症候群症例に比べ 35 週未満の早産率が有意に高い (25 vs 8.4%)。以上より妊娠高血圧腎症の合併は 35 週未満の早産の主要な要因の 1 つであると考えられた。

〔結論〕

1 型および 2 型糖尿病合併妊娠における 35 週未満の早産の risk は血管病変と妊娠高血圧腎症合併症例で、高くなることが判明した。

論文審査の要旨

欧米においても糖尿病合併妊娠は妊娠 37 週未満の早産率が高いことが知られているが、本論文では当科における糖尿病合併妊娠の予後について検討している。その結果、当科における血糖コントロールが良好であったこと等により、その早産率は欧米の 1/2 以下であることが示されている。また、35 週未満の早産の要因として、本論文より血管病変と妊娠高血圧腎症の合併が明らかとなった。同一の管理形態が可能な一施設におけるこれらのデータは糖尿病センターを有する本学ならでのもので、しかも他施設では少ない 1 型糖尿病を含むものとして、わが国の糖尿病合併妊娠の管理に少なからず貢献しうるものとして評価できる。

しかし、35 週未満の早産リスクとして抽出された血管病変と妊娠高血圧腎症において、何を指標として評価し、どの程度の病態がどの位のリスクとなるか等の具体的な課題が今後に残るため、さらなる展開が期待される研究である。