

膜には、腸管粘膜にある Peyer 板に相当する粘膜免疫誘導組織が存在しない¹⁾²⁾ため、クラミジアや淋菌感染などの際には感染防御に必要な特異的免疫反応が起こらない。その結果何度も再感染が繰り返されることになる。

② デーデルライン桿菌 (Döderlein bacillus)

正常女性の腔内細菌は、発見者のデーデルラインにちなんでデーデルライン桿菌 (Döderlein bacillus) と命名されたが、現在では主としてラクトバチルス属 (*Lactobacillus*) により構成される複数の菌からなることが判明している。*Lactobacillus* は剝離した細胞中のグリコーゲンを栄養として生着しており、グリコーゲンが分解されることで生じた乳酸により、腔内を酸性 (pH<4.5) に保ち、他の微生物の増殖や上行性侵入を防いでいる。

③ 頸管粘液 (cervical mucus, 以下 CM)

腔と異なり、頸管上皮は粘液を産生する上皮細胞から構成されており、月経周期に合わせて剝脱することもない。CM は中性~弱アルカリ性で、その主成分は水であり、数多くの抗菌作用を示す物質 (前述、抗菌ペプチドや IgA) を含んでいる。このように液体と糖蛋白からなる複合ヒドロゲルは、一般的にムチン (Mucin) とも呼ばれており、細菌・原虫・ウイルスなどの微生物に対する宿主防御はもちろん、侵入してきた微生物や環境物質によりもたらされた細胞傷害性物質に対する宿主防御において重要な役割を果たしている。

④ 細胞外粘液溶解酵素 (mucinase, sialidase)

いくつかの腸管病原体 (例えば、コレラ菌、赤痢菌、緑膿菌、B 群溶連菌など) に由来する粘液溶解酵素であるムチナーゼ (mucinase) やシアリダーゼ (sialidase) は、粘膜における防御機構であるムチン層を溶解する。その結果、細菌が容易にムチン層の下にある粘膜上皮に接着・侵入しやすくなり、やがて上皮を破壊することで腔炎や頸管炎を生じると考えられている。事実、腔内のシアリダーゼ活性が、細菌性腔症陽性の女性でみられる細菌に取り巻かれた剝脱上皮細胞 (clue cells) の数と強く相関して

いるという報告³⁾や細菌性腔症陽性の妊婦において妊娠 5~19 週 (平均 12.3 週) で採取されたシアリダーゼが高値である場合に、20~34 週の自然早産となる修正オッズ比は 3.92 倍 (シアリダーゼ ≥ 10 nmol) および 7.43 倍 (シアリダーゼ ≥ 14 nmol) と高く、また 12~20 週の後期流産となる修正オッズ比はそれぞれ 4.61 倍および 8.79 倍と高いという報告⁴⁾がある。

2. 感染の検知機構

① 抗菌ペプチド

妊娠中の腔上皮細胞からは、種々の抗菌ペプチド [α -defensins (human neutrophil peptide; HNP 1~3), β -defensin 1~4, SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor), Elafin, MIP3 α /CCL20 など] が分泌される。抗菌ペプチドは 10 ないし数十個のアミノ酸残基から構成されており、塩基性アミノ酸を含み、陽性に荷電していることで、微生物の細胞膜 (酸性リン脂質が多く、陰性荷電している) に容易に結合することができる。抗菌ペプチドが微生物の細胞膜に結合すると、細胞膜に穴が開き、細菌は死滅する。

② パターン認識受容体 (PRRs)

腔・頸管上皮細胞は、侵入してくる微生物の分子パターン (病原体関連分子パターン, pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) を認識するための受容体 (パターン認識受容体, pattern recognition receptors; PRRs) を発現している。PRRs として、toll-like receptors (TLRs) (表 1), レクチン, retinoic-acid-inducible gene (RIG)-I-like receptors (RLRs), nucleotide binding oligomerization domain protein (NOD)-like receptors (NLRs) などが知られているが、なかでも TLRs は高い特異性をもって、侵入してくる微生物のリガンドを認識し結合する。例えば TLR2 はそのリガンドであるグラム陽性菌の細胞壁にあるペプチドグリカンに結合し、トロホプラストにアポトーシスを誘導し⁵⁾、また上述した TLRs の多くが子宮内膜上皮にも発現していることから、腔から頸

表1 Toll-like receptors

TLRs	発現部位	リガンド	
細胞表面発現型	TLR1	腔上皮細胞, 腔間質線維芽細胞	トリアシルペプチド
	TLR2	腔上皮細胞, 腔・頸管の平滑筋細胞	グラム陽性菌・グラム陰性菌・マイコプラズマ由来のリポ蛋白/リポペプチド, リポアラビノマンナン, ペプチドグリカン
	TLR4	腔や頸管上皮 (ただし, ありとなしの両方の報告あり), 頸管の平滑筋細胞	リポ多糖類, 熱ショック蛋白 60, 原虫のグリコイノシトールリン酸, ウイルスの外膜蛋白
	TLR5	腔・外頸・内頸の上皮細胞, 腔・内頸の間質内平滑筋細胞・血管上皮細胞	細菌の鞭毛蛋白 (flagellin)
	TLR6	腔上皮細胞, 腔間質線維芽細胞	ジアシルリポペプチド
細胞内エンドソーム発現型	TLR3	腔・外頸・内頸上皮細胞, 腔・内頸の間質線維芽細胞	2本鎖 RNA (ウイルス)
	TLR7	腔・頸管上皮細胞	1本鎖 RNA (ウイルス)
	TLR8	腔・頸管上皮細胞	1本鎖 RNA (ウイルス)
	TLR9	腔・外頸・内頸上皮細胞	CpG モチーフ (細菌, ウイルス)

表2 BV と早産との関連性

BV 陽性患者における妊娠分娩予後	リスク比あるいはオッズ比 (95% CI)
妊娠 32 週未満の早産 全妊婦を対象とした場合	1.67 (0.68~4.10)
妊娠 34 週未満の早産 全妊婦を対象とした場合	1.32 (0.91~1.92)
妊娠 37 週未満の早産 全妊婦を対象とした場合	2.19 (1.54~3.12)
単胎のみを対象とした場合	2.40 (1.63~3.54)
双胎のみを対象とした場合	1.16 (0.59~2.29)
ローリスク妊婦のみを対象とした場合	2.35 (1.07~5.19)
ハイリスク妊婦のみを対象とした場合	2.86 (1.55~5.29)

(文献 7 より)

管内に上行性に侵入した細菌が子宮内膜 (脱落膜) に達し, さらにトロホプラストのアポトーシスや絨毛膜羊膜炎が生じることで, 破水や子宮収縮が起こり, その結果として早産が起こると考えられている。

3. 早産の起炎菌

■ 細菌性陰症 (BV)

1. 早産との関連性を示す報告

Hillier らの報告⁶⁾: 10,370 人のローリスク妊婦のうち, 16% が BV に感染しており, BV 陽性妊婦が 2,500 g 未満の児を早産するオッズ比は 1.4 (95% CI: 1.1~1.8) であった。

Leitich らの報告 (表 2)⁷⁾: 全妊婦を対象とした

表3 BVの診断基準

a. Amsel の診断基準 (Amsel ら, 1983)¹¹⁾

- ① 膈分泌物の pH \geq 4.5
- ② 均一で、粘性に乏しい、灰白色帯下
- ③ 帯下に 10% KOH を添加 \Rightarrow アミン臭 (魚臭)
- ④ clue cell が存在する

b. Nugent スコア (1991)¹²⁾ (性感染症 診断・治療 ガイドライン, 2008)¹³⁾

スコア	菌数/視野		
	<i>Lactobacillus</i> 型	<i>Gardnerella</i> 型 (<i>Prevotella</i> などのグラム陰性小桿菌を含む)	<i>Mobiluncus</i> 型
0	>30	0	0
1	5~30	<1	<1, 1~4
2	1~4	1~4	5~30, >30
3	<1	5~30	
4	0	>30	

各形態のスコアの合計で判定する

- 0~3 : 正常
- 4~6 : 判定保留
- 7~10 : BV

c. 修正 Nugent スコア (Verstraelen ら, 2007)¹⁴⁾

- ① Grade I (正常膈内細菌叢パターン)
- ② Grade I-like (*Lactobacillus* 以外のグラム陽性桿菌パターン: *Bifido-* or *Corynebacterium*)
- ③ Grade I-PMN (*Lactobacillus* 陽性だが、好中球優位なパターン)
- ④ BV-like (Nugent スコア II, III, *Gardnerella*, *Bacteroides* 以外による BV パターン)

(文献 11~14 より)

場合、単胎のみを対象とした場合、ローリスク妊婦のみを対象とした場合、ハイリスク妊婦のみを対象とした場合では、妊娠37週未満の早産が2倍以上有意に多かった。

2. BVが早産を引き起こすメカニズム

BV 妊婦の膈・頸管では、抗菌ペプチドである SLPI や Elafin の産生が減少しており、感染が増悪する結果早産が増えると考えられている⁸⁾⁹⁾。また最近 *Gardnerella* が膈上皮の内部に取り込まれることが報告されているが¹⁰⁾、どのような機序で絨毛膜羊膜炎を引き起こすのか、詳細な機序は不明である。

3. BVの評価法 (表3)

Amsel の診断基準 (1983 年)¹¹⁾: 外来において視診や鏡検などで手軽に診断できる。

Nugent score (1991 年)¹²⁾¹³⁾: 膈分泌物をグラム染色し、*Lactobacillus* の消失、*Gardnerella* や *Mobiluncus* の増加を点数で評価できるため、よく用いられている。

修正 Nugent score (2007 年)¹⁴⁾: Verstraelen らは子宮頸管・膈分泌物のグラム染色を4つの染色パターン (① Grade I, ② Grade I-like, ③ Grade I-PMN, ④ BV-like) に分類し、Grade I 群に比べ、Grade I-like 群では 7.0 倍、Grade I-PMN 群では 6.8 倍、BV-like 群では 2.7 倍早

表4 修正 Nugent スコア別の早産リスクオッズ比とベルギーと日本での頻度分布の比較

	早産オッズ比 (95% CI)	Verstraelenら (n=221) ¹⁴⁾	早産研究 (斎藤班) (n=4,465)
Grade I	1.0	63.8%	45.4%
Grade I-like	7.0 (1.9~25.7)	9.5%	2.2%
Grade I-PMN	6.8 (1.7~27.7)	7.7%	25.5%
BV-like	2.7 (0.8~9.5)	20.8%	27.0%

産しやすいことを報告した(表4)。それに対し日本における早産研究の成績では、ベルギーに比べ Grade I-PMN 群や BV-like 群の頻度が高かったものの、早産率には差がなかった。

4. BV 合併妊婦における早産対策

1) 現時点において勧められる治療法

性感染症 診断・治療ガイドライン 2008¹³⁾：妊娠中の BV は、流産・早産と関連することが明らかとなっているので、WHO の診断基準を満たした症例では、メトロニダゾール錠を用いて積極的に治療する。

産婦人科診療治療ガイドライン 産科編 2011¹⁵⁾：CQ601 妊娠中の BV の取り扱いは？
Answer1：BV 症状のある妊婦には治療を行う(推奨レベル B)。

Answer2：早産既往のある早産ハイリスク妊婦には、検出のための検査と抗生物質による早期の治療を考慮する(推奨レベル C)。

現時点では BV 陽性妊婦に対する早産予防に有効な治療法がないが、妊娠 12 週から 20 週までに BV 陽性妊婦に対して、生理食塩水あるいは 10~30 倍希釈ポビドンヨードによる膣洗浄を行った後、メトロニダゾール錠(1回 250 mg, 1日1回, 7日間)を投与することが勧められる。

2) マイコプラズマ感染症・ウレアプラズマ感染症

1. 早産との関連性を示す報告

1) マイコプラズマと早産との関連性を示す報告

妊娠 23~32 週で菌血症を伴って生まれた児の 4 人に 1 人がマイコプラズマあるいはウレアプラズマが陽性であるという事実¹⁶⁾から、これまでに予想されていたよりも、より高い頻度で先天的(胎内)マイコプラズマあるいはウレアプラズマ感染していると考えられている。

2) ウレアプラズマと早産との関連性を示す報告

少数ではなく多数のウレアプラズマが膣に存在する場合には、早産が多いという報告¹⁷⁾や膣・頸管ウレアプラズマ陽性の妊婦では、陰性妊婦に比して早産しやすいという報告¹⁸⁾¹⁹⁾がある。また胎盤におけるマイコプラズマの発現の有無についての後方視的検討では、胎盤でのウレアプラズマ陽性所見は、32 週未満の早産における絨毛膜羊膜炎の独立因子であった²⁰⁾。

2. 早産を引き起こすメカニズム

1) マイコプラズマ

マイコプラズマの膜 adhesin 蛋白(あるいはリボ蛋白)、中でも *Mycoplasma genitalis* の 140 kDa の adhesin が宿主細胞に接着するときに関与しており²¹⁾、マイコプラズマのいろいろな代謝産物により宿主細胞が傷害される。マイコプラズマの膜蛋白が脂質により修飾を受けると、抗原性に変異が生じ、宿主の免疫反応を引き起こされる。また、しばしば合併する BV の細菌由来のエンドトキシンやマイコプラズマの膜リボ蛋白が羊膜・絨毛膜・脱落膜を活性化することで、種々のサイトカインが産生される。エンドトキシンやサイトカインによりプロスタグランジンの合成や放出が増加し、また蛋白分解酵素が産生されることにより早産が引き起こされる。

2) ウレアプラズマ

a) 膣内 pH の上昇

ウレアプラズマとマイコプラズマはともにマイコプラズマ属(genus *Mycoplasma*)の仲間であるが、ウレアプラズマがマイコプラズマと異なる点は、ウレアプラズマがウレアーゼ(urease)という酵素を持っていることである。膣内にウレアプラズマが存在すると、このウレアー

ゼにより尿素 (urea) が加水分解されることで二酸化炭素とアンモニアが生じる。それに伴い腔内の pH が上昇し始めるため、そのほかの細菌の増殖 (混合感染) が起こる。ウレアプラズマ単独だけではなく、他の細菌による感染が合併することで早産になるリスクが高くなる。

b) IL-8 や TLR2 の関与

ウレアプラズマの細胞膜の主要な生理活性成分であるリポ蛋白質 (lipoprotein; LP) を用いてヒトの単球細胞株である THP-1 細胞を刺激すると、IL-8 産生が増加し、TLR2 の mRNA の産生も亢進したことから、ウレアプラズマは炎症反応を誘導し早産を引き起こしていることが報告されている¹⁹⁾。

3. マイコプラズマ・ウレアプラズマ感染症の評価法

1) 羊水穿刺による羊水中マイコプラズマ・ウレアプラズマの PCR 迅速検査法

規則的子宮収縮を認め、切迫流産ならびに切迫早産の診断で入院となった妊婦に対し、その原因が子宮内感染によるものかどうかを調べるために、当科ではインフォームド・コンセントを得たのち、積極的に羊水穿刺を行っている。当院で世界に先駆けて開発された羊水 PCR 迅速検査は半日ほどで結果が判明するため、羊水中に検出された起炎菌をターゲットとした治療をその日のうちに開始できるという利点がある。

4. マイコプラズマ・ウレアプラズマ感染症合併妊婦における早産対策

当科での検討においても、羊水中にマイコプラズマやウレアプラズマが検出された場合の妊娠予後は極めて悪い。また細胞膜を欠くためβラクタム剤が無効である。腔内から上行性に炎症が波及し、妊娠初期から帯下の増加や出血、子宮収縮に伴う下腹部痛、preterm PROM を引き起こすため、妊娠20週前後で分娩となってしまうことが多い。そういった理由により妊娠20週未満からの早期治療、治療が重要と考えられる。

1) マイコプラズマ

当科の症例では、マイコプラズマのみが検出

されたことはなく、ウレアプラズマも同時に検出されている。単独で検出された場合には、クリンダマイシン点滴投与 (1,200 mg/日, 1~2 週間) が勧められる。

2) ウレアプラズマ

羊水穿刺でウレアプラズマが検出された症例に対し、当科ではアジスロマイシン内服 (ジスロマック® など, 1,000 mg×1/日, 1 回/週) およびエリスロマイシン点滴 (1,500 mg/日, 1~2 週間) を行って妊娠期間の延長を目指している。

おわりに

病原微生物による感染や炎症が腔や頸管にどこまっている場合には、帯下の増量、不正性器出血といった軽い症状のみであるため、妊婦は気にはしているものの受診をためらいがちである。またわれわれ産婦人科医も十分に原因を探らず (検査せず) に、消毒や処方のみで済ませがちである。治療が不十分なため、上行性に進展して子宮内に到達してしまうと、繰り返し起こる不正性器出血、規則的な子宮収縮、頸管内・腔内胎胞形成、破水が起こり、流早産に至る。われわれは、特に妊娠前半期における腔や頸管の状態にもう少し目を向け、流早産妊婦を少しでも減らすための行動を起こす時期にきている。

文 献

- 1) Mestecky J et al : Immunologic uniqueness of the genital tract : challenge for vaccine development. *Am J Reprod Immunol* 53 : 208-214, 2005
- 2) 早川 智: 粘膜免疫と臨床 g産婦人科との接点, *臨床粘膜免疫学* (編: 清野 宏), p663-672, シナジー, 2010
- 3) Cauci S et al : Among pregnant women with bacterial vaginosis, the hydrolytic enzymes sialidase and prolidase are positively associated with interleukin-1beta. *Am J Obstet Gynecol* 198 : 132. e1-7, 2008
- 4) Cauci S, Culhane JF : High sialidase levels increase preterm birth risk among women who are bacterial vaginosis-positive in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 204 : 142.

- e1-9, 2011
- 5) Abrahams VM et al : Divergent trophoblast responses to bacterial products mediated by TLRs. *J Immunol* 173 : 4286-4296, 2004
 - 6) Hillier S et al : Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med* 333 : 1737-1742, 1995
 - 7) Leitich H et al : Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery : a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 189 : 139-147, 2003
 - 8) Novak RM et al : Cervicovaginal levels of lactoferrin, secretory leukocyte protease inhibitor, and RANTES and the effects of coexisting vaginosis in human immunodeficiency virus (HIV)-seronegative women with a high risk of heterosexual acquisition of HIV infection. *Clin Vaccine Immunol* 14 : 1102-1107, 2007
 - 9) Stock SJ et al : Elafin (SKALP/Trappin-2/proteinase inhibitor-3) is produced by the cervix in pregnancy and cervicovaginal levels are diminished in bacterial vaginosis. *Reprod Sci* 16 : 1125-1134, 2009
 - 10) Marrs CN et al : Evidence for *Gardnerella vaginalis* uptake and internalization by squamous vaginal epithelial cells : implications for the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Microbes Infect* 2012, doi : 10.1016/j.micinf. 2011.12.009.
 - 11) Amsel R et al : Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 74 : 14-22, 1983
 - 12) Nugent RP et al : Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 29 : 297-301, 1991
 - 13) 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2008 : 日性感染症会誌 19 (Suppl) : 77-80, 2008
 - 14) Verstraelen H et al : Modified classification of Gram-stained vaginal smears to predict spontaneous preterm birth : a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 196 : 528. e1-6, 2007
 - 15) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 (編): 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2011, p234-6, 2011
 - 16) Goldenberg RL et al : The Alabama Preterm Birth Study : umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 198 : 43-45, 2008
 - 17) Abele-Horn M et al : High-density vaginal *Ureaplasma urealyticum* colonization as a risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79 : 973-978, 2000
 - 18) Mitsunari M et al : Cervical *Ureaplasma urealyticum* colonization might be associated with increased incidence of preterm delivery in pregnant women without prophylactic microorganisms on routine examination. *J Obstet Gynaecol Res* 31 : 16-21, 2005
 - 19) Harada K et al : Vaginal infection with *Ureaplasma urealyticum* accounts for preterm delivery via induction with inflammatory responses. *Microbiol Immunol* 52 : 297-304, 2008
 - 20) Namba F et al : Placental features of chorioamnionitis colonized with *Ureaplasma* species in preterm delivery. *Pediatr Res* 67 : 166-177, 2010
 - 21) Razin S and Jacobs E : *Mycoplasma* adhesion. *J Gen Microbiol* 138 : 407-422, 1992

Main
Theme

糖尿病と妊娠に関する 最新のエビデンス

荒川尚子 ● Arata, Naoko

国立成育医療研究センター 母性医療診療部
代謝・内分泌内科 (母性内科)



- 1 ● HAPO study をめぐる最近の話題
- 2 ● 妊娠中の母体耐糖能異常と児の肥満との関連
- 3 ● 妊娠中のインスリン・血糖降下薬の使用に関する最近の知見

はじめに

最近の糖尿病と妊娠に関するトピックスはなんと言っても2008年のHAPO(Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome) studyの結果報告と、それに基づいた2010年の妊娠糖尿病の国際基準の発表、その後の世界各国での新基準への対応に伴うさまざまな問題点の露見であろう。糖尿病や妊娠糖尿病の妊娠中の管理で重要なことは、「いかに妊娠転帰を改善させるか」である。近年、肥満、糖尿病の爆発的な増加が世界的に問題になっていることから、妊娠転帰のなかでも、「いかに児の長期的な肥満や糖尿病発症リスクを軽減させるか」が重要な項目となってきた。

本稿では、糖尿病と妊娠に関する最新のエビデンスとして、HAPO study をめぐる最近の話題、妊娠中の母体耐糖能異常と児の肥満との関連、妊娠中のインスリン・血糖降下薬の使用について述べる。

1 ● HAPO study をめぐる最近の話題

妊娠中の糖代謝異常に関する世界統一基準を作成するために、世界9カ国15センターの23,000人以上の妊婦に75g糖負荷試験を24~32週に行われ、ブラインドで妊娠結果を観察された、HAPO studyの結果が2008年に*The New England Journal of medicine*誌に発表された¹⁾。HAPO studyは、血糖値と妊娠転帰との関連をみることを目的とし、primary endpointは、児出生体重90パーセントイル以上、帝王切開、新生児低血糖、臍帯血Cペプチド90パーセントイル以上の4項目、secondary endpointは妊娠高血圧腎症、早産、肩甲難産か分娩外傷、高ビリルビン血症、NICU入院の5項目に設定された。その結果、母体血糖値とこれらのリスクには、どこから急にリスクが増すという性質のものではなく、用量・反応的に連続的な関連であることを明らかにした。この連続的な変化に対してどこで線

本論文でのHbA1cは、特に断りのないかぎり本文・図表ともにHbA1c (NGSP) で表記した(*Diabetol Int*, 3(1):8~10, 2012)

表 HAPO study サブ解析：児出生体重>90 パーセントイルのオッズ比および血糖値と BMI の組み合わせによる平均児出生体重の差* (文献 5 より)

BMI**	血糖		
	正常	中間	妊娠糖尿病
児出生体重>90 パーセントイルのオッズ比			
正常, 低体重	1	1.77	2.58
過体重	1.75	3.09	4.52
肥満	2.07	3.66	5.35
血糖値と BMI の組み合わせによる平均児出生体重の差 (g)			
正常, 低体重	0	90	164
過体重	124	214	288
肥満	174	264	339

* 分娩週数, 人種, 児の性別, 初経産, 母の年齢, 糖負荷検査の際の身長と妊娠週数, 喫煙, 飲酒, 分娩前の入院の有無, 糖尿病家族歴, 平均血圧で調整. すべてのオッズ比と出生体重の差はレファレンスグループに比較して有意差あり ($p < 0.001$)

** 妊娠 28 週の母体体重から計算した BMI 値によって正常, 低体重 ($BMI \leq 28.4 \text{ kg/m}^2$), 過体重 ($BMI 28.5 \sim 32.9 \text{ kg/m}^2$), 肥満 ($BMI \geq 33.0 \text{ kg/m}^2$) に分類した

引きをするか議論を重ねた結果, それぞれ 90 パーセントイル以上の出生体重, 新生児体脂肪, 臍帯血 C ペプチド値となるオッズ比が平均血糖値の 1.75 倍になる血糖値のカテゴリーから診断基準値が決定された²⁾. すなわち, 空腹時 92 mg/dl, 60 分値 180 mg/dl, 120 分値 153 mg/dl のうち 1 点以上陽性で妊娠糖尿病と診断し, さらに, 空腹時血糖 126 mg/dl 以上, HbA1c 6.5% 以上, 随時血糖 200mg/dl 以上 (この場合は HbA1c が空腹時血糖で確認が必要) のいずれかの場合は "overt diabetes in pregnancy" とし, 妊娠糖尿病とは区別するという IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group) 基準が 2010 年に提唱された.

その後のサブ解析により, 母体の妊娠中の高 BMI は血糖とは独立して出生体重 90 パーセントイル以上, 初回帝王切開, 臍帯血 C ペプチド 90 パーセントイル以上に関連すること³⁾, 母体高血糖と高 BMI は独立して妊娠高血圧腎症発症と関連したことが示された⁴⁾. さらに, この IADPSG

基準に基づいた妊娠糖尿病診断と, 妊娠 28 週の母体肥満 ($BMI 28 \text{ kg/m}^2$ 以上) の組み合わせが母体および新生児転帰に相加的なリスク因子であることが示された⁵⁾. 特に母体肥満は胎児高インスリン血症, 児出生体重, newborn adiposity に対して血糖とは独立した強いリスクであることが明らかになった⁵⁾. そのリスクは, 血糖正常で肥満も過体重もない女性の児に比較して, 双方をもつ女性の児の出生体重が 90 パーセントイル以上になる調整後オッズ比は 5.35 であり, 出生体重で表すと 339 g 増加した (表). このことから, 将来の児の肥満リスクとなる Large for Gestational Age (LGA) を予防するためには, 妊娠中の血糖コントロールのみならず母体体重コントロールが重要であることが強調された.

また, HAPO study の参加施設のひとつである英国 Belfast センターで行われた 2 歳児 1,165 児の体格追跡調査では, 2 歳児の BMI の z 値や皮膚厚の総計は, 母体の妊娠 28 週の血糖値とは関連せず, むしろ出生体重の z 値, 出生時の皮膚

厚の総計、妊娠28週の母体BMIと相関した⁶⁾。今後、児のadiposityや心代謝マーカーの追跡調査により胎内での高血糖暴露・母体BMIとこれらの関連性が明らかにされることが期待される。

2 妊娠中の母体耐糖能異常と児の肥満との関連

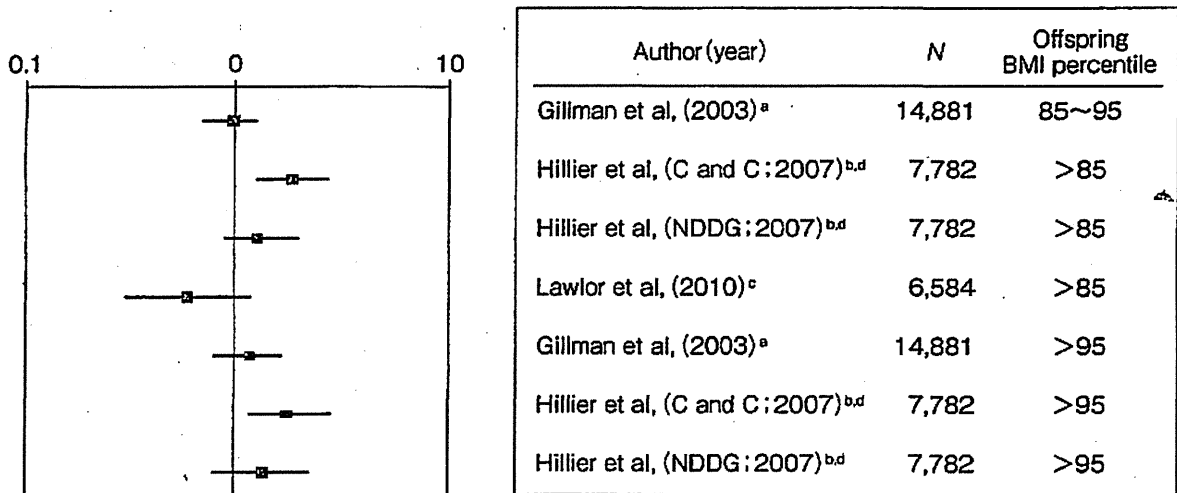
肥満、2型糖尿病発症率の高い民族である北米のピマインディアンの詳細な解析から、胎内での母体糖尿病への曝露は児の肥満や2型糖尿病リスクをのちに増加させることが1990年代に明らかにされた⁷⁾。一方で、ピマインディアン以外の、肥満も糖尿病の頻度も少ない一般の母集団において、この関連性はまだ確立されたものではない。

最近の2つの母体糖代謝異常と児の過体重および肥満との関連を示したシステマティックレビュー/メタアナリシスでは^{8,9)}、いずれも、母体糖代謝異常は児の過体重および肥満のリスクになるが、母体BMIの調整によりそのリスクは減少・消失することを示している。Phillippsらは、9つの論文で妊娠前からの糖尿病も含めた妊娠中の糖尿病は、児のBMIの増加と関連することを示した⁸⁾。しかし、母体の妊娠前もしくは妊娠初期のBMIで調整したものは3論文しかなく、その3論文のメタアナリシスの結果、母体糖尿病と児のBMI増加の関係は消失し、児のBMIには大きく母体BMIが関係することを明らかにした。さらに、Kimらは、対象を妊娠糖尿病に限定し、妊娠糖尿病と児の過体重・肥満(BMI>85th or 95th percentile)との関連に関する12論文をシステマティックレビューした⁹⁾。その結果、GDMの児の過体重・肥満(BMI>85th or 95th percentile)に対する粗オッズ比は、0.7~6.3であったが、妊娠前の母体BMIを調整された2つの研究では、調整後に母体妊娠糖尿病と児の過体重または肥満の関連は消失しており、妊娠糖尿病と児の過体重・肥満との関係も、前論文と同様に妊娠前母体BMIに依存していた(図)。

その後、スウェーデンの兄弟を対象とした大規

模な研究で¹⁰⁾、平均18歳男児において、胎内で妊娠糖尿病に曝された男児のBMIは妊娠糖尿病に曝されていない同胞のBMIに比較して妊娠前の母体BMIで調整後も高値を示した。このことは、胎内での高血糖の曝露が母体BMIとは独立して18歳男児のBMI増加に関連することを示している。

また、英国で行われている大規模母子コホート研究である、The Avon Longitudinal Study of Parents and Childrenグループの報告では、9~11歳で体格を測定できた6,842組を対象に、母体が妊娠前糖尿病発症群、妊娠糖尿病群、妊娠期の尿糖陽性(2+が2回以上)群およびコントロール群に分け、児(9~11歳)のBMI、過体重、中心肥満との関連を検討した。妊娠糖尿病と尿糖陽性は過体重または中心肥満と有意な関連があったが、妊娠前からの糖尿病では認められなかった。これらの関係は、妊娠糖尿病では、母体の妊娠前のBMIで調整後に減弱・消失したが、尿糖陽性では調整後も関連が残った。尿糖陽性者のコントロールに対する一般的または中心肥満調整オッズ比は1.35(95%CI 1.00-1.82)と1.31(95%CI 1.00-1.72)と有意であり、妊娠中の高血糖曝露と9~11歳児での肥満との関連は、母体肥満とは独立して弱いながら存在することが示された¹¹⁾。その後の15.5歳の時点で、同研究グループから、BMI、腹囲、DXA法による体脂肪量、収縮期および拡張期血圧、空腹時血糖、インスリン、脂質およびCRPに関して、追跡検討が行われた¹²⁾。その結果、母体の妊娠前糖尿病、妊娠糖尿病、尿糖陽性は児の高BMIや高体脂肪量と関連したが、妊娠前BMIや出生体重で調整するとその関係は消失した。しかし、母体の妊娠前糖尿病や妊娠糖尿病の存在は、同調整後も児の空腹時血糖を上昇させ(0.24 mmol/l [95%CI 0.03-0.45] および0.20 mmol/l [0.02-0.39])、母体の尿糖陽性は児の空腹時インスリンを増加させた。このことは、思春期の児において、肥満には母親の妊娠前BMIが大きく関連していたが、胎内での高血糖曝露は、妊娠前母体BMIや出生体重などの調整



- a 母体BMIと児年齢、性別、タナーステージ、テレビ視聴、身体的活動、エネルギー摂取、出生体重、母乳期間、出生順位、家庭収入、母体喫煙歴、母体の現在のBMIなどを調整
- b 母体年齢、初経産、妊娠中体重増加量、人種、macrosomiaの有無、児性別を調整
- c 母体妊娠前BMI、性別、年齢、身長、母体年齢、社会的階層、初経産、妊娠中の喫煙歴、分娩様式を調整
- d NDDG criteriaで診断された食事療法やインスリン治療を受けた妊娠糖尿病； C and C criteria (the Carter and Coustan criteria)で診断された未治療の妊娠糖尿病

図 母親の妊娠糖尿病の有無と児の過体重発症との関連：妊娠期の妊娠糖尿病「なし」に対する「あり」の交絡因子調整後オッズ比と95%信頼区間（文献9より）

後も児の血糖値やインスリン感受性に影響を与えていることが明らかになった。

以上のように、ピマインディアン以外の母集団で、胎内での高血糖への曝露が、妊娠前の母体の肥満と独立して児の肥満に影響しているかどうかはまだ議論中である。今後は、母体妊娠前体重や児出生体重などを調整された研究によって、胎内での高血糖曝露と将来の児の肥満や耐糖能障害、さらには心血管リスク因子との関連性が明らかにされるであろう。

3 ● 妊娠中のインスリン・血糖降下薬の使用に関する最近の知見

妊娠中のインスリン・血糖降下薬の使用に関するランダム化比較試験に関する結果が最近2つ公表された。ひとつは、2011年に、インスリンデテミル（以下、デテミル）の1型糖尿病妊娠への使用に関する結果報告である。これまでに、イン

スリンアナログ製剤のうち、妊婦における有効性と安全性がランダム化比較試験で確認されているのはインスリンアスパルト（以下、アスパルト）のみであったが、1型糖尿病合併妊娠におけるデテミルの有効性と安全性についても、NPHインスリンとの比較が行われ、国際多施設ランダム化比較試験で確認され、いくつかの国際学会で発表された。その結果から、2012年3月に、米国食品医薬品局において妊娠カテゴリーがクラスCからクラスBに変更されている。18歳以上の12カ月以上インスリン治療を行われている1型糖尿病女性で、HbA1c 9%以下で妊娠を希望しているか、すでに妊娠8~12週のHbA1c 8%以下の女性を対象とし、デテミル群（デテミル+毎食前アスパルト）とNPH群（NPHインスリン+毎食前アスパルト）に非盲検法で割り付け、妊娠36週のHbA1c値とその安全性、周産期アウトカムを評価された。最終的に妊娠成立した310名の1型糖尿病妊婦が対象となり、アスパルトと併用す

る basal インスリンとしてのデテミルと NPH インスリンは、母体の血糖コントロール、低血糖、胎児・新生児アウトカムに関して有効性・安全性ともに同等であることが示され、*Diabetes Care* 誌に近日中に掲載される予定である¹³⁾。

もうひとつは、妊娠糖尿病に対するメトホルミン療法に関するランダム化比較試験の追跡調査の報告である (Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU) trial)¹⁴⁾。メトホルミンかインスリン治療に割り当てられた妊娠糖尿病女性の児 318 名において、2 歳時の体組成を検討した。妊娠糖尿病に対するメトホルミン療法の妊娠転帰をインスリン治療と比較した MiG (Metformin in Gestational Diabetes) 試験に参加した女性の児 (メトホルミン曝露 154 児とインスリン曝露 164 児) において、2 歳時に皮膚厚の計測、バイオインピーダンス、DEXA 法で体組成を測定した。2 群の児の母の背景や妊娠転帰に差はみられなかったが、インスリン群に比較してメトホルミン群では、児の上腕中間の周囲径と肩甲骨下・二頭腕の皮膚厚が大であった。また、バイオインピーダンス (n=221) と DEXA (n=114) で総脂肪量と % 体脂肪を測定したが差はなかった。著者らは、メトホルミンに曝露された児は皮下脂肪が大であるが体脂肪はインスリン曝露児と同じであることから、メトホルミン胎内曝露が児の内臓脂肪の減少に影響する可能性があると考えしている。脂肪分布を含めた adiposity とインスリン感受性に関する今後の追跡調査が重要であろう。

また、カナダにおいて、2 型糖尿病妊婦を対象としたインスリン療法へのメトホルミンの併用に関するランダム化比較試験 (The Metformin in Women with Type 2 diabetes in Pregnancy (MiTy) trial)、英国では非糖尿病の肥満妊婦 (BMI35 以上) を対象としたメトホルミン使用に関する多施設二重盲検ランダム化比較試験 (The Metformin in Obese Non-diabetic Pregnant Women (MOP) trial) が現在実施されている (ClinicalTrials.gov)。メトホルミンは胎児移行性

のある薬剤であり、現在は妊婦への使用は議論下にあるが、これらの結果によってはメトホルミンが 2 型糖尿病女性や肥満女性の児への肥満やインスリン抵抗性の継承を断ち切ってくれる可能性が見出されるかもしれない。

以上、HAPO study をめぐる最近の話題、妊娠中の母体耐糖能異常と児の肥満との関連、妊娠中のインスリン・血糖降下薬の使用に関する最近の知見を中心に、最近の糖尿病と妊娠に関するトピックスをいくつか挙げた。“糖尿病”と“妊娠”を考えるうえで、“次の世代である子どもたちの肥満や糖尿病予防”という観点からの議論が重要であることは言うまでもない。一方で、肥満や LGA (Large for gestational age) 児増加といった海外での問題に相反して、わが国では女性のやせと出生体重低下が問題となっている。日本人は肥満がなくても糖尿病になりやすい民族のひとつであるという特異性も合わせて考慮すると、わが国での妊娠と糖尿病に関するエビデンスの創出が重要となることを最後に付記する。

文 献

- 1) Metzger, B. E., Lowe, L. P. et al.: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 358: 1991~2002, 2008.
- 2) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes care*, 33: 676~682, 2010.
- 3) Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group: Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations with maternal body mass index. *BJOG*, 117: 575~584, 2010.
- 4) Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 202: 255. e1~255. e7, 2010.
- 5) Catalano, P. M., McIntyre, H. D. et al.: The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy out-

- comes. *Diabetes care*, 35 : 780~786, 2012.
- 6) Chatzi, L., Papadopoulou, E. et al. : Maternal glucose at 28 weeks of gestation is not associated with obesity in 2-year-old offspring : the Belfast Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) family study : comment on Pettit et al. *Diabetes care*, 34 : e10, 2011.
 - 7) Pettitt, D. J., Bennett, P. H. et al. : Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women. Long-term effects on offspring. *Diabetes*, 40 (Suppl 2) : 126~130, 1991.
 - 8) Philipps, L. H., Santhakumaran, S. et al. : The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 54 : 1957~1966, 2011.
 - 9) Kim, S. Y., England, J. L. et al. : Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring : a systematic review. *Exp Diabetes Res*, 2011 : 541308, 2011.
 - 10) Lawlor, D. A., Lichtenstein, P. et al. : Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood : sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation*, 123 : 258~265, 2011.
 - 11) Lawlor, D. A., Fraser, A. et al. : Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood : findings from a prospective pregnancy cohort. *Diabetologia*, 53 : 89~97, 2010.
 - 12) Patel, S., Fraser, A. et al. Associations of gestational diabetes, existing diabetes, and glycosuria with offspring obesity and cardiometabolic outcomes. *Diabetes care*, 35 : 63~71, 2012.
 - 13) Moses, A. C. : In response to Pantalone et al. : Use of insulin detemir and insulin glargine during pregnancy: Are the Data convincing? *Endocr Pract*, May 1 : 1~4, 2012 [Epub ahead of print].
 - 14) Rowan, J. A., Rush, E. C. et al. : Metformin in gestational diabetes : the offspring follow-up (MiG TOFU) : body composition at 2 years of age. *Diabetes care*, 34 : 2279~2284, 2011.

*

*

*

White Board

第17回 日本糖尿病教育・看護学会学術集会

日時：2012年9月29日(土)・30日(日)

会場：国立京都国際会館

テーマ：糖尿病重症化予防

会長：任 和子(京都大学大学院医学研究科 教授)

副プログラム

会長講演、特別講演、教育講演、シンポジウム、特別企画、一般演題、交流集会ほか

事前参加登録期間：

2012年5月17日(木)~8月1日(水)

*1 事前参加申込みは、HPからオンラインで受付いた

します。

*2 ランチョンセミナーは事前申込み制です。事前参加登録に続き、オンラインでお申込みください。

参加費：

【会員】事前：8,000円、当日：10,000円

【非会員】事前：10,000円、当日：12,000円

【学生(大学院生含む)】事前：4,000円、

当日：5,000円

問い合わせ：

第17回日本糖尿病教育・看護学会学術集会

運営準備室

〒100-0013 東京都千代田区霞が関1-4-2

大同生命霞が関ビル18階

日本コンベンションサービス株式会社

コンベンション事業本部 医薬事業部

Tel. 03-3508-1214 Fax. 03-3508-1302

E-mail : 17jaden@convention.co.jp

HP URL : http://www2.convention.co.jp/jaden17

● White Board掲載ページ → p. 356, p. 364, p. 371, p. 400, p. 406, p. 428

シンポジウム2：母体栄養・子宮内環境とエピジェネティクス

妊婦自身の出生体重は妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群の発症やその他の妊娠転帰に関連するか？

Is maternal birth weight associated with adverse perinatal outcomes including gestational diabetes and pregnancy induced hypertension?

荒田 尚子¹⁾ 青木 宏明²⁾ 左合 治彦²⁾
Naoko Arata Hiroaki Aoki Haruhiko Sago

- 1) 国立成育医療研究センター母性医療診療部代産・内分泌内科
Department of Women's Health, National Center for Child Health and Development
- 2) 同・周産期センター
Department of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, National Center for Child Health and Development

受付日 2012年3月30日 採択日 2012年6月21日

【要約】 日本において、女性のやせや食生活の乱れに関連して、子どもの出生体重が低下していることが問題になっており、わが国における女性自身の出生体重と妊娠転帰への影響を明らかにすることは、次世代への生活習慣病の連鎖を考えるうえで重要と考えられる。われわれは、母親の出生体重と妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、児の出生時体格、早産との関連を検討した。母体低出生体重（2500g未満）は成長後の低身長と関連し、関連因子を調整後の妊娠時耐糖能異常発症リスクは母体正常出生体重の約6.1倍と顕著に高かった。また妊娠高血圧症候群発症、34週以降の早産、低出生体重児出産、small-for-gestational age (SGA) 児出産に対しては、それぞれ約2.3倍、2.9倍、2.5倍、3.3倍のリスクであった。一方で、母体の高出生体重（4000g以上）は、高身長、成人後の肥満と関連したが、関連因子調整後の妊娠時耐糖能異常発症、妊娠高血圧症候群発症、34週以降の早産、低出生体重児出産、SGA 児出産、large-for-gestational age (LGA) 児出産のリスクに有意な上昇は認められず、むしろ妊娠時耐糖能異常発症、34週以降の早産、低出生体重児出産、SGA 児出産のリスクを軽減している可能性が示された。母体の低出生体重は周産期合併症のリスクとなり、胎内環境という点から次の世代への生活習慣病素因の連鎖を加速させてしまう可能性が考えられた。

◎キーワード：子宮内環境、妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、低出生体重、高出生体重

はじめに

Barker らにより、1980年代から低出生体重児における成人後の高血圧¹⁾、糖尿病²⁾、心血管疾患³⁾などの生活習慣病の発症率が高いことが示されて以来、現在では胎児期のみならず出生後の栄養もその後のさまざまな疾病発症に関与していることが明らかにされている⁴⁾。また低出生体重児におけるリプロダクティブ

ヘルスに対する影響が海外から報告され⁵⁻⁷⁾、とくに、妊娠・分娩に対する負の影響⁸⁾は、母体自身の胎内の栄養状態が、さらに次世代の胎内環境に影響を与える可能性を示している。日本においては、女性のやせや食生活の乱れに関連して、子どもの出生体重が低下していることが問題になっており、わが国における女性自身の出生体重と妊娠転帰への影響を明らかにすることは、次世代への生活習慣病の連鎖を考えるうえで重要と考えられる。今回、母親の出生体重と妊娠高血

圧症候群、妊娠糖尿病、児の出生時体格、早産との関連を検討した。また世界的には、肥満や糖尿病の劇的な増加が大きな問題であり、高出生体重は成長後の肥満と強く関連することから、高出生体重母体の妊娠転帰についても検討した。

対象と方法

まず、本センターで2003年から2005年に妊娠16週までに登録された出生コホート研究対象1499名の妊娠女性うち、本センターで分娩し、母体出生体重の明らかであった1169名の単胎妊娠女性を対象に、母体出生体重と妊娠転帰、とくに児の出生時体格との関連を検討した。

次に、前研究で症例数が解析に不足していた妊娠中耐糖能異常(旧診断基準での妊娠糖尿病と1点異常)発症、妊娠高血圧症候群発症、早産(late preterm)について、それぞれ2004年から2011年の間に本センターで分娩した単胎妊娠例のうち、母体出生体重を収集し得たそれぞれの発症群と非発症群における母体の低出生体重(2500g未満)、高出生体重(4000g以上)の頻度を比較し、母体正常出生体重(2500g以上4000g未満:NBW)に対する母体低出生体重(LBW)または母体高出生体重(HBW)の妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、早産発症のオッズ比を検討した。その際に、年齢、初経産、妊娠前体格指数(BMI)、家族歴などの関連因子で調整した。

母体出生体重は、妊娠時もしくは分娩後に出生体重区分(1. 2000g未満、2. 2000～2499g、3. 2500～2999g、4. 3000～3499g、5. 3500～3999g、6. 4000g以上、7. 不明)を質問紙によって収集した。SGA児、AGA児、LGA児は、2010年の新しい在胎期間別出生時体格標準値⁹⁾を用いて出生時身長および出生時体重が10パーセントイル未満の児をSGA児、出生時身長および出生時体重が90パーセントイル以上の児をLGA児とし、上記以外をappropriate-for-gestational age (AGA)児とした。

群間の比較はKruskal-Wallis test、Dunn's multiple comparison test、Fisher's exact testを用い、調整リスク比の検討には多変量ロジスティック解析法を用いた。本センター倫理委員会の承認を得て本研究を施行した。

結果

1. 出生コホート研究対象者における母体出生体重と妊娠転帰との関連について

母体出生体重で分類した3群の背景、妊娠前体格と妊娠中の体重変化、妊娠・分娩転帰、新生児転帰を表に示した(表1)。3群間に、母体年齢、初産率、既往、家族歴、喫煙歴などの背景に差はみられなかった。妊娠前体格は、低出生体重母体は正出生体重母体に比較して低身長であり、高出生体重母体は高身長、高BMIであったが、妊娠中体重増加量については3群間に差はなかった。低出生体重母体では、分娩週数が正出生および高出生体重母体に比較して短かったが、早産率に有意差は認められなかった。また妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病合併も低出生体重母体、高出生体重母体では正出生体重母体に比較して多い傾向はあったが有意差はなかった。児の出生体重は、正出生体重母体に比較して低出生体重母体で有意に低値であり、高出生体重母体では他2群に比較して有意に高値であった。児の出生身長は、高出生体重母体で他2群に比較して有意に高値であった。2500g未満の低出生体重児率は低出生体重母体で15.8%、正出生体重母体で7.1%、高出生体重母体では0%であり、SGA児率はそれぞれ7.9%、2.5%、0%といずれも低出生体重母体で高頻度に認められた。LGA児率はそれぞれ6.6%、6.5%、16.7%であったが有意差は認められなかった。

年齢、妊娠前BMI、妊娠中体重増加量、初経産、喫煙状況、PIH発症の有無で補正後の母体正常出生体重を基準とした母体低出生体重(-2499g)と母体高出生体重(4000g-)の低出生体重児出産、SGA児出産に対するオッズ比は、母体低出生体重で2.45(95%信頼区間(CI):1.22-4.94)、3.31(1.27-8.63)であった(図1)。また母体出生体重と低出生体重児分娩、SGA児分娩リスクには有意な負のトレンドを認め(trend $p < 0.01$, $p < 0.05$)、母体出生体重が増加するほどそのリスクは減少する傾向を示した(図1)。また同様のLGA児出産に対するオッズ比は母体高出生体重で2.22(0.55-7.34)であったが、有意差はなかった(図1)。

2. 母体出生体重と妊娠中の耐糖能異常発症との関連について¹⁰⁾

2006年から2009年に妊娠中に旧診断基準で妊娠糖尿病または1点異常と診断された単胎妊婦(新基準のovert diabetes in pregnancy例は除外)146例(妊娠糖尿病65例および1点異常81例)と2008年12月～2009年5月に妊娠20週未満で初診し、高血圧、糖尿病、ス

表1 母体出生体重で分類した3群の背景、妊娠前体格と妊娠中の体重変化、妊娠・分娩転帰、新生児転帰

	低出生体重群 (n=76)	正出生体重群 (n=1075)	高出生体重群 (n=18)	p値
背景				
母体年齢	33.8±4.2	33.5±4.0	34.9±4.5	0.561
初産婦	24 (31.6%)	612 (56.9%)	12 (66.7%)	0.341
既往疾患				
糖尿病	2 (2.6%)	4 (0.4%)	1 (5.6%)	0.054
高血圧	1 (1.3%)	5 (0.5%)	1 (5.6%)	0.337
膠原病	0	4 (0.4%)	0	1
腎疾患	0	4 (0.4%)	0	1
家族歴(第1親等)				
糖尿病	3 (3.9%)	77 (7.2%)	3 (16.7%)	0.358
高血圧	7 (9.2%)	84 (7.8%)	2 (11.1%)	0.663
脳心血管障害	3 (3.9%)	48 (4.5%)	2 (11.1%)	1
妊娠中の喫煙歴	4 (3.8%)	20 (1.9%)	0	1
妊娠前体格と妊娠中の体重変化				
身長(cm)	156.8 ± 5.4*	159.4 ± 5.1	162.5 ± 5.6#	<0.0001
妊娠前体重(kg)	50.8 ± 9.2	51.2 ± 6.6	57.7 ± 8.0*#	0.0001
妊娠前BMI (kg/m ²)	20.6 ± 3.3	20.2 ± 2.4	21.8 ± 2.0*#	0.008
分娩前体重(kg)	59.8 ± 8.9	60.8 ± 6.9	68.1 ± 8.7*#	<0.0001
妊娠中体重増加量 (kg)	9.0 ± 3.9	9.6 ± 3.3	10.4 ± 2.2	0.16
妊娠・分娩転帰				
分娩週数(wks)	38.8 ± 2.1*	39.2 ± 1.5	39.7 ± 1.3	0.021
< 37 週	7 (9.2)	58 (5.4)	0 (0.0)	0.219
分娩方法				
正常分娩	49 (65.3)	862 (81.6)	9 (50)	0.526
器械分娩	8 (10.5)	184 (17.1)	3 (13.2)	0.33
計画的帝王切開	8 (10.5)	122 (11.3)	3 (16.7)	0.758
緊急帝王切開	10 (13.2)	107 (10.0)	3 (16.7)	0.449
妊娠合併症				
妊娠高血圧症候群	3 (3.9)	14 (1.3)	1 (5.6)	0.674
妊娠糖尿病	2 (2.6)	3 (0.3)	1 (5.6)	0.051
新生児転帰				
出生時体重(g)	2853±423*	3000±391	3283±347*#	<0.0001
出生時身長(cm)	48.0±2.4	48.5±2.0	49.9±1.1*#	0.002
胎盤重量(g)	533±106	553±101	607±110*	0.019
低出生体重児 (< 2500g) n, (%)	12 (15.8)*	77 (7.1)	0	0.011
巨大児(≥4000g) n, (%)	0	0	0	-
SGA (Ht&Wt) n, (%)	8 (7.9)*	27 (2.5)	0	0.018
LGA (Ht&Wt) n, (%)	5(6.6)	15(6.5)	3(16.7)	0.231

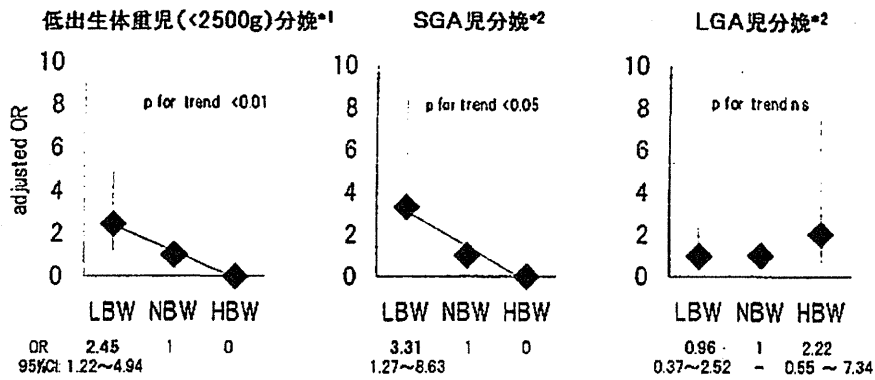
平均±SD, n (%). * p<0.05 vs.正出生体重群, # p<0.05 vs.低出生体重群

テロイド使用歴のない単胎妊婦のうち中期 GCT1h 値 < 140 mg/dl であった糖代謝正常妊婦 217 例において、母体出生体重を検討した。母体低出生体重の割合は、耐糖能正常妊婦で 2.8%、耐糖能異常妊婦で 11.7% であり、母体高出生体重の割合は耐糖能正常妊婦で 2.8%、耐糖能異常妊婦で 1.4% であった。耐糖能異常群では、年齢・妊娠前 BMI 値、糖尿病家族歴、反復性流産の頻度は耐糖能正常群に比較し有意に高値を示したことから、これらの因子を調整しリスクを検討した。調整後の母体正常出生体重を基準とした母体低出生体重と母体高出生体重の妊娠中耐糖能異常発症に対するオッズ比は、それぞれ 6.12 (2.13-17.6) (p < 0.001)、0.45 (0.07-2.92) であった (図 2)。母体低出生体重は妊娠中耐糖能異常発症に対する有意なリスク因子であることが明らかであったが、母体高出生体重は有意なリスク因子ではなかった。また母体出生体重と妊娠中耐糖能異常発症リスクには有意な負のトレンドを示し

(trend p < 0.001)、出生体重が増加するほど妊娠中耐糖能異常発症のリスクは減少する傾向を示した (図 2)。

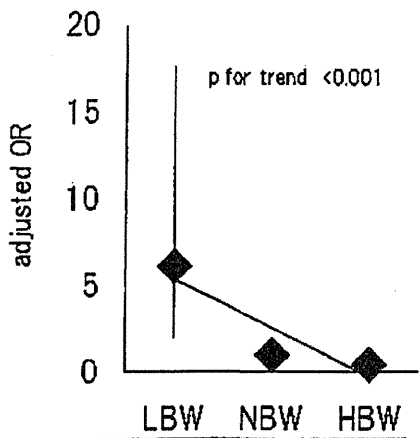
3. 母体出生体重と妊娠高血圧症候群との関連について¹¹⁾

2004 ~ 2010 年当センターで妊娠分娩管理した妊娠高血圧症候群発症単胎妊婦 139 例 (妊娠高血圧症候群発症群) と、2008 年 12 月から 2010 年に妊娠分娩管理し、22 週未満分娩例、多胎妊娠、妊娠高血圧症候群合併例、高血圧疾患、胎児疾患を除いた初診時間診票で母体の出生体重の情報が得られた妊娠高血圧症候群非発症群 827 例において、母体出生体重を検討した。母体低出生体重の割合は、妊娠高血圧症候群発症群で 5.1%、妊娠高血圧症候群非発症群で 3.6% であった。一方、母体高出生体重の割合は、妊娠高血圧症候群発症群で 3.6%、妊娠高血圧症候群非発症群で 7.3% であった。妊娠高血圧症候群発症群では、妊娠前 BMI 値、妊娠



LBW 母体低出生体重、NBW 母体正出生体重、HBW 母体高出生体重
 *¹ 年齢、妊娠前 BMI、妊娠中体重増加量、初産、喫煙状況、妊娠高血圧症候群発症の有無で補正
 *² 年齢、妊娠前 BMI、妊娠中体重増加量、喫煙状況、妊娠高血圧症候群発症の有無で補正

図1 正出生体重を基準とした低出生体重母体と高出生体重母体の低出生体重児分娩、SGA 児分娩、LGA 児分娩に対する調整オッズ比



	LBW	NBW	HBW
妊娠中耐糖能異常+	n 17	127	2
妊娠中耐糖能異常-	n 6	205	6

OR 6.12 1 0.45
 95%CI 2.13~17.6 - 0.07~2.92

LBW 母体低出生体重、NBW 母体正出生体重、HBW 母体高出生体重
 * 年齢、BMI、糖尿病家族歴、反復性流産または早産で補正

図2 母体正常出生体重を基準とした母体低出生体重と母体高出生体重の妊娠中耐糖能異常発症に対する調整オッズ比

糖尿病合併の頻度が妊娠高血圧症候群非発症群に比較し有意に高値を示したことから、これらの因子を調整しリスクを検討した。調整後の母体正常出生体重を基準とした母体低出生体重の妊娠高血圧症候群発症に対するオッズ比は、2.31(1.09-4.63)と有意であり、とくに妊娠高血圧発症に対するオッズ比は3.86 (95% CI:

1.79-7.85)と母体低出生体重は妊娠高血圧発症に対する有意なリスク因子であった。一方で、母体高出生体重の妊娠高血圧症候群発症に対するオッズ比は1.21(0.44-2.88)であったが、有意なリスク因子ではなかった(図3)。また母体出生体重と妊娠高血圧症候群発症、妊娠高血圧発症、妊娠高血圧腎症発症リスクとの間に有意なトレンドは認められなかった(図3)。

4. 母体出生体重と早産との関連について

2006年から2011年に当センターで妊娠分娩管理した34週以降37週未満のlate preterm例のうち、双胎妊娠、胎児疾患を除外し、母体の出生体重データが得られた119例(加重型妊娠高血圧症候群は除外)と2008年12月から2011年8月に妊娠分娩管理し、多胎妊娠、胎児疾患を除いた初診時間診票で母体の出生体重の情報が得られた非早産例1203例において母体出生体重を検討した。母体低出生体重の割合は、late preterm群で10.9%、非早産群で3.9%であった。一方、母体高出生体重(4000g以上)の割合はlate preterm群で0.8%、非早産群で3.0%であった。Late preterm群は非早産群に比較して妊娠高血圧症候群合併が多い傾向ではあったが有意な差ではなかった(p=0.08)。年齢、初産、PIH発症、妊娠糖尿病発症で調整後の母体正常出生体重を基準とした母体低出生体重のlate preterm発症に対するオッズ比は、2.94(1.53-5.65)と有意であり(図4)、母体低出生体重はlate preterm合併に対する有意なリスク因子であることが明らかになった。母体高出生体重のlate preterm合併に対するオッズ比は0.28(0.04-2.1)

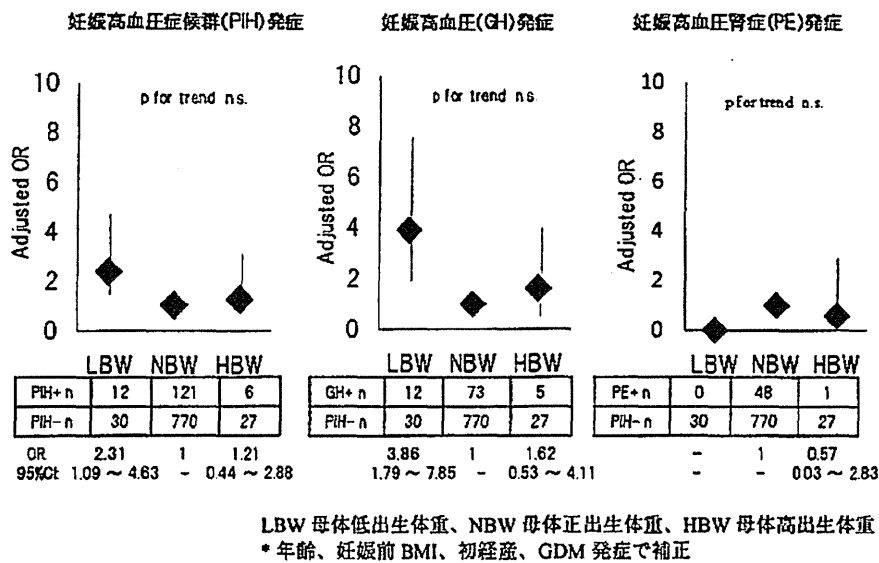


図3 母体正常出生体重を基準とした母体低出生体重と母体高出生体重の妊娠高血圧症候群 (PIH) 発症に対する調整オッズ比

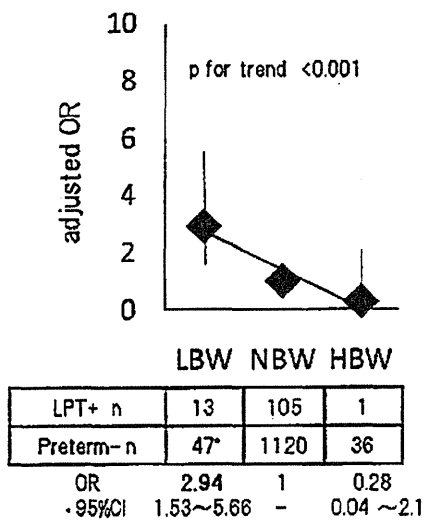


図4 母体正常出生体重を基準とした母体低出生体重と母体高出生体重の Late Preterm 発症に対する調整オッズ比

と有意なリスク因子ではなかったが、母体出生体重と late preterm 発症リスクは有意な負のトレンドを示し (p < 0.001)、出生体重が増加するほど late preterm のリスクは小さくなる傾向であった。

考察とまとめ

海外からは、低出生体重で生まれた女性は妊娠糖尿病¹²⁾ や妊娠高血圧症候群発症リスクが上昇¹³⁻¹⁷⁾、低出生体重児^{8, 18-20)} や SGA 児出産^{8, 18, 20, 21)} のリスクが上昇するという報告がすでになされているが、早産については、リスク増加の報告^{8, 18, 20, 22, 23)} と変わらないとする報告²¹⁾ がある。今回、日本での単施設での検討ではあるが、母体出生体重と周産期転帰との関連を明らかにした。そのまとめを表に示した(表 2)。

母体低出生体重は成長後の低身長と関連し、関連因子を調整後の妊娠時耐糖能異常発症リスクは 6.1 倍と顕著に高かった。また妊娠高血圧症候群発症、34 週以降の早産、低出生体重児出産、SGA 児出産のリスクもそれぞれ約 2.3 倍、2.9 倍、2.5 倍、3.3 倍と高値であった。一方で、母体の高出生体重は、高身長、妊娠前の肥満と関連したが、関連因子調整後の妊娠時耐糖能異常発症、妊娠高血圧症候群発症、34 週以降の早産、低出生体重児出産、SGA 児出産、LGA 児出産のリスクに有意な上昇は認められなかった。むしろ、妊娠時耐糖能異常発症、34 週以降の早産、低出生体重児出産、SGA 児出産リスクと母体出生体重には負のトレンドを認め、これらについては、母体出生体重が高値であるほどリスクは軽減する傾向、すなわち、母体高出生体重はこれらのリスクを軽減している可能性が示された。LGA 児出産に関しては、母体高出生体重で調整

表2 母体出生体重と母体体格、妊娠転帰のまとめ

	母体出生体重		
	低出生体重	正出生体重	高出生体重
妊娠時身長	~	~	~
妊娠前BMI	~	~	~
妊娠時耐糖能異常(妊娠糖尿病と1点異常)発症	♠調整オッズ比 6.1	1	♠
妊娠高血圧症候群発症	♠調整オッズ比 2.3	1	~
妊娠高血圧	♠調整オッズ比 3.9	1	~
妊娠高血圧腎症	~	1	~
早産(34~36週)	♠調整オッズ比 2.9	1	♠
低出生体重児出産	♠調整オッズ比 2.5	1	♠
SGA児出産	♠調整オッズ比 3.3	1	♠
LGA児出産	~	1	~(♠?)

オッズは2.2であったが有意差はなかった。母体高出生体重とこれらの妊娠転帰への影響に関しては、さらに症例数を増加させて検討が必要と考えられた。これらの結果から、母体の低出生体重は、周産期合併症のリスクとなり、次の世代を胎内高血糖、胎内循環不全にさらし、さらに早産児、低出生体重児・SGA児を出産する可能性の高いことが明らかになった。このことは、女性の低体重での出生は、胎内環境という点から、次世代への生活習慣病素因の連鎖を加速させてしまう可能性があることを示す。今回の検討から、母体が低出生体重であることを妊娠のハイリスク因子として認識し、低出生体重妊婦の妊娠管理を十分に行うことで、次世代への糖尿病、高血圧、心脳血管障害発症などの生活習慣病素因の連鎖を断ち切ることが次の世代の健康を考えるうえで重要であると考えられた。

高出生体重に関しては、成人後の肥満の増加^{24,25)}や高インスリン血症^{26,27)}、小児や思春期メタボリック症候群リスクの増加に関する報告²⁸⁻³⁰⁾が海外からなされ、学童期の2型糖尿病発症と高出生体重の関連は日本^{31,32)}および台湾³²⁾から報告されている。一方で、成人後の2型糖尿病発症に関しては、ピマインディアンや北アメリカ原住民といった糖尿病発症高リスク民族では、高出生体重だと糖尿病発症リスクが増加するという報告がみられるが、それ以外のポピュレーションでは高出生体重と2型糖尿病発症の関連性は示されていない³³⁾。高出生体重の妊娠転帰への影響に関する検討は少なく、妊娠糖尿病においては、高リスク民族とアフリカ系アメリカ人、ノルウェー人、ニューヨーク在住者を対象とした調査では、母体出生体重と妊娠糖尿病発症はU字型の関連があるといわれているが、他の多くの集団では負の関連性がいわれている¹²⁾。これらの高出生体重と耐糖能異常との関連に関する結果は、高出生体重が胎内高血糖曝露と関連しているか否かで異なっているのであろう。今回のわれわれの結果からも、高出生体重が将来の肥満と関連す

ることは明らかであり、今後、高出生体重母体についても症例数を増加させて周産期転帰や長期予後について、胎内高血糖曝露も考慮したうえでの検討が必要と考えられた。

本研究は、平成21~23年度厚生労働科学研究(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)、平成20~23年度成育医療研究開発事業研究の一部として行われた。

文 献

- 1) Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ: Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*, 301: 259-262, 1990
- 2) Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al.: Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*, 303: 1019-1022, 1991
- 3) Barker DJ, Osmond C: Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, 1: 1077-1081, 1986
- 4) Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG: Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*, 353: 1802-1809, 2005
- 5) Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N: Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 346: 149-157, 2002
- 6) Ibanez L, Potau N, Enriquez G, de Zegher F: Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. *Pediatr Res*, 47: 575-577, 2000
- 7) Ibanez L, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F: Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 3391-3393, 2002
- 8) Velez MP, Santos IS, Matijasevich A, et al.: Maternal low birth weight and adverse perinatal outcomes: the 1982 Pelotas Birth Cohort Study, Brazil. *Revista panamericana de salud publica*. Pan American journal of public health, 26: 112-119, 2009
- 9) 板橋家頭夫, 藤村正哲, 楠田 聡, 他: 新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について. *日小児会誌*, 114: 1271-1293, 2010
- 10) 八代智子, 荒田尚子, 入江聖子, 他: 母体の出生体重異常

- は妊娠中の耐糖能異常のリスクとなるか? 糖尿病と妊娠, 10 : 73-78, 2010
- 11) 宵木宏明, 久保隆彦, 荒田尚子, 他 : 母体の出生体重は妊娠高血圧症候群発症と関連があるか? 日周産期・新生児会誌, 47 : 355, 2011
 - 12) Pettitt DJ, Jovanovic L : Low birth weight as a risk factor for gestational diabetes, diabetes, and impaired glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care*, 30 (Suppl 2) : S147-149, 2007
 - 13) Rasmussen S, Irgens LM : Pregnancy-induced hypertension in women who were born small. *Hypertension*, 49 : 806-812, 2007
 - 14) Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Baron A, Orleans M, Hamman RF : Association of a woman's own birth weight with her subsequent risk for pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol*, 158 : 861-870, 2003
 - 15) Dempsey JC, Williams MA, Luthy DA, Emanuel I, Shy K : Weight at birth and subsequent risk of preeclampsia as an adult. *Am J Obstet Gynecol*, 189 : 494-500, 2003
 - 16) Klebanoff MA, Secher NJ, Mednick BR, Schulsinger C : Maternal size at birth and the development of hypertension during pregnancy : a test of the Barker hypothesis. *Arch Intern Med*, 159 : 1607-1612, 1999
 - 17) Innes KE, Marshall JA, Byers TE, Calonge N : A woman's own birth weight and gestational age predict her later risk of developing preeclampsia, a precursor of chronic disease. *Epidemiology*, 10 : 153-160, 1999
 - 18) Emanuel I, Leisenring W, Williams MA, et al. : The Washington State Intergenerational Study of Birth Outcomes : methodology and some comparisons of maternal birthweight and infant birthweight and gestation in four ethnic groups. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 13 : 352-369, 1999
 - 19) Klebanoff MA, Graubard BI, Kessel SS, Berendes HW : Low birth weight across generations. *JAMA*, 252 : 2423-2427, 1984
 - 20) Sanderson M, Emanuel I, Holt VL : The intergenerational relationship between mother's birthweight, infant birthweight and infant mortality in black and white mothers. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 9 : 391-405, 1995
 - 21) Klebanoff MA, Schulsinger C, Mednick BR, Secher NJ : Preterm and small-for-gestational-age birth across generations. *Am J Obstet Gynecol*, 176 : 521-526, 1997
 - 22) De B, Lin S, Lohsoonthorn V, Williams MA : Risk of preterm delivery in relation to maternal low birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 86 : 565-571, 2007
 - 23) Simon DM, Vyas S, Prachand NG, David RJ, Collins JW Jr. : Relation of maternal low birth weight to infant growth retardation and prematurity. *Matern Child Health J*, 10 : 321-327, 2006
 - 24) Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Danon YL : A longitudinal study of birth weight and being overweight in late adolescence. *Am J Dis Child*, 145 : 782-785, 1991
 - 25) Sorensen HT, Sabroe S, Rothman KJ, Gillman M, Fischer P, Sorensen TI : Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood : cohort study. *BMJ*, 315 : 1137, 1997
 - 26) Evagelidou EN, Kiortsis DN, Bairaktari ET, et al. : Lipid profile, glucose homeostasis, blood pressure, and obesity-anthropometric markers in macrosomic offspring of nondiabetic mothers. *Diabetes Care*, 29 : 1197-1201, 2006
 - 27) Chiavaroli V, Giannini C, D'Adamo E, de Giorgis T, Chiarelli F, Mohn A : Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics*, 124 : 695-702, 2009
 - 28) Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ : Childhood obesity and metabolic imprinting : the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care*, 30 : 2287-2292, 2007
 - 29) Wang X, Liang L, Junfen FU, Lizhong DU : Metabolic syndrome in obese children born large for gestational age. *Indian J Pediatr*, 74 : 561-565, 2007
 - 30) Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR : Metabolic syndrome in childhood : association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 115 : e290-296, 2005
 - 31) Sugihara S, Sasaki N, Amemiya S, Kohno H, Tanaka T, Matsuura N : Analysis of weight at birth and at diagnosis of childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes*, 9 : 285-290, 2008
 - 32) Wei JN, Sung FC, Li CY, et al. : Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in taiwan. *Diabetes Care*, 26 : 343-348, 2003
 - 33) Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. : Birth weight and risk of type 2 diabetes : a systematic review. *JAMA*, 300 : 2886-2897, 2008

症例

リトドリン塩酸塩の後発医薬品から先発医薬品に切り替えて妊娠を継続しえた早産ハイリスク妊婦の2症例

米田 哲* 齋藤 滋*

リトドリン塩酸塩注射液の後発医薬品投与により発現したと考えられる副作用(肝機能異常およびCPKの上昇)が、先発医薬品に切り替えることにより、軽減または消失し、子宮収縮抑制薬投与(tocolysis治療)による切迫早産治療が継続可能となった早産ハイリスク妊婦2症例を経験した。後発医薬品と先発医薬品は製法や添加物が異なるため、同じ薬剤でも副作用の発現に差異が生じる可能性がある。

はじめに

周産期ハイリスク因子の一つである早産は、周産期死亡・周産期罹病の主たる原因¹⁾であり、早産の発生予防は、周産期領域の重要な課題である。規則的の子宮収縮や頸管熟化傾向を認める場合には、早産のリスクが高まることから、早産予防対策として、在胎週数を延長させ周産期予後を改善するために、子宮収縮抑制薬投与(tocolysis治療)や入院安静などが一般的に行われている²⁾。Tocolysis治療には、子宮収縮抑制薬であるリトドリン塩酸塩注射液(以下、リトドリン)と硫酸マグネシウムが用いられているが、リトドリンの副作用として、肺水腫や肝機能異常、およびCPK上昇などの報告があり³⁾、副作用が発現した場合には、リスクとベネフィットを考えた適切な管理が必要とされる。

今回、リトドリンと硫酸マグネシウムを併用した早産ハイリスク妊婦に対し、リトドリン後発医薬品(以下、後発リトドリン)が原因と考

えられる副作用発現(肝機能異常、およびCPK上昇)のために tocolysis 治療を中止せざるをえなかったが、先発医薬品(以下、先発リトドリン)に切り替えることにより、副作用が軽減または消失し、妊娠期間の延長が得られたと思われる2症例を経験したので報告する。

1. 症例提示

■ 症例 1

患者：32歳。

家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：特記すべき事項なし。アレルギー素因なし。

妊娠分娩歴：1経妊0経産。過去1回の妊娠は自然流産している。

身体所見：身長158cm、入院時体重51kg、BMI 20.4。

入院時現症：

妊娠20週1日、規則的な痛みを伴う子宮収縮を認め、仰臥位安静によっても消失しな

* Satoshi Yoneda, Shigeru Saito 富山大学医学部産科婦人科