

- 162: 67-73.
8. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, et al. (2002) Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 55: 65-85.
 9. DeFronzo RA, Matsuda M (2010) Reduced time points to calculate the composite index. *Diabetes Care* 33: e93.
 10. Retnakaran R, Qi Y, Goran MI, Hamilton JK (2009) Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. *Diabet Med* 26: 1198-1203.
 11. Saisho Y, Miyakoshi K, Abe T (2010) Reply to Dr. Retnakaran. *Endocr J* 57: 1009-1010.
 12. Retnakaran R, Shen S, Hanley AJ, Vuksan V, Hamilton JK, et al. (2008) Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test. *Obesity (Silver Spring)* 16: 1901-1907.
 13. Yachi Y, Tanaka Y, Nishibata I, Sugawara A, Kodama S, et al. (2012) Low BMI at age 20 years predicts gestational diabetes independent of BMI in early pregnancy in Japan: Tanaka Women's Clinic Study. *Diabet Med* 2012 May 22. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03712.x. [Epub ahead of print].
 14. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, et al. (1981) The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 30: 1000-1007.
 15. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN (1990) Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 162: 1008-1014.
 16. Kahn SE (2003) The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 46: 3-19.
 17. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, et al. (2008) Glucose intolerance in pregnancy and future risk of pre-diabetes or diabetes. *Diabetes Care* 31: 2026-2031.
 18. Cobelli C, Toffolo GM, Dalla Man C, Campioni M, Denti P, et al. (2007) Assessment of beta-cell function in humans, simultaneously with insulin sensitivity and hepatic extraction, from intravenous and oral glucose tests. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293: E1-E15.
 19. Chang AM, Halter JB (2003) Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E7-12.
 20. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Zinman B, et al. (2009) Comparison of National Diabetes Data Group and American Diabetes Association diagnostic criteria for gestational diabetes in their identification of postpartum risk of glucose intolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 85: 40-46.
 21. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, et al. (2010) Beta-cell function declines within the first year postpartum in women with recent glucose intolerance in pregnancy. *Diabetes Care* 33: 1798-1804.

OBSERVATIONS

Antepartum Oral Disposition Index as a Predictor of Glucose Intolerance Postpartum

Although women with gestational diabetes mellitus (GDM) have an increased subsequent risk for diabetes, the diabetic risk might be heterogeneous because the degree of abnormal glucose metabolism varies. The glucose tolerance status in pregnancy is related with postpartum prediabetes or diabetes, whereas studies on the antepartum factors associated with dysglycemia postpartum are limited (1,2). Women with GDM should be screened for diabetes postpartum; however, some miss the follow-up for the glucose surveillance.

β -Cell function contributes to the development of glucose intolerance, and the oral glucose tolerance test (OGTT)-derived measures for β -cell function (i.e., oral disposition index [Dlo]) seem to be predictive of developing diabetes (3). Likewise, the Dlo during pregnancy might have potential to predict glucose intolerance postpartum. Therefore, we investigated the relation between antepartum Dlo and postpartum glucose tolerance status in women with GDM.

With the approval of the institutional review board, the medical records were reviewed for 53 sequential women with GDM who were followed by postpartum OGTT between 2004 and 2010. Each woman underwent a two-step screening for GDM: universal early testing in women with high-risk characteristics and a standard 1-h 50-g oral glucose challenge test between 24 and 27 weeks' gestation for those not previously found to have glucose intolerance. Women with positive screen underwent a 75-g OGTT with the measurement of plasma glucose (mg/dL) and insulin concentration (mU/L)

at basal, 30, 60, and 120 min after the glucose load. GDM was diagnosed by the criteria of the Japan Diabetes Society (4). Three to six months postpartum, the repeat OGTT characterized glucose tolerance status in women with recent GDM into the following categories by the Japan Diabetes Society criteria: diabetic, borderline, and normal (4). We calculated the antepartum Dlo using the following measures: insulin secretion–sensitivity index-2 (ISSI-2) and insulinogenic index (IGI)/fasting insulin (5).

Compared with normal glucose tolerance (NGT; $n = 35$), women with glucose intolerance postpartum ($n = 18$: diabetes 3, borderline 15) demonstrated significantly lower levels of antepartum ISSI-2 (mean \pm SD, 1.32 ± 0.38 vs. 1.69 ± 0.50 ; $P < 0.01$). There were significant differences in antepartum IGI/fastening insulin between the glucose intolerance postpartum and NGT groups (0.069 ± 0.045 vs. 0.109 ± 0.074 , respectively; $P < 0.01$). After adjustment for pregravid BMI, family history of diabetes, glycemic profiles during pregnancy (i.e., plasma glucose levels during the OGTT and HbA_{1c}), antepartum ISSI-2 was still a negative correlate of glucose intolerance postpartum ($P < 0.05$). On receiver operating characteristic (ROC) analysis, the best predictor for glucose intolerance postpartum was ISSI-2 ≤ 1.44 (the area under the ROC curve [95% CI], $0.73 [0.59-0.87]$; sensitivity of 61% and specificity of 80%).

This is the first report highlighting a potential role of the antepartum Dlo to predict postpartum glucose intolerance. The adoption of the new criteria of GDM would result in the increased number of the affected women. Our findings suggest that antepartum Dlo could help to identify those at highest risk of glucose intolerance postpartum and warrant further study of the appropriate follow-up strategy in GDM by the new criteria.

YOSHIFUMI SAISHO, MD¹
KEI MIYAKOSHI, MD²
MAMORU TANAKA, MD²
TADASHI MATSUMOTO, MD²

KAZUHIRO MINEGISHI, MD²
YASUNORI YOSHIMURA, MD²
HIROSHI ITOH, MD¹

From the ¹Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; and the ²Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Corresponding author: Kei Miyakoshi, kei@z7.keio.jp.
DOI: 10.2337/dc11-2549

© 2012 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. See <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> for details.

Acknowledgments—No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

Y.S. and K.Miy. researched data, wrote the manuscript, contributed to discussion, and reviewed and edited the manuscript. M.T., T.M., K.Min., Y.Y., and H.I. contributed to discussion and reviewed and edited the manuscript. K.Miy. is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

References

- Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B. Glucose intolerance in pregnancy and future risk of prediabetes or diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:2026–2031
- Ekelund M, Shaat N, Almgren P, Groop L, Berntorp K. Prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010;53:452–457
- Utzschneider KM, Prigeon RL, Faulenbach MV, et al. Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. *Diabetes Care* 2009;32:335–341
- Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, et al.; Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55: 65–85
- Retnakaran R, Qi Y, Goran MI, Hamilton JK. Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. *Diabet Med* 2009;26:1198–1203

糖代謝異常合併妊娠と甲状腺疾患

荒田 尚子 Naoko Arata (国立成育医療研究センター母性医療診療部代謝・内分泌内科医長)

● key words 糖尿病/妊娠/甲状腺機能異常

はじめに

自己免疫性甲状腺疾患は妊娠可能年齢の女性に好発し、甲状腺機能異常や自己免疫異常は妊娠成立、妊娠維持、妊娠中の母体や児に悪影響を及ぼす¹⁾。また、甲状腺ホルモン過不足は糖代謝に影響を及ぼすため、糖代謝異常合併妊娠においては、甲状腺機能も念頭においた血糖コントロールと母体の管理が必要である。特に、1型糖尿病は自己免疫甲状腺疾患合併率が高いので、妊娠前から甲状腺自己抗体や甲状腺機能のチェックを行い、甲状腺機能を正常化しておく必要がある。産後甲状腺機能異常は一般女性でも10～20人に1人の割合で見られるが、1型糖尿病ではその3～4倍のリスクとされている。糖尿病女性、特に1型糖尿病の場合には、産後甲状腺機能異常合併に注意を要する。

I. 一般女性および妊婦の甲状腺疾患の頻度

日本における妊娠可能年齢における甲状腺疾患の罹病率に関する確かなデータはないが、平成13年国民生活基礎調査によると、25～45歳までの甲状腺疾患で通院している女性は人口1,000人あたり約6～9人であった。潜在的な甲状腺疾患の存在を考慮すると、妊娠可能年齢女性における甲状腺疾患の頻度は高率と予想される。

また、Kasagiらは1,818名の検診データを基に、甲状腺自己抗体陽性頻度を報告した(表1)²⁾。これによると、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(抗TPO抗体)陽性率は、男性7.2%、女性15.0%、抗サイログロブリン抗体(抗Tg抗体)陽性率は男性13.1%、女性29.4%であり、女性での甲状腺自己抗体陽性率は高率であった。北米からの報告も、抗TPO抗体の頻度は男性8.7%、女性17.0%と報告されており³⁾、日本人の結果とほぼ一致していた。また、Kasagiらは²⁾、40歳未満女性105名、いわゆる妊娠可能年齢女性における抗TPO抗体陽性率は全年齢とほぼ同様に15.2%、抗サイログロブリン抗体(抗Tg抗体)の陽性率は35.2%と報告しており(表1)、妊娠可能年齢での潜在的甲状腺自己免疫を有する可能性のある女性は数名に1名ともいえる。

妊娠女性においては、Oritoらの妊娠7～15週の連続的な568名の日本人妊婦の甲状腺自己抗体陽性頻度に関する報告がある⁴⁾。それによると、平均妊娠週数10.5週にスクリーニング検査が行われ、抗TPO抗体は6.7%に陽性であった。また、抗TPO抗体陽性者のTSH値は非陽性者のTSHに比較して有意に高値を、抗TPO抗体陽性者のFT₄値は非陽性者のそれに比較して有意に低値を示すことも示された⁴⁾。

妊娠成立後は、液性免疫の抑制による抗体価の低下のために自己抗体陽性率は過少評価になる可能性はあるが、それでも約15妊娠女性に1例の割合で、抗TPO抗体が陽性であった。

表1. 年齢と性別ごとの抗サイログロブリン抗体 (TgAb), 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (TPOAb) 陽性率

女性			
対象者の数 (頻度%)			
年齢 (歳)	症例数	TgAb 陽性	TPOAb 陽性
< 40	105	37 (35.2%)	16 (15.2%)
40 ~ 50	308	86 (27.9%)	40 (13.0%)
50 ~ 60	487	140 (28.7%)	79 (16.2%)
> 60	114	35 (30.7%)	17 (14.9%)
全体	1,014	298 (29.4%)	152 (15.0%)

男性			
対象者の数 (頻度%)			
年齢 (歳)	症例数	TgAb 陽性	TPOAb 陽性
< 40	96	14 (14.6%)	4 (4.2%)
40 ~ 50	225	30 (13.3%)	14 (6.2%)
50 ~ 60	329	38 (11.6%)	22 (6.7%)
> 60	154	23 (14.9%)	18 (11.7%)
全体	804	105 (13.1%)	58 (7.2%)

(文献2より引用)

II. 1型糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患

1型糖尿病に他の自己免疫疾患を合併することはよく知られており、特に自己免疫性甲状腺疾患の合併は有名である。わが国からは、内野らが東京女子医科大学糖尿病センターで1998年から3年間の間に治療、管理を行った糖代謝異常合併妊婦171例中12例(約7.0%)に自己免疫性甲状腺疾患が合併していることを報告した⁵⁾。特に、1型糖尿病合併妊婦では、11.4%と高率に自己免疫性甲状腺疾患を合併していた。また、大崎らは88名の1型糖尿病女性のうち12.5%に自己免疫性甲状腺疾患を合併していることを報告しており⁶⁾、この頻度は内野らの頻度に一致した。1型糖尿病女性の自己免疫疾患の内訳は、バセドウ病9.1%、橋本病3.4%であり、1,073名の2型女性でのバセドウ病合併0.9%、橋本病合併1.1%に比べ高頻度であった⁶⁾。

また、1型糖尿病女性における抗TPO抗体陽性率は31.2%⁷⁾、15~20歳の1型糖尿病女性では23.5%と海外で報告されている⁸⁾。1型糖尿病女性の抗TPO抗体陽性率はいずれも、一般女性の同陽性率に比較して高率であり、1型糖尿病女性は潜在性自己免疫性甲状腺疾患を合併して

いる可能性が高い。わが国での報告によると、抗TPO抗体あるいは抗Tg抗体いずれかが陽性である者は、インスリン依存型糖尿病患者102名中51例(50.0%)であり、健康者50名中2例(4%)に比較して非常に高率であった⁹⁾。

Gallasらの、82名の1型糖尿病女性における妊娠前、妊娠中、産後の甲状腺機能異常の頻度を検討した報告によると¹⁰⁾、妊娠前で11%、妊娠第1三半期に22.5%、第3三半期に18.4%の甲状腺機能異常を認め、多くは潜在性甲状腺機能低下であった(図1)。また、妊娠前に抗TPO抗体陽性のもののほうが陰性のものに比べてTSHの高値を示している。

以上のように、1型糖尿病合併妊娠の場合は、自己免疫性甲状腺疾患の合併率が高いことから、米国産婦人科学会¹¹⁾や国際内分泌ガイドライン¹²⁾は、1型糖尿病妊婦における妊娠初期の甲状腺機能スクリーニングを推奨している。

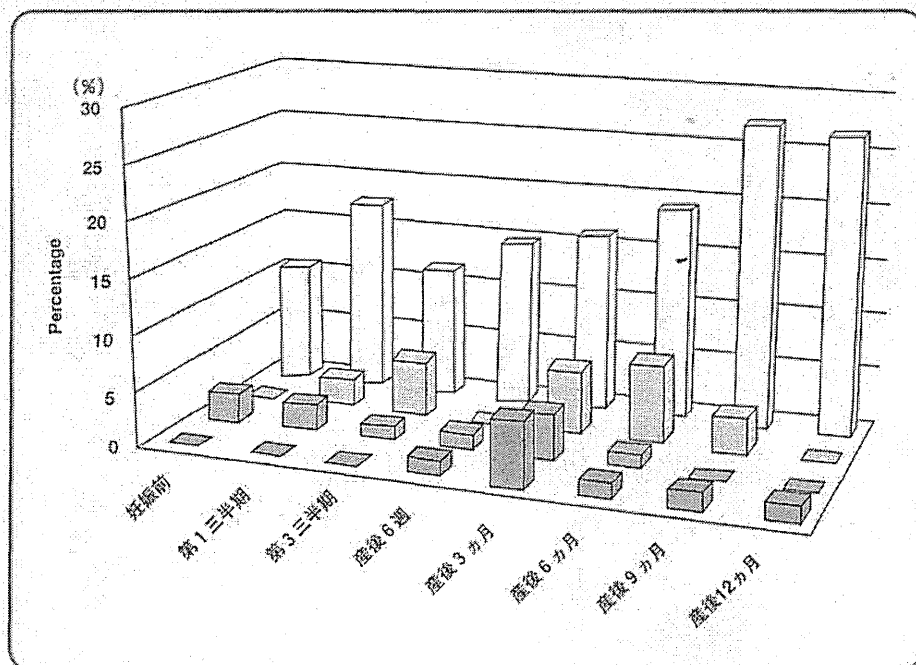


図1. 1型糖尿病合併妊婦の妊娠前, 妊娠中, 産後の甲状腺機能異常の頻度

■: Overt Hyperthyroidism, ▒: Subclinical hyperthyroidism, □: Overt Hypothyroidism, ◻: Subclinical hypothyroidism

(文献 10 より引用)

Ⅲ. 甲状腺機能異常が妊娠中の耐糖能に与える影響

1 甲状腺中毒症と耐糖能異常

甲状腺ホルモンは、腸管からの糖吸収亢進と肝臓での糖新生亢進、また肝臓、末梢組織におけるインスリン抵抗性など引き起こすことにより糖代謝に影響を与えられ、甲状腺ホルモンの過剰は一般的に耐糖能異常の原因となる。妊娠中の甲状腺ホルモン過剰も妊娠糖尿病発症に関与している可能性があるが、妊娠中の甲状腺機能亢進症で妊娠糖尿病が増加するかどうかを検討された報告はほとんどない。日本のある施設からの報告で、妊娠糖尿病40例中3例(7.5%)に甲状腺機能亢進症を合併したことを示されたが⁴⁾、これは前記を裏付ける所見と考えられる。また、妊娠10週をピークに胎盤での絨毛性ゴナドトロピン産生による妊娠性一過性甲状腺機能亢進症を呈する例が、妊婦全体で数パーセント存在する。その時期の糖尿病合併妊婦は、悪阻も関連して、血糖コントロールが不安定

にある可能性がある。

1) 糖代謝への影響

甲状腺中毒症による耐糖能異常の原因として、消化管でのブドウ糖吸収促進による血糖上昇作用が古くからいわれている¹³⁾。しかし、経静脈ブドウ糖負荷試験でも、経口ブドウ糖負荷試験と同様に、インスリン分泌の亢進と耐糖能異常が認められることから¹⁴⁾、消化管からのブドウ糖吸収の亢進のみでは説明できない。

次のメカニズムとして、甲状腺ホルモン過剰による内因性の糖産生亢進が考えられる。甲状腺ホルモンは肝細胞のGLUT2、すなわち肝臓での主な糖輸送因子の細胞膜内濃度を増加させる^{15) 16)}。その結果、肝臓の血糖放出が増加し、糖代謝異常の原因になる。さらに、甲状腺中毒症時にみられる脂肪分解増加は、遊離脂肪酸(FFA)増加につながり、それは肝臓の糖新生を刺激する¹⁷⁾。甲状腺ホルモン過剰によって引き起こされたカテコラミン刺激による脂肪分解が、FFA放出増加の理由の一部として考えられる。さらに、甲状腺ホルモン過剰時には、非酸化的糖処理能は増強

し、その結果乳酸過剰産生となる。それは Cori cycle に入っ てさらに肝臓の糖新生を亢進させる。また、甲状腺ホルモ ン過剰の際には、成長ホルモン、グルカゴン、カテコラミ ンは増加し、間接的に耐糖能異常に影響する^{18)・20)}。

これらいくつもの複合のメカニズムによって甲状腺ホル モン過剰は耐糖能異常を引き起こす。

2) ケトン体産生亢進

甲状腺中毒症患者では甲状腺機能正常者に比較し、有意 に血中ケトン体が増加する²¹⁾。糖尿病患者においては、甲 状腺ホルモン過剰はさらに糖尿病ケトアシドーシスの誘因 となる^{22)・23)}。甲状腺ホルモンによる直接的な脂肪分解の機 序は、脂肪酸合成系酵素の遺伝子発現に重要な転写因子で ある SREBP1-1c 遺伝子と LPL 活性を阻害する angiotensin- like protein 3 遺伝子の抑制が原因していると考えられてい る^{24)・25)}。また、甲状腺ホルモンは、 β アドレナリン系を介 して交感神経を亢進させるとともに過剰なグルカゴン分泌 を惹起させ、脂肪分解を促進することによってケトン体産 生を亢進させる。インスリン作用不足の状況下では、過剰 な甲状腺ホルモンによってさらにケトン体産生が促され、 甲状腺機能亢進時には、著明な高血糖を呈さずともケトア シドーシスを起こしやすいと考えられている。

バセドウ病と糖尿病性ケトアシドーシスを同時に発症し た症例報告がいくつか散見される。甲状腺クリーゼや重篤 な合併症、劇症1型糖尿病を除いた症例についての検討で は、平均血糖値は 358mg/dL であり、甲状腺ホルモン過剰 時には、著明な高血糖を呈さずとも糖尿病性ケトアシドー シスを容易に発症する可能性が高く、妊娠中においても注 意が必要となる²⁶⁾。

2 甲状腺機能低下症が糖代謝へ与える影響

甲状腺機能低下は肝臓の糖産生率低下の原因となり²⁷⁾、 糖尿病患者での甲状腺機能低下症合併はインスリン必要量 の減少の原因となりうる。また、甲状腺機能低下症の際に みられる繰り返す低血糖エピソードは、甲状腺ホルモンの 補充療法によってその血糖変動を改善させることができる²⁸⁾。

3 顕性および潜在性甲状腺機能低下症とインスリン抵抗性

顕性および潜在性の甲状腺機能低下症時には、インスリ ン感受性が低下することが近年報告されている。このメカ ニズムとして、*in vivo* と *in vitro* の研究において、甲状腺

機能低下症は末梢組織におけるインスリン刺激による糖 利用低下の原因となることが示された^{29)・31)}。このことは、 最近のメタボリック症候群が健常者に比して潜在的、顕 性甲状腺機能低下症患者で頻度が多い報告の説明となりう る。2012年に、Tudelaらは³²⁾、24,883名の妊婦において、 FT₄は正常値でTSHのみ増加している潜在性甲状腺機能低 下症を妊娠前半に呈した妊婦の妊娠糖尿病合併率は6.3% であることを報告した。この値は、FT₄もTSHも正常で ある甲状腺機能正常妊婦の妊娠糖尿病合併率の4.2%に比 較し、有意に高率であった。母体年齢、体重、人種、分娩 歴などで調整後は、潜在性甲状腺機能低下の妊娠糖尿病発 症リスクは減少し有意差は消失したが、妊娠前半の妊婦の TSH値と妊娠糖尿病発症率は正の相関を示した。これは、 妊娠中の潜在性甲状腺機能低下症が、インスリン抵抗性を 介して妊娠糖尿病発症リスクを上げている可能性を示して いる。

IV. 産後の甲状腺機能異常症について

一般的に、潜在的に存在する自己免疫性甲状腺炎が出産 後増悪し、産後甲状腺機能異常が発生するといわれている。 そのほとんどは、抗甲状腺自己抗体のみが陽性で臨床症状、 所見がない潜在性自己免疫性甲状腺炎が出産後増悪して発 生するもので、図2に示す5つのタイプに分類される³³⁾。最 も典型的な臨床経過をとり、しばしば経験されるものは図 2のⅢ型で、一過性破壊甲状腺中毒症から一過性甲状腺機 能低下症へ移行するものである。出産後に発生した無痛性 甲状腺炎であることから、出産後甲状腺炎といわれる。出 産後発症するバセドウ病も含めて全体を出産後甲状腺機能 異常症といわれる。本症は一般女性の出産後に5~10% の頻度で出現し³⁴⁾、妊娠初期に甲状腺自己抗体陽性であつ た女性の約6割が産後甲状腺機能異常症を発症するといわ れている³⁵⁾。

1型糖尿病患者は、前述のように自己免疫性甲状腺疾患 を合併しやすいことから、産後甲状腺機能異常症の合併頻 度も一般女性に比較して高い。産後甲状腺炎の一般発生頻 度が3.3~8.8%に対し、1型糖尿病では10.5~25%と報 告され、一般女性に比較して約3~4倍の発症リスクと考 えられる³⁶⁾。82名の1型糖尿病女性における妊娠前、妊

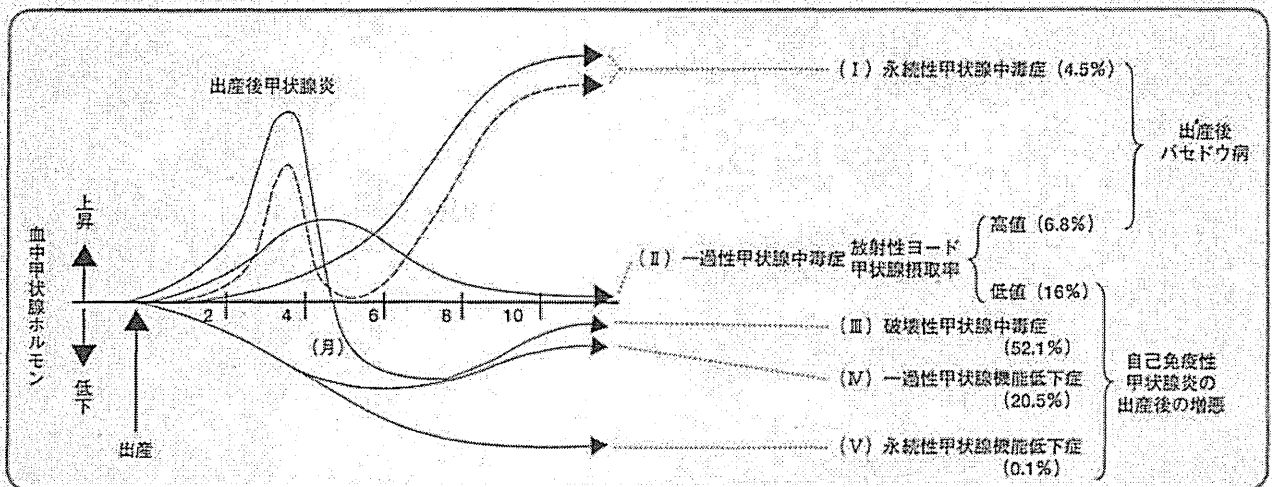


図2. 出産後甲状腺機能異常症の5病型

(文献 33 より引用)

産中、産後の甲状腺機能異常の頻度を検討した報告結果によると¹⁰⁾、明らかな産後甲状腺機能異常症は15.9%にみられ、産後甲状腺機能異常症発症者の妊娠初期の抗TPO抗体陽性率は46.2%で、非発症者の15.9%より高値であった。また、妊娠初期のTSH値も中央値で産後甲状腺機能異常発症者の2.2 $\mu\text{U/mL}$ と非発症者の1.1 $\mu\text{U/mL}$ に比較して高値を示した。このように、1型糖尿病患者では、特に抗体陽性者および妊娠初期TSH増加のある例には産後も甲状腺機能異常に留意する必要がある。

おわりに

妊娠初期や産後の甲状腺機能異常は一般健康女性においてもしばしば経験される。とりわけ1型糖尿病患者の場合は自己免疫性甲状腺疾患の合併率が高いことから、妊娠前、妊娠中、産後を通じて甲状腺機能異常への留意が必要である。甲状腺機能異常、特に甲状腺中毒症は妊娠結果に影響するのみならず、妊娠中の耐糖能の悪化やケトアシドーシスの誘因となることから、糖代謝合併妊娠の管理の際には、甲状腺機能の正常化に努めることが重要であろう。

◎文献

1. Krassas GE, Poppe K, Glinooer D : Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 31 : 702-755, 2010
2. Kasagi K, Takahashi N, Inoue G, et al : Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. *Thyroid* 19 : 937-944, 2009
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al : Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 489-499, 2002
4. Orito Y, Oku H, Kubota S, et al : Thyroid function in early pregnancy in Japanese healthy women: relation to urinary iodine excretion, emesis, and fetal and child development. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 1683-1688, 2009
5. 内野美和子, 佐中真由実, 柳沢慶香, 他 : 糖代謝異常合併妊娠における自己免疫性甲状腺疾患合併症例の検討. *糖尿病と妊娠* 2 : 80-85, 2002
6. 大崎芳典, 川井絃一, 本橋しのぶ, 他 : 日本人における1型糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患 合併頻度とその発症様式. *糖尿病* 52 : 887-893, 2009
7. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, et al : Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes care* 26 : 1181-1185, 2003
8. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, et al : Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes care* 25 : 1346-1350, 2002
9. 矢野まゆみ, 横山直方, 阿比留教生, 他 : IDDMにおけるサイログロブリン抗体及び抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体の意義. *日本内分泌学会雑誌* 70 : 195, 1994
10. Gallas PR, Stolk RF, Bakker K, et al : Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *Eur J Endocrinol* 147 : 443-451, 2002
11. ACOG, "Routine Thyroid Screening Not Recommended for Pregnant Women", (2007)
12. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al : Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine

- Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (8 Suppl) : S1-47, 2007
13. Ahren B : Hyperthyroidism and glucose intolerance. *Acta Med Scand* 220 : 5-14, 1986
 14. Doar JW, Stamp TC, Wyan V, et al : Effects of oral and intravenous glucose loading in thyrotoxicosis. Studies of plasma glucose, free fatty acid, plasma insulin and blood pyruvate levels. *Diabetes* 18 : 633-639, 1969
 15. Kemp HF, Hundal HS, Taylor PM : Glucose transport correlates with GLUT2 abundance in rat liver during altered thyroid status. *Mol Cell Endocrinol* 128 : 97-102, 1997
 16. Mokuno T, Uchimura K, Hayashi R, et al : Glucose transporter 2 concentrations in hyper- and hypothyroid rat livers. *J Endocrinol* 160 : 285-289, 1999
 17. Vaughan M : An in vitro effect of triiodothyronine on rat adipose tissue. *J Clin Invest* 46 : 1482-1491, 1967
 18. Milki N, Ono M, Hizuka N, et al : Thyroid hormone modulation of the hypothalamic growth hormone (GH)-releasing factor-pituitary GH axis in the rat. *J Clin Invest* 90 : 113-120, 1992
 19. Tosi F, Moghetti P, Castello R, et al : Early changes in plasma glucagon and growth hormone response to oral glucose in experimental hyperthyroidism. *Metabolism* 45 : 1029-1033, 1996
 20. Sestoft L, Christensen NJ, Saltin B : Responses of glucose and glucoregulatory hormones to exercise in thyrotoxic and myxoedematous patients before and after 3 months of treatment. *Clin Sci (Lond)* 81 : 91-99, 1991
 21. 国広 潔, 野口志郎, 村上信夫, 他 : 甲状腺機能亢進症患者における血中ケトン体の検討. *日本内分泌学会雑誌* 64 : 531-538, 1988
 22. Solá E, Morillas C, Garzón S, et al : Association between diabetic ketoacidosis and thyrotoxicosis. *Acta Diabetol* 39 : 235-237, 2002
 23. Bhattacharyya A, Wiles PG : Diabetic ketoacidosis precipitated by thyrotoxicosis. *Postgrad Med J* 75 : 291-292, 1999
 24. Hashimoto K, Yamada M, Matsumoto S, et al : Mouse sterol response element binding protein-1c gene expression is negatively regulated by thyroid hormone. *Endocrinology* 147 : 4292-4302, 2006
 25. Fugier C, Tousaint JJ, Prieur X, et al : The lipoprotein lipase inhibitor ANGPTL3 is negatively regulated by thyroid hormone. *J Biol Chem* 281 : 11553-11559, 2006
 26. 光井 経理, 山本 恒彦, 安田 哲行, 他 : 著明な高血糖を呈さず甲状腺中毒症を契機に糖尿病ケトアシドーシスを発症した1A型糖尿病の2症例. *糖尿病* 54 : 916-921, 2011
 27. Okajima F, Ui M : Metabolism of glucose in hyper- and hypothyroid rats in vivo. Glucose-turnover values and futile-cycle activities obtained with ¹⁴C- and ³H-labelled glucose. *Biochem J* 182 : 565-575, 1979
 28. Leong KS, Wallymahmed M, Wilding J, et al : Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J* 75 : 467-470, 1999
 29. Dimitriadis G, Mitrou I, Lambadiari V, et al : Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 91 : 4930-4937, 2006
 30. Cettour-Rose P, Theander-Carrillo C, Asensio C, et al : Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia* 48 : 624-633, 2005
 31. Rochon C, Tauveron I, Dejax C, et al : Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci (Lond)* 104 : 7-15, 2003
 32. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, et al : Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 119 : 983-988, 2012
 33. 網野 信行 : 産後の甲状腺機能異常症. *日本甲状腺学会雑誌* 1 : 39-42, 2010
 34. Amino N, Tada H, Hidaka Y, et al : Postpartum autoimmune thyroid syndrome. *Endocr J* 47 : 645-655, 2000
 35. Hidaka Y, Tamaki H, Iwatani Y, et al : Prediction of post-partum Graves' thyrotoxicosis by measurement of thyroid stimulating antibody in early pregnancy. *Clin Endocrinol* 41 : 15-20, 1994
 36. Stagnaro-Green A : Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 97 : 334-342, 2012



筆者プロフィール
●
荒田 尚子

1986年 広島大学医学部卒業
慶應義塾大学医学部助手(内科学・腎臓内分泌代謝科), 横浜市立市民病院内科, 米国マウントサイナイ医科大学内科内分泌糖尿病骨疾患科留学, 国立成育医療センター総合診療部を経て2010年から国立成育医療研究センター母性医療診療部代謝・内分泌内科医長

原 著

塩酸リトドリンの点滴投与が妊娠中の血糖に及ぼす影響についての検討

(平成23年12月28日受付)

(平成24年4月23日受理)

国立成育医療研究センター周産期センター産科¹⁾, 同 母性医療診療部²⁾, 同 薬剤部³⁾

小川 浩平¹⁾ 池谷 美樹¹⁾ 八代 智子³⁾ 三井 真理¹⁾
 小澤 伸晃¹⁾ 渡邊 典芳¹⁾ 塚原 優己¹⁾ 久保 隆彦¹⁾
 村島 温子²⁾ 荒田 尚子²⁾ 左合 治彦¹⁾

Key words

ritodrine hydrochloride
 blood sugar-level
 Gestational Diabetes Mellitus
 Insulin Secrete

概要 本邦で切迫早産に頻用される塩酸リトドリンは薬理作用として高血糖を起こしうるが、糖負荷試験に与える影響に関する報告は少ない。今回我々は、当センター入院中に糖負荷試験を受けた妊婦167人を塩酸リトドリン投与群98人と非投与群69人に分けて耐糖能スクリーニング検査を実施し、塩酸リトドリンが耐糖能に及ぼす影響について検討した。塩酸リトドリン投与群でGDMと診断された割合は15/98 (15.3%)であり、非投与群では4/69 (5.8%)であった。GDMと診断されなかった群において、塩酸リトドリン投与群は非投与群よりインスリン感受性が有意に低かった。塩酸リトドリン投与中の妊婦はGDMと診断される割合が多く、その影響はインスリン感受性低下にあると考えられた。今後は塩酸リトドリン投与中にGDMと診断された症例の周産期予後についての検討が必要である。

目的

塩酸リトドリンは耐糖能異常を有する妊婦への投与は慎重投与、重篤な糖尿病患者への投与は禁忌とされており、耐糖能に影響し高血糖をきたすと報告されている¹⁾。一方、正常妊婦に対する塩酸リトドリンの糖代謝に関する報告は少なく、特に現在妊娠糖尿病(以下GDM)に対するスクリーニング検査としてガイドライン²⁾でも推奨されている糖負荷試験に対する反応性への影響やインスリン分泌への影響に関して言及した報告はないのが現状である。そこで、今回塩酸リトドリン点滴投与中の妊婦と塩酸リトドリンを投与していない妊婦に対する50gグルコースチャレンジテスト(GCT)、75g糖負荷試験(75gOGTT)の結果および血中インスリン濃度を比較することによって塩酸リトドリンが耐糖能にどのように影響しているかを検討した。

方法

2008年4月から2011年5月の期間に当センターに入

院し妊娠24-28週でGDMスクリーニング検査を受けた妊婦167人を対象とし、塩酸リトドリン点滴投与群(98人)と塩酸リトドリン非投与群(69人)に分けて、GDMスクリーニング検査であるGCTの陽性率、GDMと診断される割合、OGTT時の血中インスリン濃度に関して比較検討した。ただし、硫酸マグネシウム投与中の症例およびGCTを省略してOGTTを施行した症例、新基準でovert DMと診断される症例については除外した。GDMスクリーニング検査のプロトコールとしては、妊娠24-28週でGCTを行い、140mg/dl以上を陽性として陽性者には75gOGTTを施行、その際血糖値と同時に血中insulin値の測定も行った。判定は2010年に変更された新基準³⁾に基づいて行い、一点以上陽性でGDMとした。平井らの報告⁴⁾では血糖値の日内変動は塩酸リトドリン点滴投与から5日間は血糖が上昇するため、塩酸リトドリン投与群では開始後5日目以降にGCTを施行した。また、血中insulin値から算出されるinsulin分泌の指標であるIGI (Insulinogenic

表1 塩酸リトドリン投与群と非投与群の臨床的背景

	リトドリン点滴投与群 (n=98)	リトドリン非点滴投与群 (n=69)	p
年齢 (歳)	33.4 ± 4.3	33.6 ± 5.4	0.88 §
初産婦 (%)	54.08%	62.31%	0.31#
単胎 (%)	79.59%	85.51%	0.29#
糖尿病の家族歴あり (%)	12.24%	11.59%	0.85#
妊娠前BMI*	20.65 ± 2.79	20.40 ± 2.52	0.57 §
GCT**までの体重増加 (kg)	5.29 ± 0.75	5.27 ± 0.41	0.97 §
GCT施行週数 (週)	25.0 ± 0.6	25.1 ± 0.5	0.85 §
OGTT***施行週数 (週)	25.6 ± 1.1	25.7 ± 0.9	0.87 §

* Body mass index

** グルコースチャレンジテスト

*** 75g糖負荷試験

§ student t-test

X²乗検定

表2 塩酸リトドリン投与群におけるGCT, OGTT時の塩酸リトドリンの投与量, 累積投与日数

	GDM群 (n=19)	非GDM群 (n=148)	p
GCT時の塩酸リトドリン投与量 (μg/min)	73.3 ± 26.2	68.9 ± 28.8	0.70
GCTまでの塩酸リトドリン投与日数 (日)	22.9 ± 15.4	26.4 ± 20.7	0.35
OGTT時の塩酸リトドリン投与量 (μg/min)	73.0 ± 25.9	69.1 ± 29.0	0.65
OGTTまでの塩酸リトドリン投与日数 (日)	25.6 ± 15.7	28.1 ± 20.9	0.39

Mean ± SD

Index : 75gブドウ糖負荷試験時の30分時のインスリン濃度-負荷前のインスリン濃度/30分時のブドウ糖濃度-負荷前のブドウ糖濃度, insulin感受性の指標であるMatsuda index⁵⁾ (75gブドウ糖負荷試験時の血中ブドウ糖濃度 (mg/dl) と血中インスリン濃度 (μU/ml) の基礎値の積と反応のAUC (area under the curve) の平均値との積の幾何学平均を分母に10,000を分子にして除したものを)を塩酸リトドリン投与群と非投与群及びGDM, 非GDMに分類し, 比較検討した。

なお統計学的検討は, Continuous variablesである年齢, BMI, 塩酸リトドリン投与量, 投与日数に関してはstudent t検定を用い, Categorical Variablesである初産, 糖尿病の家族歴, GCTの陽性率, GDMと診断される割合に関してはX²乗検定を用いて, p < 0.05をもって有意差ありとした。

結果

塩酸リトドリン投与群と非投与群の臨床的背景を表1に示す。年齢, GCT・OGTT施行週数, 妊娠前BMI, GCTを行うまでの体重増加等は両群間の臨床的背景には大きな差を認めなかった。また, 塩酸リトドリン投与群は全例切迫早産であったが, 非投与群の入院理由は胎児形態異常の精査入院, 妊娠高血圧症候群, 抗リン脂質抗体症候群管理目的の入院などであった。また, 塩酸リトドリン投与群のうちGDMと診断された群と

GDMと診断されなかった群でGCT, OGTT時の投与量と投与開始から検査までの日数を比較した結果を表2に示す。いずれも有意差を認めず, 塩酸リトドリン投与群でのGDM発症に投与期間や投与量は関連しないことが示唆された。

図1に示したように, GCT陽性率は塩酸リトドリン投与群で98例中27例 (27.6%), 非投与群で69例中20例 (29.0%) と両群間に有意差を認めなかった (p = 0.83) が, GDMと診断された症例の割合は塩酸リトドリン投与群で98例中15例 (15.3%), 非投与群で98例中4例 (5.8%) と塩酸リトドリン投与群ではGDMと診断される症例が有意に多かった (p = 0.026)。また, GCT陽性者のうち最終的にGDMと診断された症例の割合 (GCTの陽性的中率) は塩酸リトドリン投与群において55.6%, 非投与群では20%と有意に塩酸リトドリン投与群で高くなっていた (p = 0.011)。

OGTTを施行した47例の血糖値を図2, IGI, Matsuda indexの結果を図3に示した。血糖値はGDMと診断された群, GDMと診断されなかった群でそれぞれ塩酸リトドリン投与群と非投与群の間に差はなかった。IGIは4群間で差を認めず, Matsuda indexに関してはGDMと診断された群ではp = 0.52と差を認めなかったがGDMと診断されなかった群においてリトドリン投与群で有意に低下していた (p = 0.043)。

図1 塩酸リトドリン投与群と非投与群におけるGCT陽性率、GDMと診断される割合の比較

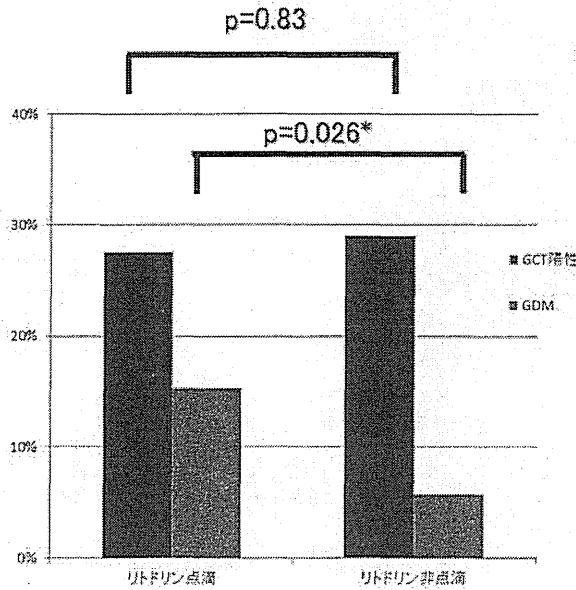
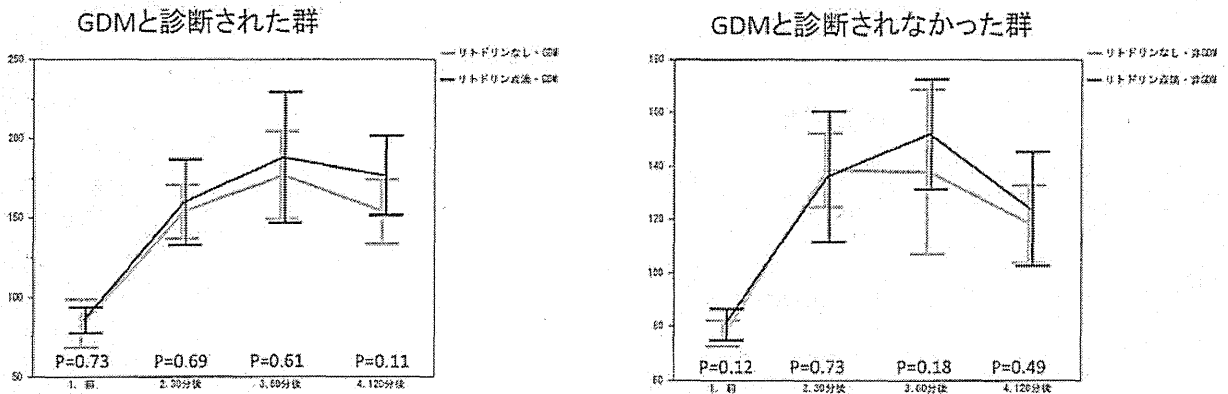


図2 塩酸リトドリン投与による血中グルコース値の比較



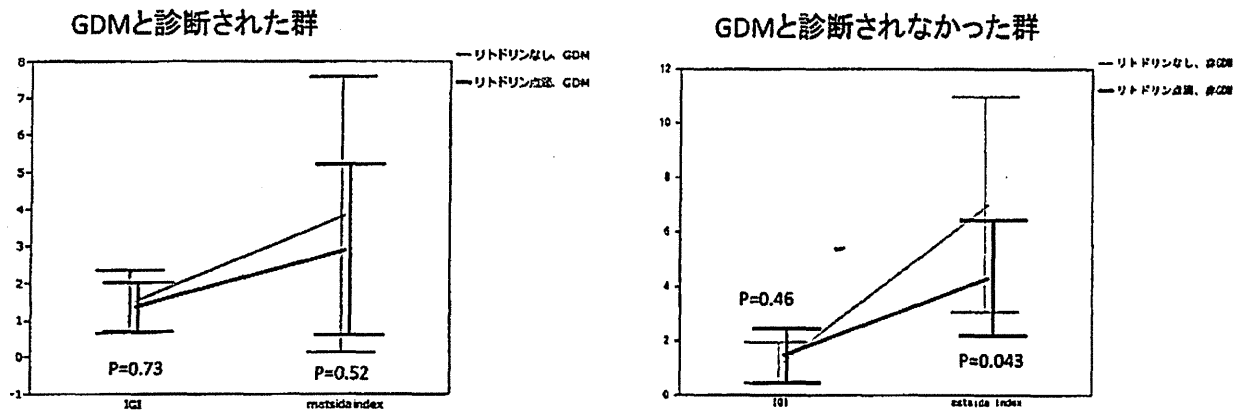
考察

入院中妊婦167人を塩酸リトドリン投与群98人と非投与群69人に分けて検討した結果、塩酸リトドリン点滴群においては非投与群と比べGCTの陽性率はほぼ同じであったがGDMと診断される症例の割合は有意に多くなっていた。また、GDMと診断されなかった群において塩酸リトドリン投与群ではインスリン感受性が有意に低下していた。塩酸リトドリン点滴はGDMと診断されるハイリスク因子の一つであり、その機序としては従来報告されている肝臓内での糖の放出促進を中心としたインスリン感受性の低下の影響などが考えられる。

塩酸リトドリンはβ2刺激作用により血糖を上昇させると報告されており、塩酸リトドリン開始後2日目までの随時血糖を測定したところ21日目まで血糖上昇

作用が持続したとする報告⁴⁾や24-96時間で随時血糖は正常化するという報告⁶⁾、血糖の日内変動を調べたところ5日目までは血糖上昇作用が見られ、それ以降は正常化したとする報告⁷⁾などがある。しかし、過去の報告は随時血糖の検討や日内変動の検討であり、現在GDMの診断基準で用いられている75gOGTTやそのスクリーニング検査である50gGCTに対して塩酸リトドリンの投与がどの程度影響するかについての報告はない。今回の検討では塩酸リトドリン点滴投与群と非投与群の二群間での比較で、GCTの陽性率は同等であったがGDMと診断される症例の割合は塩酸リトドリン点滴投与群のほうが有意に多かった。この結果の解釈としては、以下の二通りが考えられる。一つは塩酸リトドリンの投与によりGDMの発症が増加し、それに伴い巨大児や新生児低血糖などの周産期的有害事

図3 塩酸リトドリン投与による IGI, Matsuda index の比較



*注

IGI: Insulinogenic Index

75gブドウ糖負荷試験時の30分時のインスリン濃度-負荷前のインスリン濃度/30分時のブドウ糖濃度-負荷前のブドウ糖濃度

Matsuda Index

75gブドウ糖負荷試験時の血中ブドウ糖濃度(mg/dl)と血中インスリン濃度(μ U/ml)の基礎値の積と反応のAUC(area under the curve)の平均値との積の幾何学平均を分母に10,000を分子にして除したもの

象が増加するというもの。もう一つは見かけ上GDMと診断される症例の割合は増加するが周産期予後としては正常耐糖能の群と同等で、塩酸リトドリン点滴によりGDMの偽陽性となる群が増加するという解釈である。2008年に発表されたHAPO study⁸⁾の研究結果に基づいてinternational Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)が作成した新GDM診断基準⁹⁾は母児の周産期予後の観点から決定されている。このことを鑑みると、塩酸リトドリン点滴中にGDMと診断された症例が従来のGDMと同様に周産期予後を悪化させているのかどうか、さらには長期的な母児の予後に関連しているのかどうかという点に関しては今後検討することが必要であると考えられる。

塩酸リトドリンの血糖上昇機序は肝臓内での β 2刺激作用により糖原分解と糖新生が起こり、肝臓からの糖の放出が促進されるためとされている^{10) 11)}。今回は75gOGTT採血時に同時に血中インスリン値も測定してIGI, Matsuda indexを計算し、塩酸リトドリン点滴投与中の耐糖能異常とインスリン分泌低下や、インスリン感受性低下の関連を検討した。GDMと診断された群、GDMと診断されなかった群についてそれぞれ塩酸リトドリン投与群、非投与群の各パラメーターを比較したところ、IGIでは4群間でほとんど差を認めなかったのに対してMatsuda indexはGDMと診断されなかった2群間において塩酸リトドリン投与群の方が

有意に低くなっていた。また、GDMと診断された群においては、特に塩酸リトドリン非投与群において症例数が少なく(N=4)統計的有意差を検出できなかった。Matsuda indexは全身のインスリン感受性の指標であり、塩酸リトドリンによる持続的な肝臓内での糖放出促進がインスリン感受性低下に影響している可能性が示唆された。

本邦で頻用されている塩酸リトドリンの点滴投与はインスリン感受性の低下によるGDMと診断される症例を有意に増加させる可能性がある。しかし、臨床的に周産期予後を悪化させるかどうかは明らかではなく、今後は塩酸リトドリン点滴投与中にGDMと診断された症例の周産期予後、さらには母児の長期的予後について検討する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Besinger RE, Niebyl JR: Tocolytic agents for the treatment of preterm labor. Niebyl JR, ed. Drug Use in pregnancy. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988: 132-143
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: CQ005 妊娠中の耐糖能の検査は? 産科診療ガイドライン産科編 2011. 日本産科婦人科学会, p16-20, 2011
- 3) 妊娠糖尿病診断基準変更に関する委員会報告. 糖尿病と妊娠, 2010; 10 (1): 21
- 4) 藤本征一郎, 赤羽増夫, 田中俊誠, 花谷馨, 切迫早産における塩酸リトドリンと連続投与時の母体血中濃度維持と母児に対する影響について. 産婦誌 1989; 41: 321-327
- 5) Matsuda M. Insulin sensitivity indices obtained from

- oral glucose tolerance testing : comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1462-70
- 6) Hill WC, Katz M, Kitzmiller JL, Gill PJ. Continuous long-term interventions β -sympathimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 152 : 271-275
- 7) 平井雅直, 安日一郎. 塩酸リトドリン点滴治療が妊婦の血糖値の日内変動に及ぼす検討. *日産婦誌* 1996 ; 48 : 488-494
- 8) HAPO Study Cooperative Research Group : Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1991-2002
- 9) IADPSG consensus panel : International association of diabetes and pregnancy study groups (IADPSG) recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care* 2010 ; 33 : 676-682
- 10) Rall TW. Role of adenosine 3', 5'-monophosphate (cyclic AMP) in actions of catecholamines. *Pharmacol Rev* 1972 ; 24 : 399-406
- 11) Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines and sympathomimetic drugs. In : Goodman CS, Gilman A, eds. *The Pharmacological basis of therapeutics*. New York : Macmillan, 1990 : 187-220

Effect of ritodrine hydrochloride on a blood-sugar level of pregnant women

Kohei Ogawa, Miki Ikeya, Tomoko Yatsushiro, Mari Mitsui, Nobuaki Ozawa, Noriyosi Watanabe, Yuuki Tsukahara, Takahiko Kubo, Atsuko Murashima, Naoko Arata, Haruhiko Sago

Division of Obstetrics Department of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, National Center for Child Health and Development

Introduction

In threatened premature delivery, ritodrine hydrochloride is commonly prescribed intravenously in Japan. Ritodrine hydrochloride has a medicinal action of hyperglycemia, but there is no knowledge how blood sugar level after 50g glucose challenge test (50gGCT) and 75g oral glucose tolerance test (75gOGTT) is affected.

Aim

The aim of this study was to investigate how the blood sugar level was affected by ritodrine hydrochloride.

Material and method

Serum sample were taken from 167 cases of hospitalized pregnant women. We compared blood sugar level, concentration of insulin at 50gGCT and 75gOGTT between ritodrine hydrochloride prescribed 98 women and not prescribed 69 women.

Result

No significant difference in two groups was found in age, parity, BMI at prepregnancy, gestational weeks of GCT, gestational weeks of OGTT, family history of diabetes. Outcome data were available for 167 women, and there was significant difference between the ritodrine prescribed group and not prescribed group, in the rate of GDM (15.3% vs 5.8% $p=0.026$), and no significant difference in the GCT positive rate (27.6% vs 29.0% $p=0.83$). There was trend that ritodrine hydrochloride prescribed group was higher insulin resistance.

Conclusions

We found that the rate of GDM is higher in ritodrine hydrochloride prescribed women, and that might be owing to increased insulin resistance. Our data suggest that further studies are necessary for a perinatal outcome of the women diagnosed GDM who prescribed ritodrine hydrochloride intravenously.

シンポジウム2: 母体栄養・子宮内環境とエビジェネティクス

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謝・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パーセンタイル未満の児をSGA児、出生時身長および出生時体重が90パーセンタイル以上の児を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%)	812 (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)	20.8 ± 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)	662 (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

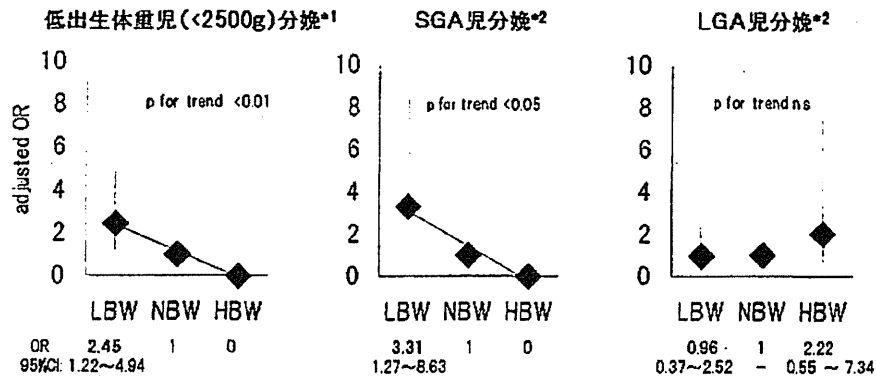
平均±SD, n (%). * p<0.05 vs.正出生体重群, # p<0.05 vs.低出生体重群

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

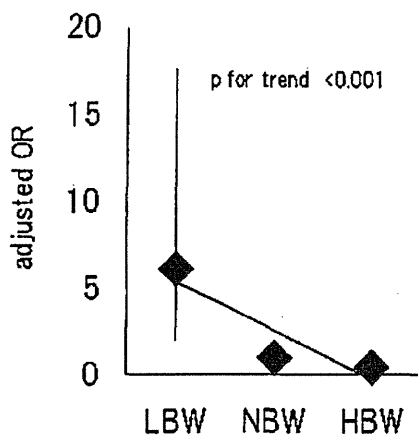


LBW 母体低出生体重、NBW 母体正出生体重、HBW 母体高出生体重

*¹ 年齢、妊娠前 BMI、妊娠中体重増加量、初経産、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

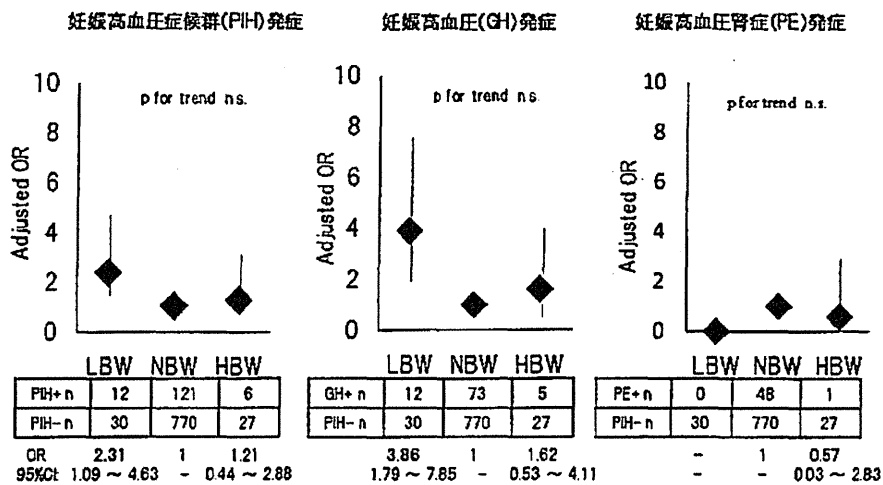
図2 母体正常出生体重を基準とした母体低出生体重と母体高出生体重の妊娠中耐糖能異常発症に対する調整オッズ比

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)。

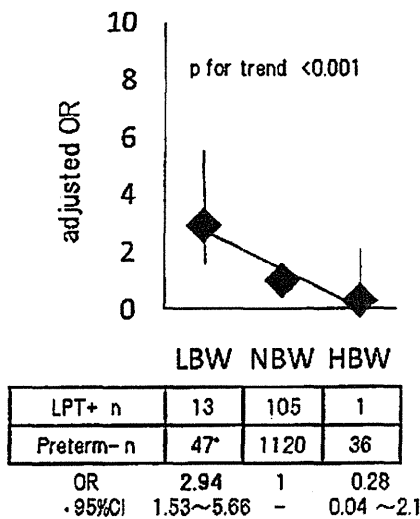
4. 母体出生体重と早産との関連について

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診療票で母体の出生体重の情報得られた非早産例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、初経産、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)



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、妊娠前 BMI、初経産、GDM 発症で補正

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



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、初経産、妊娠高血圧症候群発症、妊娠糖尿病発症で補正

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	0	~	0
妊娠前BMI	~	~	0
妊娠時耐糖能異常(妊娠糖尿病と1点異常)発症	0調整オッズ比 6.1	1	0
妊娠高血圧症候群発症	0調整オッズ比 2.3	1	~
妊娠高血圧	0調整オッズ比 3.9	1	~
妊娠高血圧腎症	~	1	~
早産(34~36週)	0調整オッズ比 2.9	1	0
低出生体重児出産	0調整オッズ比 2.5	1	0
SGA児出産	0調整オッズ比 3.3	1	0
LGA児出産	~	1	~(0?)

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) 齊木宏明, 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. *Act 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) Evagellidou 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