

胎児発育不全と児の将来の糖尿病 およびメタボリック症候群

低出生体重児の将来の耐糖能異常との関連に関する最初の記載は、Hales らの報告⁶⁾に遡る。Barker 仮説の発端となった論文¹⁾、すなわち低出生体重で生まれた児の成人期の高血圧との関連を発見した研究と同じ英国のサウサンプトン・コホートを対象とした研究で明らかとなった。この発見はさらに低出生体重児とメタボリック症候群との関連へと発展する。そこで展開されたのはいわゆる“thrifty phenotype”仮説である。栄養不全という胎内環境が、胎児の糖代謝への適応を変化させ、インスリン分泌能の抑制とインスリン抵抗性の発現を誘導し、胎児の栄養不全環境下での生存能力を向上させる。そのような適応を獲得した胎児は、低出生体重で生まれたのち、胎児環境に比べて過剰な栄養によって耐糖能異常を発症するという⁷⁾。Barker 仮説は、その始まりからインスリン抵抗性に関連した耐糖能異常、すなわち2型糖尿病発症とのかかわりを根幹としている。低出生体重児と成人期の糖尿病あるいはメタボリック症候群発症との関連については、多くのエビデンスが報告されている⁸⁾⁹⁾。

母体の耐糖能異常と児の将来の 糖尿病およびメタボリック症候群

Barker 仮説から DOHaD への概念の展開は、糖尿病発症の胎児起源説というテーマに新たな視点を提供している。それは、胎内栄養不全を基本病態とする Barker 仮説の対極的視点からのアプローチ、過剰栄養という胎内環境と児の将来の健康障害との関連である。すなわち、胎内過剰栄養の発現型である巨大児(あるいは「肥満胎児」)で出生した児の将来の糖尿病発症リスクとの関連に関する検討である。胎内の過剰栄養による巨大児発症は、母体が耐糖能異常妊娠

(妊娠前糖尿病および妊娠糖尿病〔gestational diabetes mellitus : GDM〕)の場合の糖尿病性胎児病(diabetic fetopathy)の病態そのものである。したがって、巨大児における「糖尿病と DOHaD」というテーマは、「糖尿病の世代間連鎖」とも言い替えることができる。世界的な肥満人口の増大は2型糖尿病有病率の激増と表裏一体の関係であり、この「糖尿病の世代間連鎖」は世界的に極めて重要な健康政策テーマとなっている。

糖尿病母体における胎児の 過剰発育 : Pedersen 仮説

胎児発育の基本的なエネルギーは母体からグルコースとして供給される。母体から胎児へのグルコース供給は母体-胎児間の濃度勾配に依存しているため、母体の高血糖はそのまま胎児へのグルコース供給を増加させる。妊娠中期以降の生理的インスリン抵抗性の発現のため母体のグルコース利用率が低下し、母体は高血糖-高インスリン血症を呈する。このことが胎児へのグルコース供給を補償する生理的背景となる。妊娠前糖尿病や GDM といった母体の病的な高血糖下では、胎児へ恒常的に過剰なグルコースが供給される。妊娠16週頃には胎児膵β細胞機能が始まるため、母体からの過剰なグルコース供給に対応した膵β細胞の過形成とインスリンの過剰分泌によって胎児は恒常的な高血糖-高インスリン血症を呈する¹⁰⁾。インスリンおよびインスリン成長因子(IGF)は、過剰のグルコースを背景として胎児の発育促進因子として作用し、その結果、胎児の病的な過剰発育、すなわち巨大児発症の原因となる。いわゆる Pedersen 仮説¹¹⁾である。

Pedersen 仮説の見直し

巨大児は便宜的には出生体重4,000gあるい

は4,500 g以上の新生児と定義される。しかし、糖尿病母体から生まれた児(infant of diabetic mother: IDM)における巨大児の病態の特徴は、出生体重が何グラム以上という単純な概念ではない。Pedersen 仮説に基づけば、母体の恒常的な高血糖を基本病態として胎児のインスリン感受性臓器(筋肉、脂肪組織、肝臓など)は過剰発育となる一方、脳や骨格などのインスリン非感受性臓器は正常発育にとどまるという発育のアンバランスが特徴である。言い替えると筋肉や脂肪組織が肥満した胎児・新生児である。同じ4,000 gでも、あるいは出生体重だけからみると正常発育とされる3,000 gの新生児でも、その体脂肪率という視点からは病的な「肥満」新生児と正常な新生児に区別される可能性がある¹²⁾。

今日の肥満の世界的なパンデミックは妊婦においても例外ではなく、肥満妊婦の世界的な増加を背景にPedersen 仮説の見直しが始まっている¹²⁾。肥満妊婦が巨大児発症の危険因子であることは以前から知られているが、肥満妊婦はまた耐糖能異常妊娠の最大の危険因子でもある。最近の臨床研究では、母体の肥満は母体の高血糖とは独立した巨大児発症の危険因子であることが明らかとなっている¹³⁾¹⁴⁾。そこで、巨大児の発症病態は、単に母体の高血糖という一点からだけではなく、肥満に関連した脂質代謝異常を加えた新たな概念として展開されつつある¹²⁾。

ピマインディアンにおける巨大児研究

Barker 胎児起源説は、もともと胎児期の低栄養を起源とした仮説であるが、母体の糖尿病に起因するこうした胎児への過剰栄養もまた、胎内栄養環境の異常として次世代の健康障害に関連していることが以前から類推されている。その代表的な研究として高度肥満と2型糖尿病の遺伝的背景の強い米国のピマインディアンを対

象としたMcCanceらの報告¹⁵⁾が有名である。彼らはピマインディアンの出生体重と成人期(20歳代、30歳代)の2型糖尿病発症率との関連を検討した。Barker 仮説と同様に、出生体重が2,500 g未満の低出生体重児は、出生体重が2,500~4,500 gの児に比べて成人期の糖尿病発症率は有意に高かった一方、出生体重が4,500 gを超える巨大児における成人期の糖尿病発症率は低出生体重児と同様に高率で、出生体重を横軸に、成人期の糖尿病発症率を縦軸としたグラフではU字型の関連であることを報告した。糖尿病ではないが、Osmondら²⁾は成人期の冠動脈疾患による女性の死亡率が低出生体重(<2,500 g)と巨大児(>4,300 g)で出生した場合に高率で、同様にU字型関連を示すことを報告している。このように、低出生体重児のみならず、糖尿病母体から生まれた巨大児が、小児期や成人期の耐糖能異常、肥満、さらに糖尿病発症と関連している可能性が強く示唆されている^{16)~19)}。

GDM 母体から生まれた児の将来の糖尿病のリスク

最近のトピックスの1つは、糖尿病のみならずGDMあるいは肥満母体から出生した児の将来の糖尿病あるいはメタボリック症候群の発症リスクに関する研究である。Boneyら²⁰⁾は、GDM母体から生まれた児の6~11歳時のメタボリック症候群の発症について検討した。11歳児のインスリン抵抗性発現は小児期の肥満と関連し、さらにGDM母体から生まれた巨大児と有意な関連が認められた。GDM母体から生まれた巨大児における小児期のメタボリック症候群の頻度は50%に達し、その頻度はGDM母体から生まれた正常出生体重児や耐糖能正常母体から生まれた巨大児より有意に高頻度であった。Clausenら²¹⁾は597例の児の24年間のフォローアップ・データを解析し、GDMあるいは

1型糖尿病母体から生まれた児は、耐糖能正常母体から生まれた児に比べて成人期の肥満のリスクは約2倍であること、メタボリック症候群の頻度はGDMでは4倍、1型糖尿病母体の場合は2.5倍のリスクであることを報告した。GDM程度の母体の高血糖胎内環境でも、成人期の肥満やメタボリック症候群の発症と関連していることを示している。

一方、耐糖能正常母体から生まれた巨大児について、その小児期のインスリン抵抗性を検討した報告²²⁾によると、耐糖能正常母体から生まれた巨大児は、正常出生体重の児に比べて3~10歳時の空腹時高インスリン血症、高HDLコレステロール血症、および高いHOMA-IR指数を示した。耐糖能正常妊婦でも、母体の肥満²³⁾や高トリグリセリド血症²⁴⁾は巨大児発症のリスク因子である。こうしたPedersen仮説を逸脱した巨大児発症の胎内環境もまた、将来のメタボリック症候群の危険因子として認識する必要があるかもしれない。DOHaDに関連した小児期、成人期のインスリン抵抗性発現という新たな視点は、巨大児発症の病態に関するPedersen仮説の見直しの根拠となる可能性を示唆している。病的な巨大児(あるいは肥満胎児)発症のメカニズムを、単に母体-胎児の糖代謝異常という観点からだけではなく、脂質代謝を含めた母体-胎児のより総合的な代謝異常という捉え方が必要であろう。

●文 献

- 1) Barker DJ : The fetal origins of adult hypertension. *Hypertens* 1992 ; 10 : S39-44.
- 2) Osmond C, et al : Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993 ; 307 : 1519-1524.
- 3) Barker DJ, et al : Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia (syndrome X) : the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1993 ; 36 : 62-67.
- 4) Reaven GM : Banting lecture 1988 : role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 ; 37 : 1595-1607.
- 5) Solomons NW : Developmental origins of health and disease : concepts, caveats, and consequences for public health nutrition. *Nutrition Reviews* 2009 ; 671 : S12-S16.
- 6) Hales CN, et al : Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991 ; 303 : 1019-1022.
- 7) Hales CN, et al : Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia (syndrome X) : the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992 ; 35 : 595-601.
- 8) Phenekos C : Influence of fetal body weight on metabolic complications in adult life : review of the evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001 ; 14 : 1361-1363.
- 9) Hales CN, et al : The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001 ; 60 : 5-20.
- 10) Carpenter MW, et al : Amniotic Fluid Insulin at 14-20 Weeks' Gestation Association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1259-1263.
- 11) Pedersen J : Diabetes and pregnancy : blood sugar of newborn infants [PhD thesis]. Copenhagen (Denmark) : Danish Science Press, 1952 ; p230.
- 12) Catalano PM, et al : Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *AJOG* 2011 ; 204 : 479-487.
- 13) Langer O, et al : Gestational diabetes : The consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 989-997.
- 14) HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study : associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010 ; 117 : 575-584.
- 15) McCance DR, et al : Birth weight and non-insulin dependent diabetes : thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994 ; 308 : 942-945.
- 16) Catalano P, et al : Gestational diabetes and insulin resistance : role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* 2003 ; 133 : 1674-1683.
- 17) Silverman B, et al : Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers : relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995 ; 18 : 611-617.
- 18) Plagemann A, et al : Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia* 1997 ; 40 : 1094-1100.
- 19) Krishnaveni GV, et al : Anthropometry, glucose tolerance, and insulin concentrations in Indian children : relationship to maternal glucose and insulin concentrations during pregnancy. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2919-2925.
- 20) Boney CM, et al : Metabolic Syndrome in Childhood : Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus. *Pediatrics* 2005 ; 115 : e290.
- 21) Clausen TD, et al : Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 2464-2470.
- 22) Evagelidou EN, et al : Lipid Profile, Glucose Homeostasis, Blood Pressure, and Obesity-Anthropometric Markers in Macrosomic Offspring of Nondiabetic Mothers. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 1197-1201.
- 23) Evers IM, et al : Macrosomia despite good glycaemic control in type 1 diabetic pregnancy : results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 1484-1489.
- 24) Kitajima M, et al : Maternal Serum Triglyceride at 24-32 Weeks' Gestation and Newborn Weight in Nondiabetic Women With Positive Diabetic Screens. *Obstet Gynecol* 2001 ; 97 : 776-780.

●著者連絡先

〒856-8562

長崎県大村市久原2丁目1001-1

国立病院機構長崎医療センター産婦人科

安日一郎

産婦人科



妊娠糖尿病におけるSU薬・メトホルミン投与の影響

我が国では使えないものの、米国では妊娠糖尿病の治療で、スルホニル尿素薬やメトホルミンが投与されている(Lawrence JM, et al: Obstet Gynecol 121:106, 2013)。胎児への影響(低血糖など)について。 (東京都 F)



妊娠糖尿病の血糖コントロールのための薬物療法として、最近注目されているグリブライドとメトホルミンの有効性と安全性に関するエビデンスを紹介する

妊娠中の耐糖能異常〔妊娠前糖尿病および妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus ; GDM)〕の血糖コントロールのための薬物療法は、従来からインスリン療法に限定され、長い間、経口血糖降下薬の妊娠中の使用は禁忌とされてきた。インスリンは数少ない胎盤通過性のない薬剤であるが、経口血糖降下薬はその胎盤通過性と催奇形性の問題が未解決なためである。2000年以降、スルホニル尿素 (sulfonylurea ; SU) 薬であるグリブライドとピグアナイド系インスリン抵抗性改善薬であるメトホルミンに関して、GDM治療薬としての無作為化臨床試験 (randomized clinical trial ; RCT) が相次いで報告された。

グリブライド

第二世代のSU薬であるグリブライドは、糖尿病治療薬としての歴史は長く、日本では1971年に販売が開始されている〔日本での薬品名表記はグリベンクラミド (glibenclamide)、商品名はダオニール[®]、オイグルコン[®]〕。日本の添付文書には販売当初から今日まで、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」は禁忌と記載されている。2000年、Langerら¹⁾によってGDM治療に関する大規模RCTが初めて報告されるまで、こうした事情は諸外国でも同様であった。

Langerらは、食事療法のみでは血糖コントロール不良な404例のGDM妊婦を、グリブライド治療群とインスリン治療群に無作為に割り付けて両群の母体血糖コントロール状況と周産期予後を比較した。グリブライド群は、インスリン群に匹敵する良好な血糖コントロールを達成するとともに、巨大児や低血糖などの新生児合併症の頻度には両群間で差を認めなかった。彼らはGDM治療薬として、グリブライドはインスリン療法に匹敵する有効な方法であると結論づけている。

この報告以降、グリブライド療法とインスリン療法の臨床比較研究 (いずれも後方視的研究であるが) が次々と報告され、GDM治療薬としてインスリン療法と遜色がない結果が得られている。

メトホルミン

一方、メトホルミンは産婦人科領域ではもとも多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome ; PCOS) 患者において、排卵障害を改善する不妊症治療薬として導入された。PCOS患者は妊娠成立後も高い流産率が問題であるため、流産予防効果を期待して妊娠初期の投与が経験的に行われていた。2008年、GDM治療薬としてのメトホルミンの有用性に関する大規模RCT (MiG トライアル)²⁾ が報

告され新たなエビデンスを提供した。

MiGトライアルはグリブライドと同様、食事療法のみでは血糖コントロール不良なGDM妊婦を対象に、メトホルミン療法の有用性をインスリン治療群と比較したRCTである。母体の血糖コントロールと母児の周産期合併症はいずれも両群間で差を認めず、メトホルミン療法が従来のインスリン療法に匹敵することを示した。

現時点でのエビデンスをもとにした経口血糖降下薬の臨床的意義

経口血糖降下薬は従来のインスリン療法に比べて非侵襲的治療法であることが最大の利点であり、そのコストパフォーマンスも含めてGDM妊婦のコンプライアンスの向上に貢献するものと期待される。一方、前述した大規模RCTでも指摘された欠点は、経口血糖降下薬のみでは母体の血糖コントロールが必ずしも達成できない妊婦が、グリブライドで4～20%程度、MiGトライアルではインスリン治療の追加が必要な症例は46%にも達している点である。妊婦への投与で最も懸念される胎児奇形やその他の胎児異常の発生に関しては、いずれの薬剤も有意な関連を認めた報告はない。なお、MiGトライアルではメトホルミン群で早産率が有意に高頻度であったが、その病理学的要因は不明である。

GDMの血糖管理において、現時点では依

然としてインスリン療法が主流である。経口血糖降下薬に対する欧米の産科医の態度は、グリブライドとメトホルミンでは若干異なっている。グリブライドは胎盤通過性が無視できる程度であるのに対してメトホルミンは胎盤通過性があるという違いを反映し、前者は、GDM妊婦でインスリン治療に対する拒否やコンプライアンスの悪い妊婦に対する代用療法としてその適応が考慮されている。一方、メトホルミンは、分娩時の臍帯血の代謝指標や新生児の体脂肪指標に関しては胎児への影響は認めていない³⁾ものの、胎内曝露された児への影響について未だ長期予後の安全性が確立していない点が憂慮されている。現在、長期フォローアップ (MiG TOFU) 研究が継続中である。

◎文献

- 1) Langer O, et al: N Eng J Med 343: 1134, 2000.
- 2) Rowan JA, et al: N Engl J Med 358: 2003, 2008.
- 3) Rowan JA, et al: Diabetes Care 34: 2279, 2011.

○参考文献

- ・安日一郎：産婦の実際 59: 1297, 2010.

◆回答

国立病院機構長崎医療センター産婦人科部長
安日一郎

糖尿病と妊娠—進歩する母児医療—

3. 妊娠糖尿病および肥満 2 型糖尿病妊婦の食事療法

安日 一郎

糖尿病 第56巻 第9号 別刷

(2013年9月30日発行)

糖尿病と妊娠—進歩する母児医療—

3. 妊娠糖尿病および肥満 2 型糖尿病妊婦の食事療法

安日 一郎

Key words : 肥満耐糖能異常妊婦, 至適カロリー制限食, 空腹時ケトン体産生

[糖尿病 56(9) : 623~625, 2013]

耐糖能異常妊婦の代謝管理は、食事療法とインスリン療法が基本であるにもかかわらず、肥満耐糖能異常妊婦の食事療法は、今日においても極めてエビデンスに乏しい領域である。Textbook of Diabetes and Pregnancy の食事療法¹⁾のチャプターには、「糖尿病合併妊娠の栄養管理については、今日でも、周産期予後との関連からの良質の臨床研究がほとんどなく、エビデンスに基づくガイドラインを策定できない。」と既述されている。

肥満耐糖能異常妊婦の特徴と至適カロリー制限食

耐糖能異常妊婦に対する食事療法は、インスリン治療とともに GDM の治療の基本である。しかしながら、妊娠中のカロリー制限食は非妊時とは異なる観点からのアプローチが求められる。

第一の特徴は、正常妊娠では、妊娠を正常に維持するためのエネルギー付加量が設定されている点である (Table 1)^{2,3)}。この正常妊娠のエネルギー付加設定は耐糖能異常妊婦には過剰であると考えられている³⁾。妊娠中の特徴の二点目は、正常妊娠でも空腹時にはケトン体産生が亢進し (“accelerated starvation”)。この傾向が肥満妊婦や肥満 GDM 妊婦ではとりわけ顕著であるということである⁴⁾。したがって、肥満耐糖能異常妊婦に対しての過剰のカロリー制限は、高ケトン体血症を容易に誘発することとなる。Rizzo ら⁵⁾は、妊娠母体の高ケトン体血症と児の 2 歳時の出生後の精神発達障害との関連を報告しており、妊娠中の母体の高ケトン

体血症は極力回避すべきであると警告している。そして第三に、そもそも妊娠中は食後高血糖 (“facilitated anabolism”) が特徴であり、耐糖能異常妊婦は正常妊婦よりさらに高血糖となりやすい。

したがって、耐糖能異常妊婦の食事療法は、①母児ともに健康に妊娠を維持できるための必要なエネルギーを供給し、かつ、②食後の高血糖を誘発せず、さらに、③空腹時のケトン体産生を亢進させない、という条件を満たすカロリー制限食でなければならない。Jovanovic ら⁶⁾はこうした条件を満たす至適カロリー制限食を「正常血糖達成食事療法 (“euglycemic diet”）」と称した。

肥満耐糖能異常妊婦の至適カロリー制限食に関する臨床研究

肥満 GDM 妊婦に対する至適カロリー制限食に関する臨床研究は極めて少なく、無作為割付試験 (RCT) は皆無である。Dornhorst ら⁷⁾は、GDM 妊婦に対する 25~30 kcal/kg (現体重)、概ね 1,200~1,800 kcal/H のカロリー制限食は、巨大児発症抑制効果があると報告した。Magee ら⁸⁾は、肥満 GDM 妊婦を対象に、コントロール群 (2,400 kcal/日) とカロリー制限群 (1,200 kcal/日 : 50% カロリー制限食) を比較したところ、カロリー制限群では血中の β -hydroxybutyric acid は 2.7 倍に増加することを報告している。Knopp ら⁹⁾は、50% カロリー制限群では血中ケトン体は 2.7 倍、遊離脂肪酸は 60% 上昇するが、33% カロリー制限食では、ケトン体産生の亢進や遊離脂肪酸の上昇を伴わない血

Table 1 正常妊娠のエネルギー所要量

		妊娠第 1 三半期	妊娠第 2 三半期	妊娠第 3 三半期	授乳期
日本	2010 ²⁾	50 kcal	250 kcal	450 kcal	350 kcal
英国	1991 ³⁾	付加なし	付加なし	200 kcal	
米国	1989 ⁴⁾	付加なし	300 kcal	300 kcal	

Table 2 日本の耐糖能異常合併妊娠に於ける経験的カロリー制限食

	妊娠前期	妊娠後期
日本産科婦人科学会 (1985) ¹²⁾	25 ~ 30 kcal/kg + 150 kcal	25 ~ 30 kcal/kg + 350 kcal
東京女子医大*	非肥満妊婦 肥満妊婦	30 kcal/kg + 350 kcal 30 kcal/kg
長崎医療センター	非肥満妊婦 肥満妊婦	35 kcal/kg 30 kcal/kg

*佐中真由実, 妊婦の栄養・食事指導の実際: 糖尿病合併妊娠. 周産期医学 31: 227-230, 2001

Table 3 妊娠中の至適体重増加: 正常妊婦の非妊時体重別推奨体重増加量

「妊産婦のための食生活指針」(2006) ²⁰⁾			米国 IOM ガイドライン (2009) ¹⁴⁾		
非妊時体重区分	至適体重増加	妊娠中期以降の 推奨体重増加量/週	非妊時体重区分	至適体重増加	第 2-3 三半期/週
正常体重 (BMI 18.5-24.9)	7 ~ 12 kg	0.3 ~ 0.5 kg	正常体重 (BMI 18.5-24.9)	11.5 ~ 16 kg	0.4 ~ 0.5 kg
やせ (BMI < 18.5)	9 ~ 12 kg	0.3 ~ 0.5 kg	やせ (BMI < 18.5)	12.5 ~ 18 kg	0.5 ~ 0.6 kg
肥満 (BMI ≥ 25.0)	個別対応	個別対応	過体重 (BMI 25.0-29.9)	7 ~ 11.5 kg	0.2 ~ 0.3 kg
			肥満 (BMI ≥ 30.0)	5 ~ 9 kg	0.2 ~ 0.3 kg

糖降下作用があることを報告した。米国の GDM 妊婦の食事療法の推奨の根拠となっているのはこの Knopp らの報告であるが、他にこのような食事療法におけるケトン体産生を検討した報告はほとんどない。

日本産科婦人科学会は、1985 年に耐糖能異常妊婦の至適カロリー設定を提案 (Table 2) したが、妊婦の肥満度を考慮したものではなく¹²⁾、その後四半世紀の間、改訂に至っていない。そのため日本では各施設によって経験的な食事療法が設定されている現状である。日本で行われている経験的食事療法の 1 例を Table 2 に示した。これらの経験的食事療法は、非肥満妊婦で約 20%、肥満妊婦は概ね 30~33% 程度のカロリー制限食となり、奇しくも既述の Knopp らの報告¹³⁾と同等である。このカロリー設定で実際に血糖値と総ケトン体産生への影響を検討したところ、血糖値は有意に改善しケトン体産生は有意な亢進には至らなかった。しかしながら、肥満妊婦では食事療法のみではケトン体産生が著明に亢進する例が観察された。一方、食事療

法に低用量のインスリンを併用した症例では、空腹時の血中総ケトン体値の有意な低下が観察された¹³⁾。これらの自験例の検討からは、現在日本で経験的に行われている GDM 妊婦のカロリー制限食 (1,400~2,000 kcal/日) は、概ね「正常血糖達成食事療法」である。しかし、ケトン体産生亢進傾向の強い肥満 GDM 症例では、食事療法のみではなく、低用量のインスリン療法を併用することによって総合的に糖・脂質代謝バランスを改善できる可能性が示唆される¹³⁾。

肥満耐糖能異常妊婦の体重管理

肥満と過剰の体重増加が GDM 妊婦の予後不良因子であることは疑いがない。肥満耐糖能異常妊婦では、IOM ガイドライン (2009) (Table 3)¹⁴⁾を越える体重増加は、明らかな周産期予後不良因子であるという報告は多い¹⁵⁻¹⁹⁾。しかしながら、肥満耐糖能異常妊婦の至適体重増加がどの程度であるのかという観点からの臨床研究は少なく、IOM ガイドラインの妥当性についても

議論の多いところである^{17,19)}。日本の「妊産婦のための食生活指針」でも、肥満妊婦については個別対応としていて数値目標は設定されていない²⁰⁾。

肥満耐糖能異常妊婦の体重管理は、血糖値モニタリング、ケトン体モニタリング、そして胎児発育モニタリングを総合的に判断しながら個別に対応する必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：特になし

文 献

- 1) Reader DM, Thomas AM, Gunderson EP (2008) Medical nutrition therapy. In: *Managing Preexisting Diabetes and Pregnancy*. Technical Reviews and Consensus Recommendations for Care. Kitzmiller JL, Jovanovic L, Brown F, Coustan D, Reader DM (eds) American Diabetes Association, Alexandria, VA, p 15-89
- 2) 厚生労働省(2010)日本人の食事摂取基準(2010年版). 東京
- 3) Committee of Medical Aspects of Food Policy (1991) *Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom*. Her Majesty's Stationary Office, London
- 4) Food and Nutrition Board (1989) *Recommended Daily Allowances*. 10th edn, National Academy, Washington, DC, p 59-62
- 5) Algert S, Shragg P, Hollingsworth DR (1985) Moderate caloric restriction in obese women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 65: 487-491
- 6) 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
- 7) Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K (1991) Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 325: 911-916
- 8) Jovanovic-Peterson L, Peterson M (1990) Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes. *J Am Coll Nutr* 9: 320-325
- 9) Dornhorst A, Nicholla JS, Probst F, Paterson CM, Hollier KL, Elkeles RS, Beard RW (1991) Calorie restriction for treatment of gestational diabetes. *Diabetes* 40 (suppl 2): 161-164
- 10) Magee MS, Knopp R, Benedetti T (1990) Metabolic effects of a 1,200 caloric diet in obese pregnant women with gestational diabetes. *Diabetes* 39: 234-240
- 11) Knopp RH, Magee MS, Raisys V, Benedetti T, Bonet B (1991) Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women. *J Am Coll Nutr* 10: 649-667
- 12) 栄養問題委員会報告. 妊娠糖尿病, 糖尿病合併妊娠の管理指針(案)(1985)日本産科婦人科学会雑誌 37: 473-477
- 13) 安日一郎, 岡 智, 山下 洋, 赤澤昭一, 石丸忠之(2000)糖代謝異常妊娠, とくに妊娠糖尿病の食事療法. 産婦人科の実際 49: 195-200
- 14) Institute of Medicine (2009) *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*. The National Academies Press, Washington, DC
- 15) Ouzounian JG, Hernandez GD, Korst LM, Montoro MM, Battista LR, Walden CL, Lee RH (2011) Pre-pregnancy weight and excess weight gain are risk factors for macrosomia in women with gestational diabetes. *J Perinatol* 31: 717-712
- 16) Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, Schmidt MM, Mullen JA, Le Blanc ES, Pettitt DJ (2008) Excess Gestational Weight Gain Modifying Fetal Macrosomia Risk Associated With Maternal Glucose. *Obstet Gynecol* 112: 1007-1014
- 17) Cheng YW, Chung JH, Kurbisch-Block I, Inturrisi M, Shafer S, Caughey AB (2008) Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 112: 1015-1022
- 18) Morisset AS, Tchernof A, Dubé MC, Veillette J, Weisnagel SJ, Robitaille J (2011) Weight gain measures in women with gestational diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt)* 20: 375-380
- 19) Park JE, Park S, Daily JW, Kim SH (2011) Low gestational weight gain improves infant and maternal pregnancy outcomes in overweight and obese Korean women with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 27: 775-781
- 20) 厚生労働省, 「健やか親子21」推進検討会(2006)妊産婦のための食生活指針: 「健やか親子21」推進検討会報告書

妊娠糖尿病における 血糖自己測定法 (SMBG) の有用性

Self-monitoring of blood glucose in gestational diabetes

安日 一郎
Ichiro Yasuhi

国立病院機構長崎医療センター産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

受付日 2013年2月28日 採択日 2013年6月10日

【要約】 妊娠前糖尿病と同様に、妊娠糖尿病 (GDM) においても血糖自己測定法 (SMBG) が周産期合併症の予防に有用であることを背景として、2012年の診療報酬改定で初めて GDM に SMBG の一部適応が認められた。GDM における SMBG の意義は、(1) GDM 診断時のインスリン治療導入判定、(2) インスリン療法例の血糖コントロール指標、および (3) 食事療法症例の妊娠経過中のインスリン導入判定という3つの意義をもっている。また SMBG は従来の入院型管理に代わる外来ツールである。GDM の血糖管理においても、従来型の入院によるインスリン療法導入から、外来でのインスリン導入を可能とする外来管理ツールとして、その意義を発揮するものと期待される。

●キーワード：妊娠糖尿病、SMBG、巨大児、リスク因子

はじめに

2012年の診療報酬改定で、これまで適応のなかった妊娠糖尿病 (gestational diabetes ; GDM) 患者を対象にした血糖自己測定法 (self-monitoring of blood glucose ; SMBG) が一部、保険取載された。その適応は「妊娠中に診断された明らかな糖尿病」と「ハイリスク GDM」に限定されているものの、妊娠中に初めて耐糖能異常を指摘された妊婦にとっては朗報である。ここでは、GDM 妊婦における SMBG の有用性について概説する。

I. 妊娠中の耐糖能異常と糖尿病性胎児病

妊娠中の耐糖能異常はさまざまな母児の周産期合併症と関連している (表 1)。糖尿病合併妊娠は、歴史的には児の周産期死亡の克服が大きな課題であり、子宮内胎児死亡と新生児呼吸窮迫症候群 (RDS) の合併

表 1 耐糖能異常合併妊娠の周産期合併症

母体合併症	胎児・新生児合併症		
	胎児	分娩時	新生児
妊娠高血圧症候群 (妊娠高血圧腎症)	先天奇形	肩甲難産	新生児呼吸窮迫症候群
早産	巨大児	分娩外傷	低血糖
羊水過多症	胎児機能不全 (“胎児仮死”)	死産	高ビリルビン血症
肩甲難産	子宮内胎児死亡		多血症
帝王切開			
糖尿病性ケトアシドーシス			
尿路感染症			

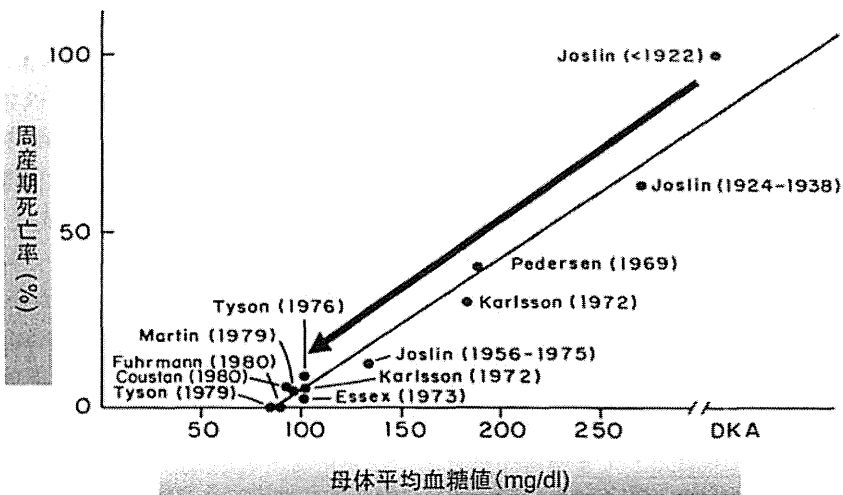


図1 母体の血糖管理の向上と周産期死亡率の改善 (文献1を改変)

がその最大の要因であった。これらの古典的な周産期合併症は、1970年代に登場した胎児心拍数モニタリングや胎児肺成熟検査法による胎児評価法のイノベーションによって1980年代には耐糖能正常妊婦に匹敵するレベルへと劇的に改善したが、その周産期死亡率の低下に貢献したもう一方の主演は母体血糖管理の向上である¹⁾。図1は、母体平均血糖値と周産期死亡率との関係を報告ごとにプロットした Jovanovic and Peterson の有名な図である¹⁾。インスリン発見以来の周産期死亡率は年代を追うごとに低下し、その低下には母体の平均血糖値の改善が貢献していることを明確に示している。とくに1970年代末には、母体の平均血糖管理は正常妊娠の日内変動を目標にするレベルへと強化された。同時期の胎児評価法と新生児医療の向上と相まって、その後、子宮内胎児死亡と正期産児のRDSという古典的の合併症はおおむね克服された。一方、今日的な胎児・新生児の代表的合併症は巨大児(macrosomia)である。巨大児は分娩時に肩甲難産の原因となり、肩甲難産はいったん発生すると新生児外傷や分娩時死亡にも至る重症の合併症である。今日の耐糖能異常合併妊娠の母体管理の目標はこの巨大児の予防である。

II. 妊娠前糖尿病における SMBG の展開

糖尿病患者における SMBG の臨床応用は1978年にさかのぼるが、この年すでに1型糖尿病合併妊娠への応用が報告されている^{2,3)}。池田の報告²⁾がその一角をなしており、わが国における妊婦への SMBG 導入は先駆的な歴史をもっている。その後、1型糖尿病合併

妊娠における SMBG の有用性に関する論文が相次いで報告され^{1,4,5)}、1980年代には妊娠前糖尿病の標準管理ツールとしての地位を確立した。SMBG は、妊婦に入院管理を強いることなく家庭での血糖管理を可能とし、妊娠前糖尿病の妊婦のケア全般の著明な改善に貢献した。

III. SMBG の GDM 管理への拡大

1980年代後半にはすでに SMBG の GDM への適応拡大が検討されはじめた。Goldberg ら⁶⁾は GDM 管理における SMBG の有用性について、従来型管理を行った群と比較した。SMBG の導入によって、インスリン療法の適応を2倍以上に増加させ、巨大児発症も有意に減少したと報告している。その後、GDM 症例に SMBG を導入することによって、児の平均出生体重や巨大児の発症率を正常妊婦と差がないレベルに改善できたとする報告⁷⁻⁹⁾が続いた。Langer ら⁹⁾は、7回/日の SMBG を導入した SMBG 群(1316例)と従来型管理(外来で週1回の空腹時および食後2時間値測定)を行った群(1145例)を前方視的に検討し、SMBG 群は従来型群に比べてインスリン導入率が高く(66% vs. 36%)、巨大児(≥4000g)(7.1% vs. 13.6%、オッズ比0.48 [95%信頼区間0.36-0.63])および新生児低血糖(3.8% vs. 20.0%、 $p < 0.001$)の発症率はいずれも有意に低頻度であったと報告している。このように、GDM 妊婦においても、SMBG は従来の外来での血糖値測定に比べて周産期合併症の予防に効果的であることが報告されている。GDM 妊婦における SMBG の意義は、①インスリン療法導入の適応判定、②イン

スリン治療例における血糖コントロール指標、さらに、③診断時は食事療法でコントロール良好だった症例の妊娠経過中のインスリン療法導入判定の3点である。GDMにおけるSMBGのこうした意義は、軽症GDMの治療的介入に関するランドマーク研究として知られる2つの大規模無作為割付試験(RCT)^{10,11)}でも発揮された。いずれのRCTもGDM全例に1日4検のSMBGが妊娠全期間を通して施行された。

このようにGDMにおけるSMBGの意義はすでに確立されたものともいえるが、いくつかの課題が指摘されている。その1つは、「食事療法のみでコントロール可能な症例にSMBGがはたして必要か?」という点である。第3回国際GDMワークショップ・カンファレンスでは、SMBGは参加型の自己血糖管理としては有効ではあるものの、食事療法のみでの軽症例についてのその有効性は未確定であるとしている¹²⁾。Langerら¹³⁾はSMBGによる血糖自己管理効果の方が、SMBGを連日施行することによって生じるストレスを上回る効果があると報告している。一方、Homkoら¹⁴⁾は、食事療法のみでコントロール可能なGDMでは、SMBG導入による周産期予後改善効果は認めなかった。より大規模な症例数を検討した最近の報告¹⁵⁾では、食事療法のみでコントロール可能なGDMにおいても、SMBGの導入によって母体の体重増加抑制効果と巨大児の発症を予防する効果が認められている。

IV. GDM新診断基準への戦略的アプローチとしてのSMBG

1. GDM管理上の問題点

GDMの新国際標準診断基準の導入によって、GDMの頻度は2~5倍に増加し、新たに増加するGDM症例の90%以上は旧診断基準ではGDMと診断されなかった診断基準の1ポイント異常例、すなわちより軽症例である¹⁶⁾。こうした増加する軽症例をどのように管理するのか、という課題は依然未解決である。同様に未解決な課題としてGDMの管理上のいくつかの問題点が指摘される。例えば、たとえ軽症例であっても適切な管理が行われずに母体の過剰な体重増加を生じれば、それは明らかな増悪因子として1ポイント異常から2ポイント異常へ、ときには“妊娠中に診断された明らかな糖尿病”のレベルへ増悪する。とくに肥満妊婦にそうした傾向が強い。一方、遅くとも妊娠32週までに目標血糖値を達成できなければ、それ以降に血糖コントロールが正常化しても巨大児の予防はできないという治療達成適正時期(therapeutic window)

があることが知られている¹⁷⁾。こうしたジレンマを考慮すると、GDMの管理は単に1ポイント異常、2ポイント異常と分けて管理するという発想には合理性がない。われわれは、GDMの管理は周産期予後に関する種々のリスク因子を用いたリスク指向型管理がより合理的であると考えている¹⁸⁾。

2. SMBGは入院管理に代わる外来ツール

1型糖尿病合併妊娠におけるSMBG導入の歴史をみても、SMBGは外来ツールであるということが最も優れた点である。当院ではその最大の利点を生かすために、GDMと診断された妊婦には外来でのSMBG導入を基本としている。図2に妊娠中期のGDM診断からインスリン導入までのアルゴリズムを示した。GDMと診断された症例はすべて外来で1日5検(早朝空腹時、各食後2時間、就寝前の5回)のSMBG測定を現在の食事の下で5~7日間測定するように指導する。1週間後にそのSMBGを評価し、初期治療としてのインスリン導入の必要性を判断する。平行して栄養指導を開始する。インスリン療法も外来での導入を基本とする。

インスリン療法を含めた初期治療の導入後も外来での血糖コントロール評価にSMBGを併用する。図3は初期治療導入後のGDM管理アルゴリズムである。初期治療時からインスリン療法を導入した場合は1日5検の連日のSMBGを継続してインスリン量を随時増量し、できるだけ早く、遅くとも妊娠32週までには目標血糖値の達成を行う。外来受診時にはHbA1c値(目標HbA1c値5.4%未満)¹⁹⁾やグリコアルブミン(GA)値(目標GA値15.8%未満)¹⁹⁾を併用して血糖コントロール評価を行うとともに、胎児発育と羊水量の評価を行う。こうした産科的評価は、単に母体の血糖値管理という一元的な評価のみではなく、母体高血糖の

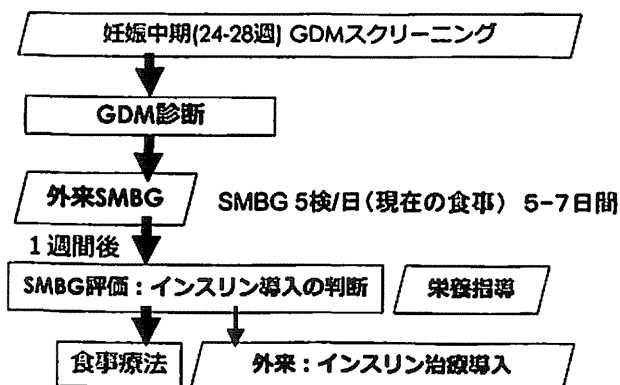


図2 GDM診断時の外来SMBGによる初期治療の決定

胎児への影響を含めた多角的評価をもとに、糖尿病性胎児病 (diabetic fetopathy) の予防のタイミングを逸することなく GDM 妊婦の個別的な管理を可能とする。血糖コントロール状況と産科的評価を加味しながら、インスリン治療例についてはインスリン量の増量を行うとともに、初期治療が食事療法のみであった症例についても、その後のインスリン治療導入の必要性を検討する。

3. リスク因子トリアージによる GDM 管理

新診断基準の導入によって増加する GDM 症例にどのように対応するかという臨床命題について、われわれはかねてよりリスク因子トリアージを用いた GDM 管理を提案している¹⁸⁾。GDM の周産期予後不良と関連するリスク因子を表 2 に示した。自験例の後方視的検討から、large-for-gestational age 児 (LGA) 発症あるいはインスリン治療と関連するリスク因子は、①肥満関連因子、②高血糖関連因子、および③周産期異常関連因子の 3 つである¹⁸⁾。SMBG とこれらの周産期予後不良関連リスク因子を組み合わせて GDM 症例をトリアージすることによって、より合理的な周産期管理が可能となると考えている (図 4)。妊娠中期に診断された GDM 症例は、前述した外来 SMBG を全例に施行しインスリン治療導入の必要性を検討する (図 2)。この初期治療選択のプロセスでインスリン療法が必要ないと判断された症例のうち、周産期予後不良因子を有する症例は、その後の妊娠経過中に LGA 発症あるいはインスリン療法導入のリスクが高く、周産期センターでの妊娠・分娩管理が望ましい。一方、初期治療が食事療法のみで、かつ周産期予後不良リスク因子を認めない場合は、一次医療機関での管理を可能とするアルゴリズムである。このリスク因子トリアージ法の有用性について、現在、自験例で前方視的に検討中である。

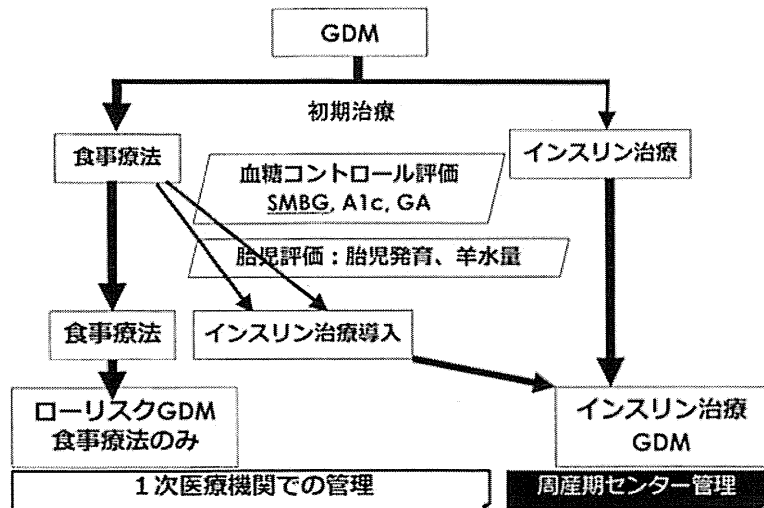


図 3 初期治療決定後の GDM 管理アルゴリズム

表 2 GDM 予後不良関連因子：インスリン治療の必要性を考慮するハイリスク因子

① 肥満関連因子	非妊時肥満(BMI \geq 24) 妊娠中の体重過増加
② 高血糖関連因子	75gGTTで2時間値 \geq 200 mg/dl 空腹時高血糖 \geq 92 mg/dl (特に \geq 95 mg/dl) 診断時HbA1c値 \geq 5.3%
③ 周産期異常関連因子	巨大児あるいはLGA児(\geq 3,500g)分娩既往 診断時すでにLGAあるいは羊水過多を認める症例

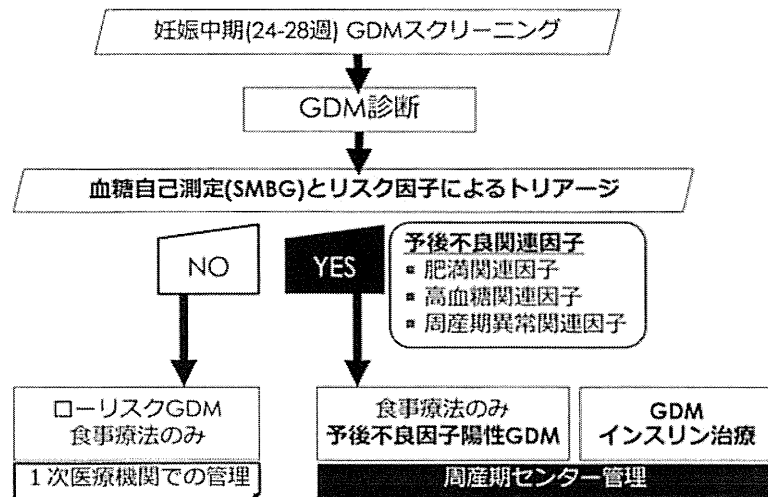


図 4 SMBG とリスク因子トリアージを併用した GDM 管理

4. GDM 管理における SMBG の問題点

かつては測定誤差が大きく、その操作の習熟にも時間を要した SMBG 測定器も、今日では初体験でも誤作動なくすぐに測定でき、いまだ一定の誤差は認められるものの、その精度も臨床的には遜色のないレベルへと向上した。SMBG の今日の問題点はそのコストであ

る。SMBG 測定器はかなり廉価となって普及しているものの、測定センサーのコストは穿刺針やアルコール綿などの付随コストも合わせて高額である。耐糖能異常妊娠における SMBG 適応が、妊娠中に診断された明らかな糖尿病およびハイリスク GDM に限定して認められたが、そのさらなる適応拡大が望まれる。

患者による虚偽報告も SMBG の課題の1つである。GDM 妊婦の虚偽報告に関して、Kendrickら²⁰⁾は食事療法例もインスリン治療例のいずれも20%強の虚偽報告率であることを報告している。妊婦に SMBG 測定器のメモリー機能を通知することによって劇的に改善したという報告²¹⁾もある。われわれも最近、虚偽報告例が増加している印象をもっており、妊婦自身の SMBG の記録と、HbA1c 値や GA 値との乖離、あるいは産科的評価との矛盾がある場合は SMBG 測定器のメモリーチェックを行う必要がある。

終わりに

1980年代に始まった SMBG の導入は、糖尿病合併妊娠にける母児の周産期予後と妊娠母体の QOL の改善に貢献し、今日では妊娠前糖尿病妊婦の血糖管理の標準ツールである。GDM 妊婦の血糖管理にもその適応が拡大され、GDM 診断時のインスリン治療の導入判定や、妊娠中の血糖コントロール指標として、その有用性が評価されている。とくに周産期予後不良と関連するリスク因子を有する GDM 症例では、食事療法例においてもその有用性が期待され、今後の保健適応の拡大が課題である。

文 献

- Jovanovic L, Peterson CM : Management of the pregnant, insulin-dependent diabetic women. *Diabetes Care*, 3 : 63-68, 1980
- Ikeda Y, Tajima N, Minami N, Ide Y, Yokoyama J, Abe M : Pilot study of self-measurement of blood glucose using the Dextrostix-Eyetone system for juvenile-onset diabetes. *Diabetologia*, 15 : 91-93, 1978
- Walford S, Gale EA, Allison SP, Tattersall RB : Self-monitoring of blood-glucose. Improvement of diabetic control. *Lancet*, 1 : 732-735, 1978
- Peacock I, Hunter JC, Walford S, et al. : Self-monitoring of blood glucose in diabetic pregnancy. *BMJ*, 2 : 1333-1336, 1979
- Hanson U, Persson B, Enochsson E, et al. : Self-monitoring of blood glucose by diabetic women during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 150 : 817-821, 1984
- Goldberg JD, Franklin B, Lasser D, et al. : Gestational diabetes : impact of home glucose monitoring on neonatal birth weight. *Am J Obstet Gynecol*, 154 : 546-550, 1986
- Wechter DJ, Kaufmann RC, Amankwah KS, et al. : Prevention of neonatal macrosomia in gestational diabetes by the use of intensive dietary therapy and home glucose monitoring. *Am J Perinatol*, 8 : 131-134, 1991
- Thompson DM, Dansereau J, Creed M, Ridell L : Tight glucose control results in normal perinatal outcome in 150 patients with gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 83 : 362-366, 1994
- Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, McFarland MB, Berkus MD, Arredondo F : Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 170 : 1036-1074, 1994
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. : Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 352 : 2477-2486, 2005
- Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. : A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*, 361 : 1339-1348, 2009
- Metzger BE : Proceedings of the third International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes*, 40 (Suppl 2) : 1-201, 1991
- Langer N, Langer O : Emotional adjustment to diagnosis and intensified treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 84 : 329-334, 1994
- Homko CJ, Sivan E, Reece EA : The impact of self-monitoring of blood glucose on self-efficacy and pregnancy outcomes in women with diet-controlled gestational diabetes. *Diabetes Educator*, 28 : 435-443, 2002
- Hawkins JS, Casey BM, Lo JY, Moss K, McIntire DD, Leveno KJ : Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 113 : 1307-1312, 2009
- 安日一郎, 山下 洋, 釘島ゆかり, 他 : 妊娠糖尿病の新診断基準(案)によって新たに追加診断される症例の周産期予後. *日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌*, 17 : 19-23, 2011
- Sameshima H, Kamitomo M, Kajiya S, Kai M, Furukawa S, Ikenoue T : Early glycemic control reduces large-for-gestational-age infants in 250 Japanese gestational diabetes pregnancies. *Am J Perinatol*, 17 : 371-376, 2000
- 山下 洋, 釘島ゆかり, 楠目晃子, 他 : 妊娠糖尿病の管理に関する新たな提案 : リスク因子を考慮した管理指針. *糖尿病と妊娠*, 12 : 61-67, 2012
- 清水一紀, 平松祐司, 大森安恵, 中林正雄 : 糖尿病合併妊娠および妊娠糖尿病におけるグリコアルブミンと母体合併症に関する調査. *糖尿病と妊娠*, 10 : 27-31, 2010
- Kendrick JM, Wilson C, Elder RF, Smith CS : Reliability of reporting of self-monitoring of blood glucose in pregnant women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 34 : 329-334, 2005
- Langer O, Langer N, Piper JM, Elliott B, Anyaegbunam A : Cultural diversity as a factor in self-monitoring blood glucose in gestational diabetes. *J Assoc Acad Minor Phys*, 6 : 73-77, 1995

● 学会記録 ●

シンポジウム：糖尿病合併妊娠における臨床研究の行方

海外における臨床研究の現状：
妊娠糖尿病のエビデンスを中心に

Evidence-based clinical issues in gestational diabetes

安日 一郎
Ichiro Yasuhi国立病院機構長崎医療センター産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

受付日 2013年2月28日 採択日 2013年6月10日

【要約】 妊娠糖尿病 (GDM) はもともと「GDM 既往女性が将来高率に糖尿病を発症する」というエビデンスをもとに登場した「疾患」である。一方、「妊娠前糖尿病よりも軽症の母体高血糖が、果たして周産期の母児の合併症と関連があるのか」という GDM の周産期疾患としての意義は、これまで長い間の論争の的であった。HAPO 研究は「軽症の母体高血糖が母児の種々の周産期合併症の発症と関連がある」ことを質の高いエビデンスとして提供し、GDM の周産期疾患としての概念を確立した。HAPO 研究と期を同じくして、軽症 GDM の治療に関する RCT も初めて登場し、その治療的意義を確立した。HAPO 研究の成果は、HAPO 研究の第 2 の目的である新しい国際標準診断基準の策定へと発展した。こうした海外における GDM 研究の新たな展開について概説し、今後の臨床研究の方向性を展望する。

●キーワード：妊娠糖尿病、エビデンス、臨床研究、HAPO 研究、RCT

はじめに

妊娠糖尿病 (GDM) はもともと「GDM 既往女性は将来、高率に糖尿病を発症する」という糖尿病発症リスク因子という疾患概念として登場した。

O'Sullivan という内科医が GDM 既往女性を 20 年以上にわたってフォローアップしたボストン GDM 研究¹⁾ がその諸端である。将来の糖尿病発症の強力なリスク因子であるという点に関しては、その後、多くの追試研究によってそのエビデンスは確固としたものとなった。一方、「GDM は果たして周産期予後に関連しているのか」という周産期疾患としての概念は、長い間そのエビデンスが確立されないままであった。この周産期疾患としてのエビデンスの欠如に関して Hunter and Kierse²⁾ は、「臨床研究という目的以外には、妊婦

にすべての糖負荷試験は中止すべきである」と批判し、「妊娠中の糖尿病より軽度の母体高血糖と関連する真のリスクを確立するための population-based study が必要である」ことを提唱した。こうした批判が HAPO (hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes) 研究³⁾ の契機となった。本稿では、周産期疾患としての GDM に関する海外の臨床研究の動向に焦点を当ててみたい。

I. HAPO 研究の成果：周産期疾患としてのエビデンスの確立

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) が主導して 2000 年に開始された HAPO 研究は、9 カ国、15 周産期センター、25,000 人を超える妊婦の登録を得て、2008 年 6 月、NEJM の巻頭論文として報告³⁾ された。研究参加の同意を得

た妊婦に妊娠24～32週に全例に75g OGTTを施行し、空腹時血糖値<105 mg/dlかつ2時間値<200 mg/dlの妊婦を対象に非公開未介入観察試験を施行した。この対象妊婦の血糖値設定によって、妊娠前糖尿病に匹敵するより重症の母体高血糖は対象から除外され、正常血糖妊婦とともに「糖尿病より軽症の母体高血糖」だけが含まれるという点が担保された。対象妊婦のOGTTの結果は妊婦本人や担当医はもとより、参加施設にも一切非公開とされ、ルーチンな周産期管理を行うという徹底した非公開研究であった。なお、倫理的配慮として、妊娠経過観察の途中で耐糖能の重症化をチェックして治療を開始するレスキュープロトコルが設定され該当妊婦は対象から除外された。

HAPO研究の成果は多くのレビューですでに紹介されており、ここではその詳細は省略するが、第1結果指標である巨大児(出生体重>90パーセントイル値)、初回帝王切開、症候性新生児低血糖、および臍帯血高Cペプチド血症、さらに第2結果指標である早産、肩甲難産あるいは新生児分娩外傷、NICU入院、新生児高ビリルビン血症、および妊娠高血圧腎症のいずれも75g OGTTの母体血糖値が上昇するにつれて、その発症頻度が増加するという結果であった³⁾。すなわち、HAPO研究は、糖尿病よりも軽症の母体高血糖が周産期の胎児・新生児合併症(巨大児、肩甲難産とそれに関連した分娩外傷、低血糖、高ビリルビン血症)および母体合併症(帝王切開、早産、妊娠高血圧腎症)の発症に関連しているという、GDMの周産期疾患としての概念を確立するエビデンスを提供した。

II. 軽症GDM治療に関する2つのRCT

HAPO研究が進行している中、GDMの歴史上初めての治療に関する2つのRCTが相次いで報告された^{4,5)}。いずれも糖尿病より軽症の血糖レベルであるGDMを対象としたものであり、記述した「周産期疾患としてのエビデンスの欠如批判」に対して画期的なエビデンスを提供している。最初のRCTは2005年にオーストラリアから報告されたACHOIS研究(2005年)⁴⁾で、次いで米国の母体胎児医療センター(MFMU)ネットワーク研究(2009年)⁵⁾が報告された。前者はWHO基準、後者は従来の100g OGTT 3時間法と用いている診断基準は異なるものの、いずれも空腹時は正常血糖である症例を対象として、糖尿病より軽症のレベルの母体高血糖であることを担保したものとなっている。両報告とも、妊娠中期に軽症GDMと診断された妊婦を対象に、GDMとして血糖自己測定とイン

スリン療法も含めた治療的介入を行う治療群と、血糖管理を行わず産科ルーチンケアだけを行う対照群に分け、両群の周産期予後を比較するという極めて類似したRCTである。その詳細は割愛するが、いずれの報告も、LGA児および4000g以上の巨大児、妊娠高血圧腎症などのGDM関連合併症の発症は治療介入群が有意に低頻度であり、軽症GDM症例における治療的介入の意義を証明する初めてのエビデンスを提供した。

III. 新国際標準診断基準の策定へ

糖尿病よりも軽症の母体高血糖でも母児の周産期合併症の増加との関連を証明したHAPO研究と、軽症GDMを治療することで周産期予後が改善するというエビデンスを提供した2つのRCTは、GDMにとって積年の課題であった周産期疾患としての疾患概念を確立する質の高いエビデンスを提供した。これを受けてIADPSGは、国際標準診断基準の策定を開始した。これまで国や地域によってバラバラであったGDMの診断基準を、75g OGTTによる2時間法に標準化することはHAPO研究の第2の目的であった。

HAPO研究のデータから導きだされた母体の高血糖レベルと周産期有害事象との関連は、母体の血糖値が上昇するにつれて有害事象の発症が直線的に増加するという結果であった³⁾。母体血糖値のどこかのレベルで有害事象が有意に増加するというような明らかな変局点は見いだされず、従来から考えられていたように両者は極めて直線的な関連であることが改めて確認されたのである。そこで、HAPO研究を主導したIADPSGはGDMの新診断基準を策定するにあたり、IADPSGのメンバーを中心に産科医、糖尿病内科医、基礎研究者などの専門家による国際的なコンセンサスパネルを組織し、1年間を越える議論を経て現在の新診断基準としての合意に達した。その議論の内容はIADPSG勧告⁶⁾に詳しいのでここでは割愛するが、75g OGTTを用いた新診断基準の各基準値(カットオフ値)を策定するにあたって合意に達した基本事項は、①母体血糖値との関連が最も有意であった巨大児(出生体重>90パーセントイル値)、新生児肥満(皮下脂肪量で定義)、および臍帯血高Cペプチド血症の3つの結果因子を用いること、および、②それらの異常発症オッズ比が1.75倍となる血糖値をカットオフ値として設定するということであった⁶⁾。このようにして設定された75g OGTTのそれぞれの基準値は、従来の診断基準におおむね類似した値であった。

この新診断基準が従来の診断基準と最も異なる点は、米国で汎用されている 100g OGTT 3 時間法、あるいはわが国の 75g OGTT 2 時間法のいずれにおいても 2 点以上の異常値で初めて GDM と診断していたのに対し、新診断基準では 1 点のみの異常値で GDM と診断する点である。このため従来の診断基準では GDM と診断されなかった 1 点のみの異常例が、新診断基準を用いることによって新たに GDM と診断されることになった。この 1 ポイント異常が採用されたのは、75g OGTT の空腹時値、1 時間値、および 2 時間値のいずれの血糖値も、独立して周産期有害事象の発症に関連しているという HAPO 研究の結果に基づいたものである。

IV. 新診断基準の導入によって増加する GDM

新診断基準を導入することによって、いったい GDM の頻度はどの程度増加するのか。HAPO 研究データを用いたシミュレーションでは、新基準による GDM の頻度は 17.8%⁷⁾、欧州からの報告では 12.4%⁸⁾、わが国で全妊婦に 75g OGTT を施行した JAGS トライアルのデータを用いたシミュレーション⁹⁾では 12.1% である。従来の頻度は、報告によって用いた診断基準が異なるもののおおむね 3～5% であったので、新基準の導入によって 4～6 倍に増加することとなる。そして、その新たに増加する GDM の 90% 以上は、従来 GDM と診断されなかった 1 ポイント異常の症例である¹⁰⁾。

V. 米国における IADPSG による新診断基準批判と反論

新診断基準によるこうした GDM 頻度の増加を背景に、北米では新診断基準を採用するか否かについて、さまざまな議論が展開されている。とくに米国では、HAPO 研究に参加した施設の中には新基準の導入によって GDM の頻度が 30%⁷⁾ に達する地域もあり、「3～5 人に 1 人の妊婦が診断されるという疾患が果たして存在するのか？」という批判が起こっている¹¹⁻¹⁶⁾。こうした「過剰診断」は不要な帝王切開を増加させるという危惧とともに、公的医療保険の貧弱な米国では民間保険適応の問題が背景に垣間見える。「過剰診断」と対をなす批判は、新基準による GDM の治療することによって果たして周産期合併症を予防できるのか（治療効果）、その治療効果は診断し治療することに

よって生じるコストを上回るものか（コスト効果）という点である。既述の軽症 GDM の治療に関する 2 つの RCT^{4,5)} は、あくまで旧基準による GDM であり、これらよりもさらに軽症と思われる新基準 GDM での治療効果に関するエビデンスが欠如しているという批判である。さらに、今日の世界的な肥満のパンデミックを背景とした肥満という強力な交絡因子の存在は、GDM の病態を母体高血糖という一面だけで論じられないのではないか、GDM の病態概念を変える必要があるのではないか、という新たな病態論も展開されつつある。

こうした批判は、GDM をめぐる議論をもう一度すっかり元に戻した感がある。再び「GDM が果たして周産期疾患であるのか」という論争に逆戻りしているようでもある。新診断基準批判に対して IADPSG は、GDM 頻度の妥当性、新基準策定に用いた周産期予後指標とオッズ比の妥当性、周産期予後の改善のために焦点を当てるべきは母体高血糖か、肥満か、あるいはその両方か、既存の RCT による GDM 治療に関するエビデンスと新基準の整合性、その他に OGTT の再現性、GDM スクリーニング方法、帝切率増加の危惧に対する反論など、多岐にわたる詳細な反論を展開している¹⁷⁾（詳細は引用文献¹⁷⁾を参照されたい）。

VI. GDM をめぐる臨床研究の今後の方向性

米国では 2012 年 10 月に米国国立衛生研究所 (NIH) が主催して GDM の診断に関するコンセンサス会議が予定されていたが、ハリケーンのために 2013 年 3 月に延期された。本会議で米国での新診断基準の採択の可否が決定される予定である（本稿出版の時点でその可否は不明）。現在展開されている論議から推察すると新基準の採択は見送られる可能性が高い。しかしおそらくその議論の中で、新診断基準による GDM を対象とした新たな大規模 RCT が、米国 MFMU ネットワーク研究として提案されるであろう。新診断基準の正当性に関する新たなエビデンスが提供されると期待される。※附記：NIH の GDM コンセンサス会議は 2013 年 3 月に開催され、IADPSG 基準の導入を見送ることを決定した。

ところで、世界的に肥満という強力な交絡因子の重要性が増すなか、GDM の新たな病態論が展開されつつあることはすでに触れた。肥満人口爆発の先頭を走っている米国では、15 歳以上の肥満人口 (BMI30 以上) は 32% に達している¹⁸⁾。一方、同じ比較基準でわが国の肥満人口はわずか 3% に過ぎず、経済協力

開発機構(OECD)加盟国の中で最も肥満人口が少ない国である¹⁸⁾。この無視できないほどの肥満度の大きな差異は、病態論はもとより、GDMのスクリーニングから診断・治療に至るまで、GDMの管理を考えると、他の人種とは異なる日本人としての人種的特性を考慮すべきであることを強く示唆している。一方、日本人は他の東アジア人と同様、2型糖尿病の好発人種である。GDM既往女性のフォローアップは他の人種にも増して重要なテーマである。こうした人種的差異を考えると、GDMの臨床研究は他の人種のエビデンスをそのまま当てはめることには無理があり、日本人のエビデンスの構築は必須の課題である。東アジア人としてのエビデンスの構築のための国際共同研究も一考に値すると思われる。

参考文献

- 1) O'Sullivan JB : Gestational diabetes; factors influencing rate of subsequent diabetes. Sutherland HW, Stowers JM (eds) In : Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. Springer-Verlag, New York, p429, 1978
- 2) Hunter DJS, Kierse MJNC : Gestational diabetes. In : Chalmers I, Enkin M, Kierse M, eds. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford, England : Oxford University Press, p403-410, 1989
- 3) The HAPO study Cooperative Research Group : Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *N Engl J Med*, 358 : 1191-2002, 2008
- 4) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS : Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 352 : 2477-2486, 2005
- 5) Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. : A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*, 361 : 1339-1348, 2009
- 6) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups : Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33 : 676-682, 2010
- 7) Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al. : Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria. *Diabetes Care*, 35 : 526-528, 2012
- 8) O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, Denny MC, Gaffney G, Dunne F : Atlantic diabetes in pregnancy (DIP) : the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia*, 54 : 1670-1675, 2011
- 9) 日下秀人, 杉山 隆, 佐川典正, 豊田長康 : JAGS trialによる新基準 GDM スクリーニング法に関する検討. *日本産科婦人科栄登・代謝研究会誌*, 17 : 24, 2011
- 10) 山下 洋, 釘島ゆかり, 楠目晃子, 山内祐樹, 橋本崇史, 杉見 創 : 妊娠糖尿病の管理に関する新たな提案 : リスク因子を考慮した管理指針. *糖尿病と妊娠*, 12 : 61-67, 2012
- 11) Ryan EA : Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia*, 54 : 480-486, 2011
- 12) Long H : Diagnosing gestational diabetes : can expert opinions replace scientific evidence? *Diabetologia*, 54 : 2211-2213, 2011
- 13) Bodmer-Roy S, Morin L, Cousineau J, Rey E : Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Obstet Gynecol*, 120 : 746-752, 2012
- 14) Reece EA, Moore T : The diagnostic criteria for gestational diabetes : to change or not to change? *AJOG*, 2012
- 15) Langer O, Umans JG, Miodovnik M : Perspectives on the Proposed gestational diabetes mellitus diagnostic criteria. *Obstet Gynecol*, 2012
- 16) Visser GHA, de Valk HW : Is the evidence strongly enough to change the diagnostic criteria for gestational diabetes now? *AJOG*, 2012
- 17) IADPSG Consensus Panel Writing Group, HAPO Study Steering Committee : The diagnosis of gestational diabetes mellitus : new paradigms or status quo? *J Matern-Fetal Neonat Med*, 1-6, 2012
- 18) OECD : Overweight and obesity. *Health at a Glance 2007 : OECD Indicators*, pp50-51, 2007

妊娠糖尿病にはインスリン抵抗性および インスリン分泌能の両者が独立して関与している

Insulin resistance and β -cell function in Japanese women with gestational diabetes

山下 洋 釘島ゆかり 福田 雅史 渡邊 剛志 水谷 佳敬 楠目 晃子
Hiroshi Yamashita Yukari Kugishima Masashi Fukuda Tsuyoshi Watanabe Yoshinori Mizutani Akiko Kuzume
橋本 崇史 杉見 創 梅崎 靖 菅 幸恵 楠田 展子 安日 一郎
Takashi Hashimoto So Sugimi Yasushi Umezaki Sachie Suga Nobuko Kusuda Ichiro Yasuhi

国立病院機構長崎医療センター産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, NHO Nagasaki Medical Center

受付日 2013 年 3 月 7 日 採択日 2013 年 6 月 10 日

【要約】 妊娠糖尿病 (GDM) の病態には、インスリン抵抗性の増大のみならずインスリン分泌能の低下の関与が示唆されているが、いまだ明確なエビデンスがない。そこで、GDM 妊婦におけるインスリン抵抗性およびインスリン分泌能の両者の関与について簡易指標を用いて検討した。GDM スクリーニング陽性のため妊娠 20 週以降に 75g OGTT を施行した単胎妊娠を対象とし、OGTT 施行時に immunoreactive insulin (IRI) を測定した。インスリン抵抗性指標として homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) を、インスリン分泌能指標として HOMA- β を算出し、これらのインスリン指標と GDM との関連を検討した。GDM の診断には旧診断基準を用いた。解析には多変量ロジスティック回帰を用い、年齢、非妊時 body mass index (BMI)、および GTT 施行週数を補正して検討した。対象は 664 例で 58 例 (8.7%) が GDM と診断された。GDM 群は非 GDM 群に比べて HOMA-IR は高値 (1.94 ± 1.29 vs. 1.53 ± 1.37 , $p < 0.001$)、HOMA- β は低値 (129 ± 71 vs. 199 ± 234 , $p < 0.05$) を示した。多変量解析モデルでは、GDM の発症は、HOMA-IR と正の関連 ($p < 0.001$) を、HOMA- β と負の関連 ($p < 0.01$) を認め、おのおのが独立した因子として GDM 発症と関連していた。HOMA-IR > 75 パーセントイルおよび HOMA- $\beta < 25$ パーセントイルの GDM 発症の補正オッズ比は、それぞれ 4.28 (95% 信頼区間 2.05-8.93) および 4.11 (95% 信頼区間 2.08-8.11) であった。日本人の GDM 発症には、インスリン抵抗性とインスリン分泌能が相互に独立した因子として関与していることが明らかとなった。

◎キーワード：インスリン抵抗性、インスリン分泌能、妊娠糖尿病

はじめに

妊娠中のインスリン抵抗性の増大は、胎児にグルコースを供給するための生理的な変化である。その一方、インスリン抵抗性の過剰な増加は、妊娠糖尿病 (GDM) の発症と関連することが報告されている^{1,2)}。日本人における GDM の病態は、インスリン抵抗性の増大のみならずインスリン分泌能の低下の関与が示唆されているが³⁾、いまだ明確なエビデンスがない。そこでわれわれは、GDM 妊婦におけるインスリン抵抗

性およびインスリン分泌能の両者の関与について簡易指標を用いてその関連性について検討した。

方 法

2010 年 6 月までに長崎医療センターで分娩した単胎症例で、50g グルコースチャレンジテスト (GCT) 陽性 (カットオフ値 135 mg/dl)、または非妊時 BMI > 24 、巨大児分娩既往、原因不明の死産歴、および large-for-gestational age (LGA) あるいは羊水過多を認めるなどの GDM リスク因子のために、妊娠 20 週以

降に 75g 経口糖負荷試験 (OGTT) を施行した症例を対象として後方視的検討を行った。75g OGTT 施行時に immunoreactive insulin (IRI) を測定し、インスリン抵抗性指標として homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)^{4,5)} を、インスリン分泌能指標として HOMA- β ⁴⁾ を算出し、これらのインスリン指標と GDM との関連を検討した。HOMA-IR および HOMA- β は下記により算出した。

$$\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{FIRI} / 405$$

$$\text{HOMA-}\beta = 360 \times \text{FIRI} / (\text{FPG}-63)$$

FPG : fasting plasma glucose

FIRI : fasting immunoreactive insulin

GDM 発症と、インスリン抵抗性指標 (HOMA-IR) およびインスリン分泌能指標 (HOMA- β) との関連性の解析には多変量ロジスティック回帰分析を用い、年齢、非妊時 body mass index (BMI)、および OGTT 施行週数を補正して検討した。なお、GDM の診断は旧診断基準⁶⁾ を用いた。統計解析には、StatMate III for Windows (アトムス、東京) および Excel 多変量解析 Ver.5.0 for Windows (エスミ、東京) を用いた。

結 果

75g OGTT を妊娠 20 週以降に施行した単胎症例は 664 例であった。全対象症例の臨床背景、周産期結果、および 75g OGTT の各測定値の結果を表 1 に示した。全対象症例の 75g OGTT 施行妊娠週数は 30.3 \pm 4.0 週 (平均 \pm SD 値) で 58 例 (8.7%) が GDM と診断された (GDM 群)。インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR およびインスリン分泌能の指標である HOMA- β は、おのおの 1.6 \pm 1.4 および 193.0 \pm 224.9 であった (表 1)。GDM 群は耐糖能が正常と診断された正常群 (n=606) と比べて、非妊時 BMI は有意に高値 (p<0.05) であったが、妊娠中の体重増加は有意に少なかった (p<0.001) (表 2)。また GDM 群では 75g OGTT が有意に早く施行されていた (p<0.01)。インスリン指標の比較では、GDM 群は正常群に比べて、HOMA-IR は有意に高値で (p<0.01)、HOMA- β は 35% 低下していた (p<0.001) (表 2)。そこで、これらのインスリン指標と GDM 発症との関連性を、年齢、非妊時 BMI、および OGTT 施行週数を交絡因子として補正して多変量ロジスティック回帰分析モデルで検討した。GDM の発症は、HOMA-IR と正の関連 (p<0.001) を、HOMA- β と負の関連 (p<0.01) を認め、おのおのが独立した因子として GDM 発症と関連していた (表 3)。さらに、それぞれのインスリン指標を、

表 1 全症例の母体背景、周産期結果、および 75g OGTT の結果

	平均 \pm SD
母体年齢(歳)	32.0 \pm 5.0
未産婦	308(46.4%)
非妊時体重(kg)	55.7 \pm 11.8
非妊時BMI(kg/m ²)	22.5 \pm 4.5
妊娠中の体重増加(kg)	9.5 \pm 4.4
分娩週数(週)	38.9 \pm 1.9
新生児出生体重(g)	3,020 \pm 507
妊娠糖尿病	58(8.7%)
OGTT 施行週数(週)	30.3 \pm 4.0
空腹時血糖 (mg/dl)	80.3 \pm 8.1
1h-血糖 (mg/dl)	149.5 \pm 28.3
2h-血糖 (mg/dl)	126.9 \pm 26.5
空腹時IRI(μ U/ml)	7.7 \pm 5.2
1h-IRI (μ U/ml)	72.1 \pm 41.9
2h-IRI (μ U/ml)	62.8 \pm 38.5
HbA1c(%)	5.0 \pm 0.5
HOMA-IR	1.6 \pm 1.4
HOMA- β	193.0 \pm 224.9

OGTT, oral glucose tolerance test. BMI, body mass index. IRI, immunoreactive insulin. HOMA, homeostasis model assessment. IR, insulin resistance. (n=664)

HOMA-IR > 75 パーセントイルおよび HOMA- β < 25 パーセントイルというカテゴリ変数として同様の検討を行った結果、GDM 発症関連補正オッズ比は、おのおの 4.28 (95% 信頼区間 2.05-8.93) および 4.11 (95% 信頼区間 2.08-8.11) であった (表 4)。

考 察

今回われわれは、肥満度、年齢、妊娠週数を補正した上でもなお、インスリン抵抗性指標である HOMA-IR の亢進とインスリン分泌能指標である HOMA- β の低下が、それぞれ独立して日本人の GDM の発症と関連していることを明らかにした。

Ryan ら⁷⁾ は、耐糖能正常非妊婦、耐糖能正常妊婦、および GDM 妊婦を対象として正常血糖グルコースクランプ法を用いて GDM の病態について検討した。彼らは、非妊婦に比べて妊婦ではインスリン抵抗性が妊娠後期に増大し、GDM 妊婦では耐糖能正常妊婦に比して、さらに 40% のインスリン抵抗性の増大が起こっていることを示した。また Catalano ら^{2,8)} は、肥満婦