

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

χ^2 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 (μ g/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 (μ g/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 (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) 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 χ^2 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

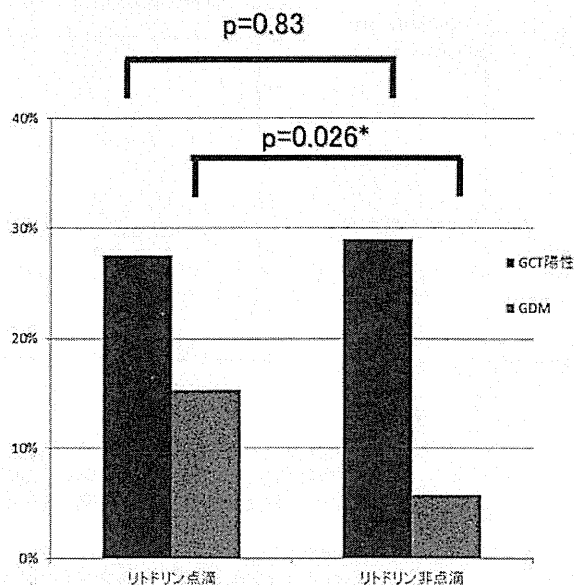
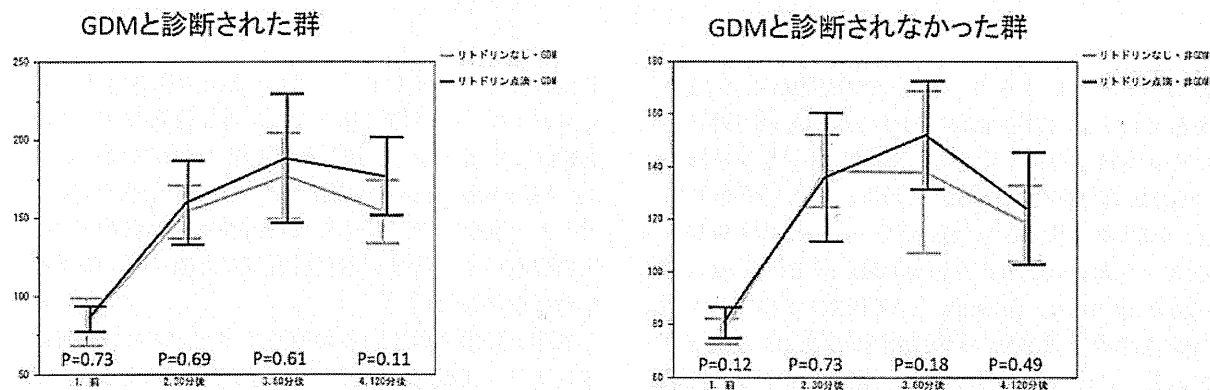


図2 塩酸リトドリン投与による血中グルコース値の比較



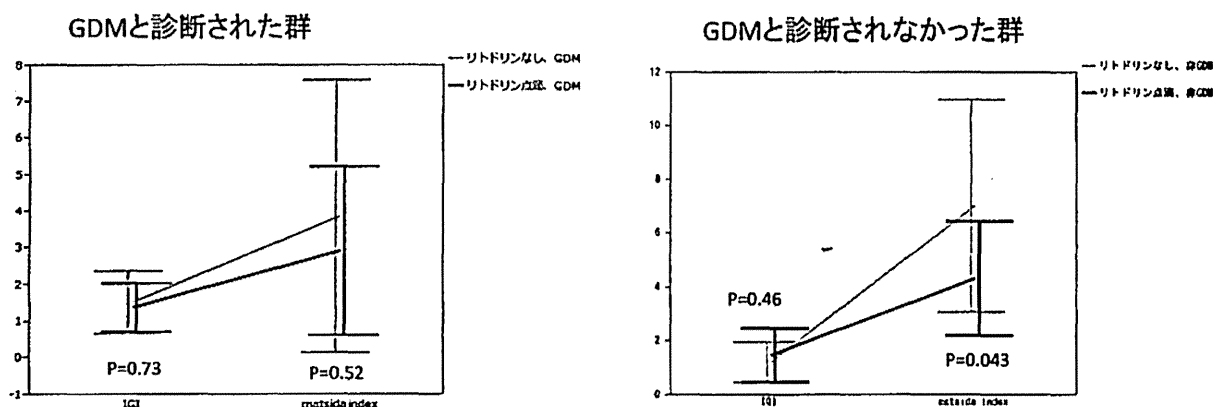
考察

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 β 2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21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(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

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よう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, 花谷啓, 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, 日産婦誌 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) HAP0 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.

糖尿病と妊娠に関する 最新のエビデンス

荒田尚子 ● 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ている。

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パーセンタイル以上、帝王切開、新生児低血糖、臍帯血Cペプチド90パーセンタイル以上の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 パーセンタ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 パーセンタイルのオッズ比			
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 パーセンタ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 パーセンタイル以上, 初回帝王切開, 臍帯血 C ペプチド 90 パーセンタ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 パーセンタ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

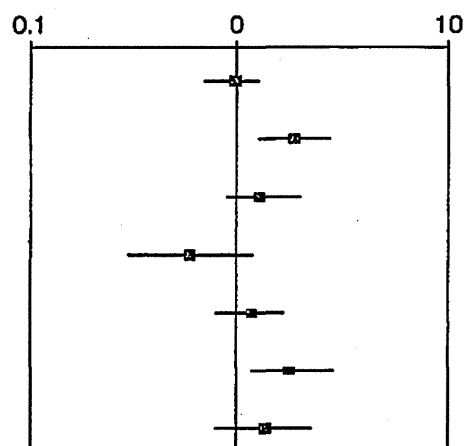
肥満、2型糖尿病発症率の高い民族である北米のピマインディアンの詳細な解析から、胎内での母体糖尿病への曝露は児の肥満や2型糖尿病リスクをのちに増加させることが1990年代に明らかにされた⁷⁾。一方で、ピマインディアン以外の、肥満も糖尿病の頻度も少ない一般の母集団において、この関連性はまだ確立されたものではない。

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、妊娠中の高血糖暴露と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



Author (year)	N	Offspring BMI percentile
Gillman et al, (2003) ^a	14,881	85~95
Hillier et al, (C and C:2007) ^{b,d}	7,782	>85
Hillier et al, (NDDG:2007) ^{b,d}	7,782	>85
Lawlor et al, (2010) ^c	6,584	>85
Gillman et al, (2003) ^a	14,881	>95
Hillier et al, (C and C:2007) ^{b,d}	7,782	>95
Hillier et al, (NDDG:2007) ^{b,d}	7,782	>95

- 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いまだ議論中である。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蔵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)

■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%)	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 (1.8%)	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 (61.6)	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	48.9±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, (%)	6 (7.9)*	27 (2.5)	0	0.018
LGA (Ht&Wt) n, (%)	5 (6.6)	15 (6.5)	3 (16.7)	0.231

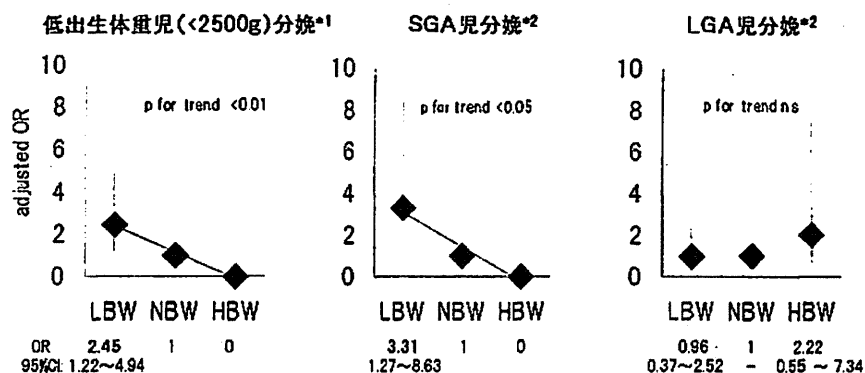
平均±SD, n (%). * p<0.05 vs. 正出生体重群, # p<0.05 vs. 低出生体重群

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

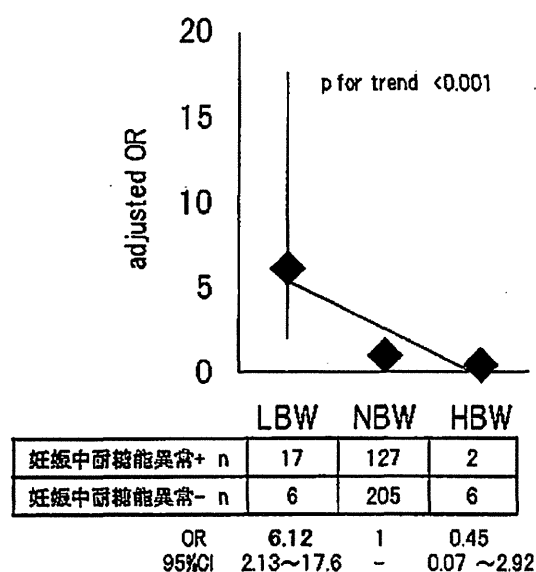


LBW 母体低出生体重、NBW 母体正出生体重、HBW 母体高出生体重

*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 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(加重量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)

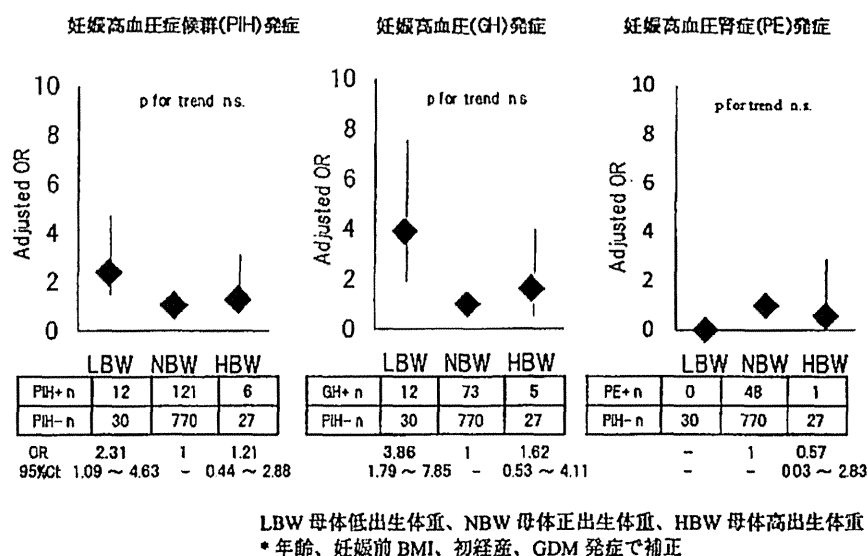
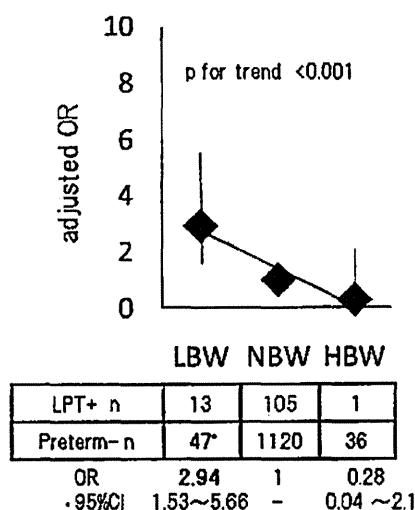


図3 母体正常出生体重を基準とした母体低出生体重と母体高出生体重の妊娠高血圧症候群(PIH)発症に対する調整オッズ比



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	~(2?)

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) 寄木宏明, 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, Lelsenring 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 pre-term 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) Evagelidou EN, Kiortsis DN, Balraktari 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

第 64 回日本産科婦人科学会・学術講演会

専攻医教育プログラム

6. 妊娠と耐糖能異常

国立病院機構長崎医療センター産婦人科

部長 安日 一郎

Glucose Intolerance in Pregnancy

Ichiro YASUHI

Dept of Obstetrics & Gynecology, Nagasaki Medical Center, Nagasaki

はじめに

図 1 は母体の耐糖能異常によってもたらされる糖尿病性巨大児(diabetic macrosomia)の典型的な 1 例である。母体の適切な管理を行うことによって、このような糖尿病性胎児・新生児病は予防でき、それが耐糖能異常妊娠の周産期管理の目標である。

妊娠中の耐糖能の生理的变化： 生理的インスリン抵抗性の惹起

正常妊娠における糖代謝の変化はドラスティックである。母体の生理的インスリン抵抗性の発現がその根幹であり、胎盤から分泌される種々のホルモンやホルモン様物質、あるいはアディポカインなどのインスリン拮抗作用によって惹起される。この生理的インスリン抵抗性の発現のため、食後の母体の末梢臓器(主に筋組織)でのグルコース取込みの低下→高血糖→膵臓β細胞の刺激→インスリンの分泌亢進という一連の変化で、母体は非妊時に比べて高血糖-高インスリン血症を呈する。こうした母体の食後高血糖は胎児へのグル



【図 1】 糖尿病性巨大児の典型像

妊娠中に妊娠糖尿病と診断されていたが、適切な管理が行われず分娩停止のため緊急帝王切開となった(出生体重 4,600g)。帝王切開にも関わらず肩甲難産、腕神経麻痺、重症低血糖、呼吸障害など典型的な糖尿病性胎児・新生児病(diabetic fetopathy)を呈して新生児搬送された。

コース供給を確保する合理的な変化である。一方、空腹時もインスリン抵抗性のために母体のグルコース利用率は低下し胎児への供給のために確保され、母体は脂質を動員してエネルギーを動員しケトン体産生が亢進する。こうした妊娠による生

Key Words: Pregestational diabetes, Gestational diabetes, Diagnosis, Macrosomia, Postpartum follow-up
今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

理的インスリン抵抗性の亢進は強力な耐糖能ストレスであり、妊娠前に発症している糖尿病にとっては明らかな増悪因子となる。一方、妊娠前は正常もしくは境界型のような不顕性耐糖能異常は妊娠によって顕性化する。これが妊娠糖尿病(GDM)である。

妊娠中の血糖コントロール目標は正常妊婦の 血糖プロフィール

耐糖能異常妊婦の血糖管理目標は「正常妊婦と同等の血糖プロフィールを達成すること」にある。妊娠中の血糖管理は食事療法とインスリン療法を基本とする。食事療法の基本概念は、①母児ともに健康に妊娠を維持するために必要なエネルギーを供給し、②かつ食後の高血糖を誘発せず、③さらに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至適カロリー制限食である¹⁾。この条件を達成するためのダイエットは概ね30%減カロリー食であり、過剰なカロリー制限はケトン体産生を亢進させ母児ともに有害である。30%減カロリー食で目標血糖値に到達できなければ、ただちにインスリン治療を開始する。

GDMをめぐる2つの論争

GDMはもともと「GDM既往女性は将来の糖尿病発症のリスクが高い」という概念から提唱された。この将来の糖尿病発症リスクについては多くの臨床研究によって確固たるエビデンスが確立しているが、その際に用いられた診断基準は100gOGTTを用い、カットオフ値を正常妊婦の平均+2SD値として便宜的設定されたものであった²⁾。すなわち、GDMの疾患概念もその診断基準も、いずれも周産期合併症という観点から始まったものではない。これが「GDMは産科疾患なのか？」というその後30年に及ぶ長い論争の始まりである。妊娠前糖尿病のレベルの母体高血糖が、胎児死亡に至るほどの重篤な周産期合併症と関連していることは議論の余地はない。しかし、糖尿病よりは軽症の母体高血糖が果たして妊娠前糖尿病と同様の様々な周産期合併症の原因となるのか、ということについては明確なエビデンスがな

いまであった。その論点は以下の2つである。

(1) 軽症の母体高血糖は、はたして本当に母子の周産期合併症を増加させるのか？

(2) そうした軽症の母体高血糖を治療することが、果たして周産期予後の改善に貢献するのか？

軽症の母体高血糖は、果たして本当に母子の 周産期合併症を増加させるのか？： HAPO研究³⁾が提供したエビデンス

Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes(HAPO)研究³⁾は、この第1の命題に明確なエビデンスを提供する画期的なランドマーク研究となった。International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups(IADPSG)が主導したこの研究は、全妊婦に妊娠24~32週に75gOGTTを施行し空腹時血糖値105mg/dL以下かつ2時間値200mg/dL以下の妊婦を対象として、GDMとしての治療的介入を一切行わずルーチンの周産期管理を行ってその周産期予後を観察した(非介入観察試験)。周産期予後の第1結果指標として巨大児、初回帝王切開、症候性新生児高血糖、および臍帯血高Cペプチド血症(胎児の高インスリン血症の指標)、第2結果指標として、早産、肩甲難産あるいは分娩損傷、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発症リスクを検討した。詳細は省略するが、いずれの結果指標もOGTT時の母体の血糖値が上昇するにつれて有意にその発症リスクが増加した。その母体血糖値の上昇と周産期合併症の発症リスクの増加との関連は直線的であり、また、OGTTの各血糖値(空腹時、1時間、および2時間値)が各々独立して周産期合併症の発症と関連していた。HAPO研究は、GDMをめぐる30年にわたる論争の第1の命題に明確なエビデンスを提供したのである。

軽症の母体高血糖を治療することが、果たして 周産期予後の改善に貢献するのか？： 軽症GDMの治療に関する初めてのRCT

2005年と2010年、オーストラリアと米国から、軽症GDMの治療効果に関する初の無作為割付け試験(RCT)が相次いで報告された⁴⁾⁵⁾。いずれの