

【表 1】 GDM の新診断基準 (2010)⁷⁾

75gOGTT	カットオフ値
空腹時 (mg/dL)	92
1 時間 (mg/dL)	180
2 時間 (mg/dL)	153

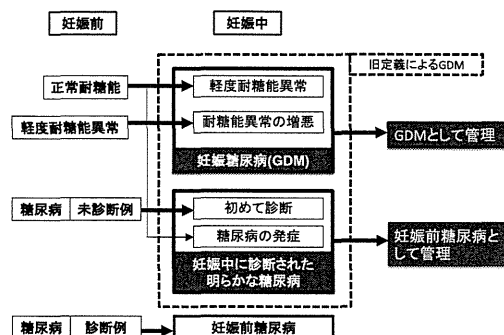
1 ポイントのみの異常で GDM と診断

RCT も軽症 GDM 妊婦を対象に、産科ルーチンケアを行う群と GDM として治療的介入を行う群を比較した RCT である。2つの RCT の結果はほとんど同じであり、GDM として治療的介入を行うことによって、出生体重は有意に減少し、巨大児、肩甲難産、初回帝王切開、妊娠高血圧腎症のいずれの周産期合併症の頻度も有意に低下した。すなわち、軽症 GDM でも治療的介入を行うことによって周産期予後の改善に寄与することが質の高いエビデンスとして、GDM の歴史の中で初めて明らかとなったのである。

GDM の新しい国際標準診断基準と定義の変更

HAPO 研究の成果を受けて、IADPSG は 75 gOGTT による GDM の新診断基準⁸⁾を提唱、わが国も 2010 年に導入した⁷⁾(表 1)。旧来の診断基準があくまで母体の糖尿病発症リスクとの関連を背景としているのに対し、新たな診断基準は周産期合併症との関連というエビデンスに基づくものであるという点で画期的である。OGTT の各血糖値は各々独立して周産期合併症の発症に寄与していることから、3 ポイントのうち、いずれか 1 ポイントの異常で GDM と診断することとした。この点が旧来の診断基準との最大の相違点となった。

新診断基準が旧来の基準と異なるもう一つの特徴は、GDM の定義の変更である。旧診断基準による GDM は、「妊娠中に発生したか、または初めて認識された(あらゆる程度の)耐糖能低下」と定義され、妊娠中の軽度の高血糖から妊娠前糖尿病と同等の重症高血糖まで、様々な重症度のものを包括した定義であった(図 2)。これに対して新基準による定義では、妊娠中に初めて発見された妊娠前糖尿病に匹敵する重症高血糖を「妊娠中に診断された明らかな糖尿病」という新カテゴリーを設

【図 2】 妊娠中の耐糖能異常の考え方：新基準
破線は旧診断基準による GDM の定義の概念を示す。【表 2】 妊娠中に診断された明らかな糖尿病の診断基準 (2010)⁷⁾

- ①空腹時血糖値 (FPG) $\geq 126\text{mg/dL}$
 - ② $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ (HbA1c [JDS] $\geq 6.1\%$)
 - ③確実な糖尿病性網膜症が存在する場合
 - ④随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$ あるいは 75gOGTT で 2 時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ *
- * いずれの場合も空腹時血糖か HbA1c で確認

定して GDM と区別した(表 2)。これにより GDM は「妊娠前糖尿病より軽症の母体高血糖」という新しい概念としてスタートすることになった(図 2)。

増加する GDM 症例にどう対応するか？

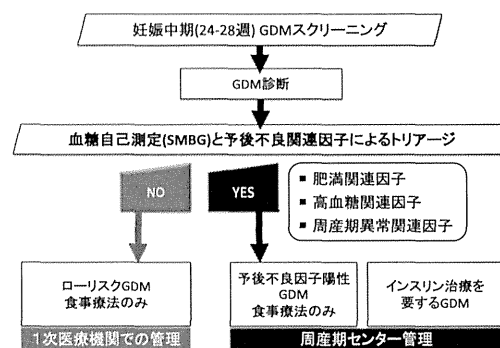
従来は 2 ポイント以上の異常値で診断していたものが、新診断基準では 3つのカットオフ値の 1 つでも満たせば GDM と診断されることで、GDM の頻度が増加すると推測されている。新たに GDM と診断される症例の 90% 以上は 1 ポイントのみの異常例である。このように軽症例を中心に増加する GDM に対して臨床の現場でどのように対応するのか、という新たな論争が起こっている。

GDM の予後不良関連因子⁹⁾

最近、GDM の周産期予後には単に血糖値のみならず、その周産期予後不良に関連する危険因子が存在するという新しい概念が注目されている。

【表3】 長崎医療センターで用いている GDM の
予後不良関連因子⁸⁾

- | |
|---|
| (1) 肥満関連因子 |
| ・非妊時肥満（非妊時 BMI $\geq$ 24, 特に $\geq$ 25） |
| ・体重過増加 |
| (2) 高血糖関連因子 |
| ・75gGTT で 2 時間値 $\geq$ 200mg/dL（新診断基準註釈） |
| ・空腹時高血糖 $\geq$ 92mg/dl（特に $\geq$ 95mg/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3】 予後不良因子トリアージによる GDM 管理⁸⁾

その筆頭は肥満である。GDM 症例では、同等の血糖値であっても肥満妊婦の方がその周産期予後が不良であり、肥満は血糖値とは独立した周産期予後不良因子である⁹⁾¹⁰⁾。第2に、GDM の診断基準を満たす中で、高血糖の程度も予後不良因子である。空腹時血糖値は OGTT の 1 時間値、2 時間値よりも周産期有害事象との関連が強いことも報告されている³⁾⁹⁾。また、我が国の新診断基準では 2 時間値 $\geq$ 200mg/dL を示す場合を、予後不良に関連する「high-risk GDM」として新たに定義した⁷⁾。このように GDM には、その周産期予後不良と関連する危険因子が想定され、国際的にはこうした危険因子を有する場合を「ハイリスク GDM」という新しい概念が提唱されつつある。我が国の新診断基準の「high-risk GDM」と区別するため、ここでは便宜上、「周産期予後不良因子を有する GDM」とする。現在、我々が用いている予後不良関連因子を表3にまとめた。

予後不良関連因子を用いた GDM のトリアージ⁸⁾

現在、我々が行っている GDM 管理のフローチャートを図7に示す。妊娠中期のスクリーニングで GDM と診断された症例は、まず血糖自己測定(SMBG)を行う。SMBG でインスリン治療の導入を必要とする症例は周産期センターで妊娠・分娩管理を行う。SMBG は正常でその時点ではインスリン治療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 GDM」は、その後の経過の中で巨大児の発症やインスリン治療を必

要とするリスクが高く、引き続き周産期センターでの管理を継続する。SMBG が正常で周産期予後不良因子のない症例は、「ローリスク GDM」として診療所へ逆紹介が可能である。このような SMBG と周産期予後不良因子を組み合わせたトリアージによって、増加する GDM に対するより合理的な対応が可能になると期待される。

GDM の産褥フォローアップの重要性

GDM はもともと将来の糖尿病発症リスクとして確立した疾患概念であることは既述したが、肥満と糖尿病のグローバル・パンデミックを背景として、その意義はますます重要なものとなっている。米国産婦人科学会は 2009 年、「すべての GDM 発症例は産褥 6～12 週で再検査を行うべきであり、その結果に基づいて薬物治療介入も含めた GDM 既往女性の適切な管理を行うべきである。」と勧告した¹¹⁾。一方、わが国の GDM 既往女性のフォローアップは極めて不十分な現状である。

GDM はインスリン抵抗性の過剰亢進を背景とし、2 型糖尿病はもとより、高血圧、肥満、高脂血症等のメタボリック症候群とその下流にある心血管系イベントとの関連が深い。これらは子宮体癌のリスク因子でもある。このように、GDM 既往女性のフォローアップは、妊娠を契機とした女性の生涯にわたるウィメンズ・ヘルスケアのモデルともいえるテーマである。

また、わが国の耐糖能異常に関連した先天奇形の発症は、妊娠前に適切に診断されていない「妊娠時に診断された明らかな糖尿病」のケースに圧倒的に多い¹²⁾。GDM 既往女性が適切にフォローアップされることなく次の妊娠に至り、その時点ですでに糖尿病を発症していたため奇形を危惧する、といった不幸を予防することは産婦人科医にとって重要な課題である。

文 献

- 1) Jovanovic-Peterson L, Peterson M. Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes. *J Am Coll Nutr* 1990; 9: 320—325
- 2) O'Sullivan JB. Gestational diabetes: factors influencing rate of subsequent diabetes. In: Sutherland HW, Stowers JM, eds. *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*. New York: Springer-Verlag; 1978, p. 429
- 3) The HAPO study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *N Eng J Med* 2008; 358: 1191—2002
- 4) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Eng J Med* 2005; 352(24): 2477—2486
- 5) Landon MN, Spong CY, Thom E, et al. A multi-center, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139—1148
- 6) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676—682
- 7) 日本産科婦人科学会. 日本糖尿病・妊娠学会の妊娠糖尿病診断基準について. 日本産科婦人科学会 HP, http://www.jsog.jp/jsog_web/html/committee/specialty/pdf/gdm_100621_62_8.pdf (2010.7.4)
- 8) 山下 洋, 釘島ゆかり, 楠目晃子, 山内祐樹, 橋本崇史, 杉見 創, 八並直子, 菅 幸恵, 福田雅史, 楠田展子, 安日一郎. 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* 2012, 印刷中
- 9) Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 989—997
- 10) HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010; 117: 575—584
- 11) ACOG Committee opinion # 435: Postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1419—1421
- 12) 和栗雅子. 妊娠糖尿病と先天奇形: 見逃されていた糖尿病症例の妊娠前発見・管理, 分娩後のフォローアップの重要性. 藤田富雄, 豊田長康編. *妊娠と糖尿病 診療スタンダード*. 京都: 金芳堂; 2002, p. 253—259

特集 糖尿病と妊娠における新たな展開

妊娠時に診断された耐糖能異常

～新しい診断基準の意義と問題点～

安日 一郎 Ichiro Yasuhi (国立病院機構長崎医療センター産婦人科部長)

● key words 妊娠糖尿病／妊娠時に診断された明らかな糖尿病／診断基準／周産期管理

はじめに

2010年6月、日本産科婦人科学会および日本糖尿病学会の両学会において妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus: GDM)の新しい診断基準¹⁾が承認された。この新診断基準の導入は、われわれ産婦人科医が30年余りも未解決のまま抱え続けてきた論争に終止符を打つという意味で、きわめてエポックメイキングな出来事となった。一方、この新診断基準の提案は、世界各国の産科医療の現場に少なからぬ混乱を生じさせるとともに、新たな課題と論争点を提供しているのも事実である。ここではGDMの歴史をふまえて、この新診断基準の意義と問題点について概説したい。

I. GDMという疾患概念の歴史的背景

1 ボストン GDM 研究

GDMはもともと「妊娠中にGDMと診断された女性は、その後の将来にわたる糖尿病発症のリスクが高い」という疾患概念として提唱された。「妊娠と将来の糖尿病発症」との関連についてのアプローチは1930年代に遡る。女性の糖尿病発症の危険因子として妊娠が注目された最初の仮説は、妊娠という耐糖能ストレスの重積、すなわち多産が糖尿病発症の危険因子となるというものであった。しかし、

その後に展開された疫学的調査は、多産と糖尿病発症との関係には否定的な結論に至った²⁾。この妊娠と将来の糖尿病発症との関連に突破口をもたらしたのが有名なボストンGDM研究³⁾である。O'Sullivanという内科医による16年間にわたる前方視的コホート研究で、GDM既往女性は、GDMを発症しなかった女性に比べてきわめて高率に糖尿病を発症することが報告された。ボストンGDM研究のフォローアップは28年間にわたり、GDM既往女性が将来の糖尿病発症率は40%程度(図1)、境界型の耐糖能異常を加えると70%にも達した²⁾。GDM既往がその女性の将来の糖尿病発症のリスクとなることは、その後多くの報告によって確固たる事実として確立している⁴⁾。

2 GDMの旧診断基準：GDM論争の火種

このボストン研究の際に用いられた診断基準(O'Sullivan基準)は100gOGTT・3時間法である。用いられたカットオフ値は、空腹時値から3時間値までいずれも正常妊婦の平均+2SD(標準偏差)値として設定された。これは便宜上の統計学的処理によって算出されたカットオフ値であった。現在まで、米国で最も汎用されているCarpenter & Coustan診断基準(1982年、100gOGTT、3時間法)⁵⁾は、このO'Sullivan基準を血清による酵素法に理論変換したカットオフ値を用いたものである。一方、75gOGTTを用いた日本の旧診断基準(2時間法)⁶⁾や米国のNational Diabetes Data Group診断基準(3時間法)⁶⁾のカットオフ値も同様に、正常妊婦の実際の測定結果の平均+2SD値という統計的

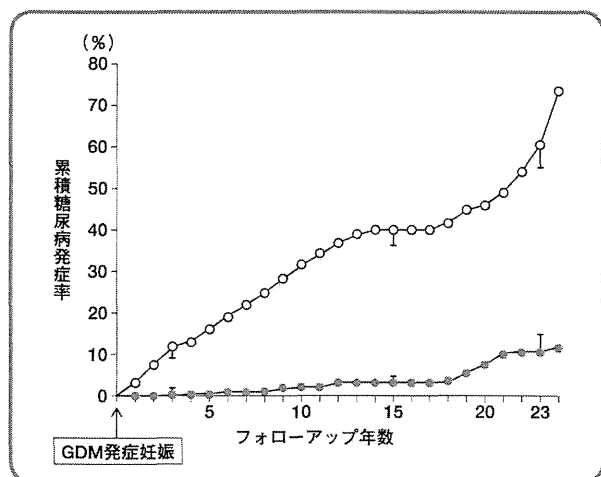


図1. ボストン GDM 研究：GDM 既往女性は将来高率に糖尿病を発症する

○：GDM 既往女性、●：GDM 既往のない女性

(文献2より引用)

手法で設定された。O'Sullivan 基準が GDM 既往女性の長期予後というエビデンスを背景としたものであるということは、それと同じ手法(平均+2SD 値)で作られたこれらの診断基準も同様の意義を有する。WHO 基準⁷⁾はこれらの手法とは異なり、妊娠による母体の耐糖能の変化を無視して単に非妊時の境界型基準を当てはめたに過ぎないが、この非妊時の境界型基準はまさに将来の糖尿病発症のリスクを前提としている。したがって、従来の GDM 診断基準はいずれも将来の糖尿病発症のリスクを前提として設定され、そのリスクに関しては前述したようにすでに多くのエビデンスでその意義が確立されているものの、これらの診断基準はいずれも周産期予後との関連性から導きだされたものではない。

ところで、従来の診断基準による GDM は、「正常群」と比較するとその周産期予後は明らかに不良である。ここには2つのトリックが隠れている。第1に、従来の診断基準による GDM には、妊娠中に初めて診断された妊娠前糖尿病のような重症高血糖症例が含まれている。診断基準が各国で不統一である一方、第2回 GDM 国際ワークショップ・会議以来、GDM の定義は、「妊娠中に初めて診断もしくは発症したあらゆる程度の耐糖能異常」としてコンセンサスが得られていた⁸⁾。そのため、GDM の診断基準の不統一にもかかわらず、妊娠を契機に診断された妊娠前糖尿病

のように比較的重症の高血糖も GDM のカテゴリーに含まれることとなった。このことは、GDM の周産期合併症は比較的重症高血糖症例によって引き起こされるに過ぎないのではないか、軽症の母体高血糖が果たして周産期予後の増悪因子となるのか、軽症母体高血糖と周産期予後との関連は、母体の肥満、高年齢、高血圧をはじめとした合併症など患者背景の交絡因子による見かけ上の関連ではないのか、という疑問についての明確なエビデンスがないまま今日に至っていた。

第2の問題は、母体の血糖値の上昇と周産期合併症リスクの上昇の関係は直線的関連であるという事実である[このことは、後述する HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) 研究⁹⁾によってあらためて確認されるのであるが]。1984 年、日本の 75gOGTT の診断基準を設定する際にもその変局点を求めて、1点のみの異常と2点以上の異常例で周産期予後は異なるのか、という点も含めたさまざまな角度から検討されたが、結局そのような明確な変局点を見い出すに至らなかった¹⁰⁾。したがって、日本の診断基準も含めて2点以上の異常値で GDM を診断する根拠に乏しく、1点のみの異常例でも周産期予後は不良であるという報告も少なくない¹¹⁾¹²⁾。すなわち、従来の GDM 診断基準は厳密すぎるという立場からの批判も一方で渦巻いていた。

このように、従来の診断基準による GDM は、周産期予後の視点からのエビデンスを欠いているという観点から、GDM が果たして周産期合併症であるのかという疾患概念に関する本質的な論争が長い間、未解決のままであった。こうした背景に加えて、evidence based medicine の隆盛が始まった1990年代前半には、「糖尿病に至らない程度の母体高血糖と周産期予後との関連に関する population-based の臨床研究が確立されるまで、臨床研究目的以外で妊婦に対する OGTT はすべて中止すべきである。」という批判¹³⁾にまで達していた。さらに、前述したように国際的に診断基準が不統一のままであることも大きな問題であった。こうした批判とジレンマを背景として、国際多施設共同研究である HAPO 研究プロジェクト⁹⁾が誕生したのである。

II. HAPO 研究プロジェクト

IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group) のイニシアチブのもと、世界9ヵ国15周産期センター、25,000例の単胎妊婦の参加を得て行われた前方視的未介入観察研究であるHAPO研究の主目的は次の2点であった。第1に、妊娠前糖尿病(pregestational diabetes)のような重症の高血糖妊婦を除いた軽症の母体高血糖が、果たして周産期の種々の合併症と関連があるかという臨床命題を検証することである。そして第2の目的は、周産期予後をアウトカムとした新しい国際標準診断基準を策定することであった。

III. 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 研究が提供したエビデンス

HAPO 研究は、全妊婦に妊娠24～32週に75gOGTTを施行、空腹時血糖値105mg/dL以下かつ2時間値200mg/dL以下の妊婦に限定して妊娠前糖尿病より軽症の妊婦が対象であることを担保した。妊婦本人はもとより主治医や施設にもOGTTの結果を伏せたまま、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検討した。検討した周産期予後の第1結果指標は、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)であり、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。その詳細は省略するが、以下の点が明らかとなった。①いずれの結果指標も75gOGTT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。②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関連であり、また、③OGTTの各血糖値、すなわち空腹時値、1時間値、および2時間値の各血糖値がおのおの独立して周産期合併症の発症と関連していたということが明確に示された。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。

IV. 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 GDM の治療に関する初めての RCT

2005年、オーストラリアから軽症GDMの治療効果に関する初めての無作為割付け試験(Randomized Controlled Trial: RCT)¹⁴⁾が報告された。引き続いて2009年には、米国初の世界で2番目のRCTが報告された¹⁵⁾。いずれのRCTも妊娠中期に全妊婦に75gOGTTを施行し、空腹時血糖が正常で負荷後値が異常値を示した妊婦を対象に、産科ルーチンケアを行う群とGDMとして治療的介入を行う群の2アームの比較検討である。2つのRCTで用いられたGDM診断基準が異なるため全く同等の対象ではないが、いずれも空腹時血糖値を正常に設定することで軽症GDMであることを担保した。実際、2つのRCTの対象となった妊婦の平均空腹時血糖値は86mg/dL程度で同等であり、軽症GDMを対象としている点で共通している。詳細は省略するが、2つのRCTの結果はほとんど同じであり、GDMとして治療的介入を行うことによって、出生体重は有意に減少し、巨大児、肩甲難産、初回帝王切開、妊娠高血圧腎症のいずれの周産期合併症の頻度も有意に低下した。すなわち、軽症GDMでも治療的介入を行うことによって周産期予後の改善に寄与することがRCTによる質の高いエビデンスとして、GDMの歴史のなかで、初めて明らかとなったのである^{14) 15)}。

V. GDM の新しい国際標準診断基準と 定義の変更

HAPO 研究の成果を受けて、IADPSGは75gOGTTによるGDMの新診断基準の策定に着手した。前述したように旧来の診断基準があくまで母体の糖尿病発症リスクとの関連を背景としているのに対し、新たな診断基準は周産期合併症との関連というエビデンスに基づくものであるという点で画期的である。しかしながら、母体の血糖値と周産期合併症の発症リスクは直線的な関係であることがあらためて確認され、リスクが明らかに上昇する変局点が見い出せなかった⁹⁾。

そこでIADPSGでは、日本も含む世界各国のエキスパートによるコンセンサス・パネルを組織し、3回にわたる国

表 1. GDM の新診断基準 (2010)

75gOGTT	カットオフ値
空腹時 (mg/dL)	92
1 時間 (mg/dL)	180
2 時間 (mg/dL)	153

1 ポイントのみの異常で GDM と診断
(文献 1 より引用)

表 2. 妊娠中に診断された明らかな糖尿病の診断基準 (2010)

- ①空腹時血糖値 (FPG) $\geq 126\text{mg/dL}$
- ②HbA1c ≥ 6.5 (HbA1c [JDS] $\geq 6.1\%$)
- ③確実な糖尿病網膜症が存在する場合
- ④随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$ あるいは 75gOGTT で 2 時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ *

*いずれの場合も空腹時血糖が HbA1c で確認

(文献 1 より引用)

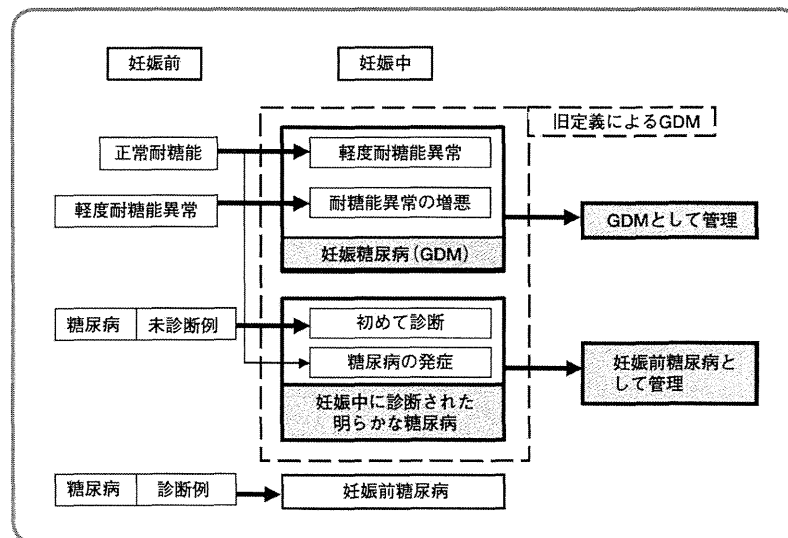


図 2. 新診断基準による妊娠中の耐糖能異常の定義：旧基準の定義との相違

際会議とメーリング・リストによるアンケートなどを重ねて新診断基準の策定作業を進めた¹⁶⁾。そこで最終的に得られたコンセンサスは、巨大児、新生児体脂肪比、および臍帯血高 C ペプチド血症の発症のオッズ比を 1.75 となる各血糖値を診断基準のカットオフ値として設定するという結論である。OGTT の各血糖値はおおの独立して周産期合併症の発症に寄与していることから、3 ポイントのうち、いずれか 1 ポイントの異常で GDM と診断することとした (表 1)。この点が旧来の診断基準との最大の相違点となった。

IADPSG 新診断基準が旧来の基準と異なるもう 1 つの特徴は、GDM の定義の変更である。旧来の診断基準による GDM は、「妊娠中に発生したか、または初めて認識された (あらゆる程度の) 耐糖能低下」と定義され、妊娠中の軽度の高血糖から妊娠前糖尿病と同等の重症高血糖まで、さま

ざまな重症度のものを包括した定義であった (図 2)。これに対して新基準による定義では、妊娠中に初めて発見された妊娠前糖尿病に匹敵する重症高血糖を「妊娠中に診断された明らかな糖尿病」という新しいカテゴリーを設定して GDM と区別した (表 2, 図 2)。これにより GDM は「妊娠前糖尿病より軽症の母体高血糖」という新しい概念としてスタートすることになった¹⁶⁾。

日本は世界に先駆けて IADPSG 診断基準を GDM の新診断基準として導入した。導入にあたって、「妊娠中に診断された明らかな糖尿病」の基準には IADPSG 基準に加えて、日本独自に「確実な糖尿病性網膜症が存在する場合」という項目を追加した。また、「随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$ あるいは 75gOGTT で 2 時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ 」の場合は、「空腹時血糖が HbA1c で確認」すること、空腹時血糖および HbA1c 値が基準に達していない場合は、「妊娠時に診断された明

らかな糖尿病とは判定し難いので、High risk GDMとし、妊娠中は糖尿病に準じた管理を行い、出産後は糖尿病に移行する可能性が高いので嚴重なフォローアップが必要である。」という日本独自の註釈を追記した¹¹⁾(表2)。

VI. 増加する GDM 症例にどう対応するか

従来は2ポイント以上の異常値で診断していたものが、新診断基準では3つのカットオフ値の1つでも満たせばGDMと診断されることにより、GDMの頻度が増加することは異論がない。HAPO研究データによるシミュレーションでは16.1%⁹⁾、欧州のデータでは12.4%¹⁷⁾、そして「肥満大国」米国では30%を超える頻度になるのではないかと危惧されている。日本の全妊婦にOGTTを施行した多施設共同研究データによるシミュレーションでは12.1%という頻度が報告¹⁸⁾されている。従来の3~4%というGDMの頻度は、3~4倍に増加することになる。グルコース・チャレンジ試験(GCT)をスクリーニング法として用いた自験例のシミュレーションでは3.4%(旧基準)から6.1%(新基準)に増加した¹⁹⁾。新たにGDMと診断される症例の90%以上は1ポイントのみの異常例である。

ところで、GCTをスクリーニング法として用いた場合には、少なからぬGDM症例がスクリーニング陰性として診断されない可能性があり、おおむねその感度は50%程度と推測される。新基準によるGDMのスクリーニング法は今後の重要な課題である。IADPSGはスクリーニングを省略して妊婦全例に直接75gOGTTを行うことを推奨している¹⁶⁾。

このように軽症例を中心に増加するGDMに対して臨床の現場でどのように対応するのか、という新たな論争が起こっている。

VII. GDMの予後不良関連因子

GDMの異常ポイント数による治療トリアージ、すなわち、2ポイント以上の異常例は従来通りインスリン治療も含めた嚴重な管理を行い、一方、1ポイント異常例は食事療法でよいとする考え方がある。しかし、そもそもOGTT

の各血糖値がおのおの独立して周産期合併症の発症に関与しており⁹⁾、2ポイント以上の異常例と1ポイントのみの異常例を区別することは論理的根拠に乏しい。また、旧診断基準に関しても1ポイント異常例の予後が不良であることが従来より指摘されていた¹¹⁾¹²⁾。

最近、GDMの周産期予後には単に血糖値のみならず、その周産期予後不良に関連する危険因子が存在するという新しい概念が注目されている。その危険因子の筆頭は肥満である。GDM症例では、同等の血糖値であっても肥満妊婦のほうがその周産期予後が不良であり、肥満は血糖値とは独立した周産期予後不良因子である²⁰⁾。とりわけ「肥満のパンデミック」とも称される昨今の世界的な肥満人口の増加を背景として、そのリスクの重さが増している。第2に、GDMの診断基準を満たすなかで、高血糖の程度も予後不良因子とされる。特に空腹時血糖値は、OGTTの1時間値、2時間値よりも周産期有害事象との関連が強いことが報告されている⁹⁾²¹⁾。また、わが国の新診断基準では2時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ を示す場合を、予後不良に関連する「high-risk GDM」として新たに定義した¹⁾。これは、IADPSGの新診断基準を含めてGDM診断基準のなかでは世界で初めてGDMのリスクに言及したものとなった。このようにGDMには、その周産期予後不良に関連する危険因子が想定され、国際的にはこうした危険因子を有する場合を「ハイリスクGDM」という新しい概念が提唱されつつある。この「ハイリスクGDM」という用語は、わが国の新診断基準の「high-risk GDM」(表2)と区別するため、ここでは「周産期予後不良因子を有するGDM」と称する。

われわれは新基準によるGDM症例は、その異常ポイント数に関わらず予後不良に関連する因子が存在するという仮説を検討している。現在、長崎医療センターで用いている予後不良関連因子¹⁹⁾を表3にまとめた。

VIII. 予後不良関連因子を用いた GDM のトリアージ

図3に長崎医療センターで行っているGDM管理のフローチャート¹⁹⁾を示した。妊娠中期のスクリーニングでGDMと診断された症例は、まず血糖自己測定(SMBG)を行う。SMBGでインスリン治療の導入を必要とする症例は周産期センターでの妊娠・分娩管理を行う。SMBGは正常

表 3. 長崎医療センターで用いている GDM の
予後不良関連因子

- (1) 肥満関連因子
 - ・非妊時肥満（非妊時 BMI $\geq 24\text{kg/m}^2$ 、特に $\geq 25\text{kg/m}^2$ ）
 - ・体重過増加
- (2) 高血糖関連因子
 - ・75gOGTT で 2 時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ （新診断基準注釈）
 - ・空腹時高血糖 $\geq 92\text{mg/dL}$ （特に $\geq 95\text{mg/dL}$ ）
 - ・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（ $\geq 3,500\text{g}$ ）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

（文献 19 より引用）

で、その時点ではインスリン治療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 GDM」(表 3) は、その後の経過のなかで巨大児の発症やインスリン治療を必要とするリスクが高く、引き続き周産期センターでの管理を継続する。SMBG が正常で周産期予後不良因子のない症例は、「ローリスク GDM」として診療所へ逆紹介が可能と考えている。このような SMBG と周産期予後不良因子を組み合わせたトリアージによって、増加する GDM に対するより合理的な対応が可能になると期待される。

IX. GDM の産褥フォローアップの重要性

GDM はもともと将来の糖尿病発症リスクとして確立した疾患概念であることは既述したが、肥満と糖尿病のグローバル・パンデミックを背景として、その意義はますます重要なものとなっている。O'Sullivan によって、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が確立された 1970 年代から 40 年を経て、今世界は発展途上国も巻き込んだ糖尿病パンデミックの時代に突入している。最近の報告ではより短期間により高率に糖尿病を発症することが危惧されており、GDM 既往女性のフォローアップはますます重要な課題として注目されている。そうした背景から、米国産科婦人科学会(The American Congress of Obstetricians and Gynecologists : ACOG)²²⁾ は 2009 年に「すべての GDM 発症例は産褥 6 ～ 12 週で再検査を行うべきであり、その結果に基づいて薬物治療介入も含めた GDM

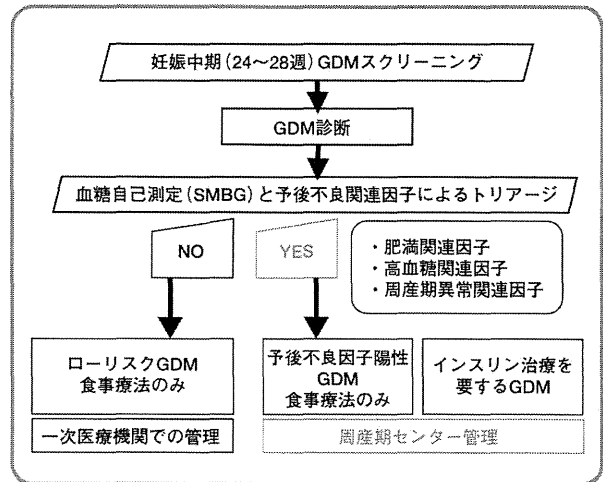


図 3. 予後不良因子トリアージによる GDM 管理

（文献 19 より引用）

既往女性の適切な管理を行うべきである」とあらためて勧告した。

わが国の GDM 既往女性のフォローアップは、産婦人科医のなかでも認識がまだまだ不十分である。GDM 既往女性は、その病態としてインスリン抵抗性の増大を背景とし、2 型糖尿病のみならず、高血圧、肥満、高脂血症などのメタボリック症候群とその下流にある心血管系イベントとの関連も深い。また、メタボリック症候群や 2 型糖尿病は子宮体癌のリスク因子でもある。このように、GDM 既往女性のフォローアップは、妊娠を契機とした女性の生涯にわたるウィメンズ・ヘルスケアのモデルとなるテーマである。産婦人科医や糖尿病内科医のみのテーマに終わらず、ウィメンズ・ヘルスケアの観点から広く家庭医や総合医への啓発を行うとともに、助産師、保健師、栄養士、糖尿病療養指導士らを巻き込んだチーム医療としての展開が必要であろう²³⁾。

●文 献

1. 妊娠糖尿病診断基準検討委員会：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 10：21, 2010
2. O'Sullivan JB : The interaction between pregnancy, diabetes, and long-term maternal outcomes. in Diabetes mellitus in pregnancy (2nd ed). ed by Reece EA, Coustan DR, New York, Churchill Livingstone, pp389-397, 1995
3. O'Sullivan JB : Gestational diabetes: factors influencing rate of subsequent diabetes. in Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. ed by Sutherland HW, Stowers JM, New York,

- Springer-Verlag, p429, 1978
4. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al : Type2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **373** : 1773-1779, 2009
 5. Carpenter MW, Coustan DR : Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* **144**: 768-773, 1982
 6. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus : Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **23** (suppl 1) : S4-S19, 2000
 7. Alberti KG, Zimmer PZ : Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* **15** : 539-553, 1998
 8. Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* **34** (suppl 2) : 123-126, 1985
 9. The HAPO study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *N Eng J Med* **358** : 1191-2002, 2008.
 10. 妊婦の糖尿病診断基準ならびに管理検討小委員会：栄養代謝問題委員会報告—糖代謝異常妊婦とくに妊娠糖尿病の診断に関する指針(案)—. *日本産科婦人科学会誌* **36** : 2055-2058, 1984
 11. 安日一郎：妊娠糖尿病の診断基準に関する一考察 妊婦耐糖能異常軽症例の検討から. *日本産科婦人科学会誌* **43** : 1501-1507, 1991
 12. Forest JC, Massé J, Garrido-Russo M : Glucose tolerance test during pregnancy: the significance of one abnormal value. *Clin Biochem* **27** : 299-304, 1994
 13. Hunter DJS, Kierse MJNC : Gestational diabetes. in *Effective care in pregnancy and childbirth*, ed by Chalmers I, Enkin M, Kierse M, Oxford, England, Oxford University Press, pp403-410, 1989
 14. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group : Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Eng J Med* **352** : 2477-2486, 2005
 15. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network : A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* **361** : 1339-1348, 2009
 16. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al : International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* **33** : 676-682, 2010
 17. O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, et al; Atlantic DIP



筆者プロフィール

安日 一郎

1981 年 鹿児島大学医学部卒業

長崎大学産科婦人科学教室入局

1995 ~ 1997 年 米国ブラウン大学留学

長崎大学講師，同助教授を経て，

現在，国立病院機構長崎医療センター産婦人科部長（総合周産期母子医療センター長，地域連携室長を兼任）

日本糖尿病・妊娠学会理事，ALSO インストラクター

collaborators : Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia* **54** : 1670-1675, 2011

18. 山下 秀人，杉山 隆，佐川典正，他：JAGS trial による新基準 GDM スクリーニング法に関する検討. *日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌* **17** : 24, 2011

19. 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* **11** : S34-S35, 2011

20. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S : Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* **204** : 479-487, 2011

21. Langer O, Yogeve Y, Most O, et al : Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* **192** : 989-997, 2005

22. Committee on Obstetric Practice : ACOG Committee Opinion No. 435 : postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* **113** : 1419-1421, 2009

23. 安日一郎：妊婦ケアに関連したウィメンズヘルスケア：妊娠糖尿病をモデルとしたチーム医療としてのウィメンズヘルスケア. *月刊地域医学* **26** : 405-411, 2012

妊娠糖尿病の最新のエビデンスと新たな課題

安日 一郎

Ichiro Yasuhi

独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 産婦人科 Dept. Obstetrics and Gynecology, NHO Nagasaki Medical Center

はじめに

2010年1月、妊娠糖尿病（GDM）の新しい診断基準が国際糖尿病・妊娠学会（IADPSG）から提唱された[1]。これまで各国ではバラバラであったGDMの診断基準が国際的に統一される過程の第一歩である。我が国では2010年6月、世界に先駆けて新診断基準を採用、新診断基準のもとでの新たな診療が開始された[2]。この新基準の採用によってGDM診療がどのように変化するのか、その変化にどのように対応すればよいのか、という臨床的課題について解説するとともに、ハイリスクGDMという新しい概念を提唱したい。

新診断基準で変わること：2つの主な変更点[3], [4]

新診断基準では、従来の診断基準と比べて2つの大きな改訂が行われた。第一は、GDMの定義の変更である。従来は、「妊娠中にはじめて診断されたあらゆる程度の耐糖能異常」をGDMと定義されていた。この従来の定義では、妊娠中にはじめて診断されたものは妊娠前糖尿病（妊娠前

に既に診断されていた糖尿病）と同等の重症例（妊娠前に発症しているにもかかわらず診断されていなかった妊娠前糖尿病）から分娩後には正常化する狭義のGDMに相当する軽症例まで、全ての耐糖能異常を包括していた。今回の変更では、GDMを「妊娠中にはじめて発見または発症した糖尿病にいたっていない糖代謝異常である。」と定義し、妊娠前糖尿病に該当する重症例を、「妊娠時に診断された明らかな糖尿病（overt diabetes in pregnancy）」と定義して区別した（図1）。このことで重症例と軽症例が区別して管理されることとなり、重症度に応じた、より合理的な管理が推進されることが期待される。

第二の変更は、GDM診断の異常ポイント数の変更である（表1）。従来の診断基準では、空腹時、糖負荷後1時間および2時間値の3つのカットオフ値のうち、2つ以上の異常ポイントを認めた場合にGDMと診断していた。新基準では3つのカットオフ値の1つでも異常を認めればGDMと診断されることとなった。3つのそれぞれのカットオフ値も、従来の基準と概ね類似した数値であり、GDM

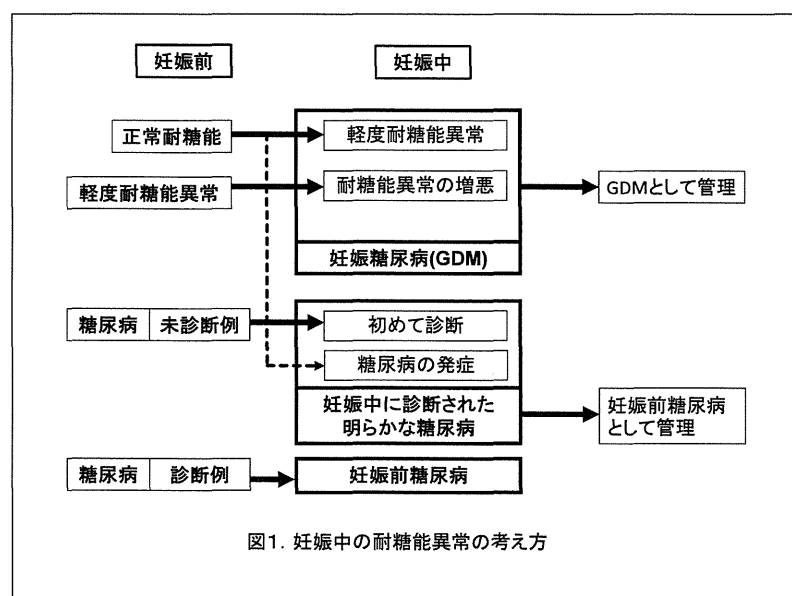


表1. 妊娠糖尿病(GDM)の新旧の診断基準の比較

75gOGTT	新国際標準診断基準 (2010)	日本産科婦人科学会 (1984)
空腹時 (mg/dl)	92	100
1時間 (mg/dl)	180	180
2時間 (mg/dl)	153	150
GDM診断	1点以上の異常値	2点以上の異常値

と診断するための異常ポイント数の変更の方がより影響が大きい。

新基準の導入によって GDM の頻度が増加する

新旧の診断基準のカットオフ値が概ね類似し、新基準では1ポイントのみの異常でGDMと診断されることから、2ポイント以上の異常としていた従来の診断基準に比べて、GDMの頻度が明らかに増加すると推測される。2,543例のスクリーニング症例を対象に、599例の75gOGTTを施行した自験例の後方視的検討では、旧診断基準で3.5%であったGDMは、新診断基準では7.0%と2倍に増加する結果であった[3]。これはグルコースチャレンジ試験(GCT)をスクリーニング法として用いる2段階法での結果である。「もし全例に直接75gOGTTを施行したら」という日本人を対象にしたシミュレーションによると、新基準では12%程度がGDMと診断されると推測される[5]。従来の診断基準の頻度の4倍である。そして、新基準で新たにGDMと診断される症例の90%以上は1ポイントのみの異常例である[3]。

増加する GDM にどう対応するか？

4倍に増加が予想されるGDMに対し、旧基準のように2ポイント以上の異常例をより重症GDMと考えて、従来のGDMとしてのインスリン治療も含めた「重装備」管理とし、1ポイントのみの異常は食事療法のみによる「軽装」管理でよいのではないか、という意見がある。果たしてそのような考え方は本当に合理的であろうか？

GDMの歴史を遡れば、従来のGDM診断に際して設定された2ポイント異常の以上という診断基準は、GDM既往女性が将来的に糖尿病を発症する危険度が高いというエ

ビデンス[6]がもととなっている。このことは、長い間GDMの診断基準が周産期予後との関連が希薄である、というGDMの疾患概念そのものを揺るがす批判ともなっていた。妊娠中の母体高血糖と周産期有害事象との関連を明らかにしたHAPO(Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)研究[7]がこの問題に終止符を打った。HAPO研究は、糖尿病よりも軽症の母体高血糖が、巨大児をはじめとした種々の周産期合併症と明らかに関連があるという高いレベルのエビデンスを提供したのである。新診断基準はこのHAPO研究のデータをもとに策定された。HAPO研究では、75gOGTTの空腹時、1時間値、2時間値の各血糖値はそれぞれ独立して周産期有害事象と関連していることが明らかとなり、そのことが新診断基準において1ポイントでも異常があればGDMと診断する根拠となっている。また、旧診断基準でも、1ポイント異常例の周産期予後が不良であることについては多々報告があり、「1ポイント異常」と「2ポイント以上の異常」で重症度を区別する根拠は乏しい[3]。

ハイリスク GDM という新たな概念による GDM 管理指針

今回の新診断基準の導入にあたり、「妊娠時に診断された明らかな糖尿病」の診断に関して、次のような我が国独自の註釈を追記した。

「HbA1c < 6.5% (HbA1c [JDS] < 6.1%) で75gOGTT 2時間値 ≥ 200 mg/dl の場合は、妊娠時に診断された明らかな糖尿病とは判定し難いので、High risk GDMとし、妊娠中は糖尿病に準じた管理を行い、出産後は糖尿病に移行する可能性が高いので嚴重なフォローアップが必要である。」[2]

これはGDMの診断基準において、世界ではじめての「ハイリスクGDM」という概念の導入であった。同じGDMでも、その予後不良と関連の深い危険因子が検討されつつあり、国際的にも「ハイリスクGDM」という概念の萌芽が認められる。内外の報告からそのハイリスク因子候補を表2にまとめた。こうしたリスク因子を有するGDMはハイリスクGDMとして、リスクのないGDMとは区別して、より厳重な管理が必要であると考えている。

そこで、リスク因子を考慮したリスク因子トリアージによるGDM管理指針を提案したい(図2)。GDMスクリーニングでGDMと診断された妊婦は、まず周産期センターもしくはそれに準ずる施設で血糖自己測定(SMBG)を行いインスリン治療の適応を検討する。SMBGでインスリン治療の適応となった妊婦は、ハイリスクGDMとして引

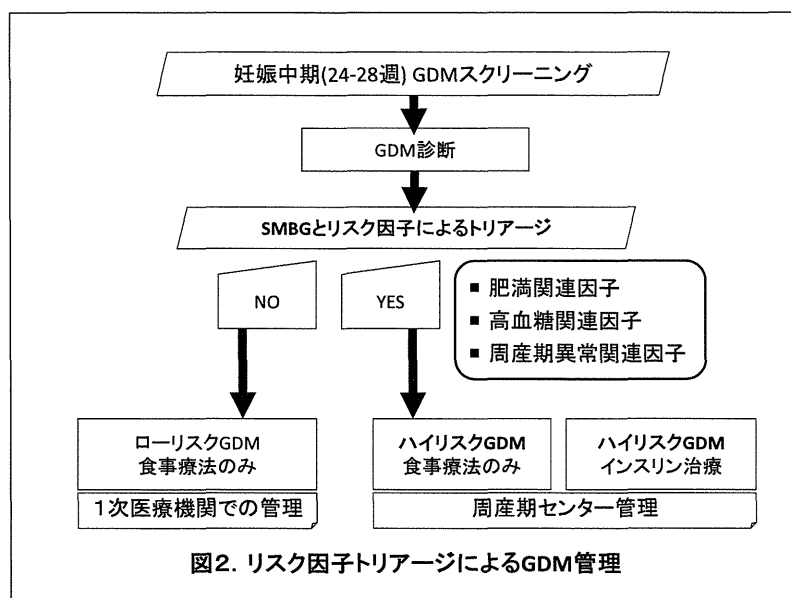
き続き周産期センターでの管理が必要である。一方、診断時のSMBGで、現時点ではインスリン療法の適応とならず食事療法のみの管理方針となった症例のうち、ハイリスク因子(表2)を有する症例は、妊娠経過の中でインスリン療法の必要性が高く周産期合併症の頻度も高率であり、ハイリスクGDMとして引き続き周産期センターでの管理を継続する。SMBGで食事療法のみの管理方針となった症例でハイリスク因子を有しない場合は、ローリスクGDMとして産婦人科開業医などの1次医療機関での管理が可能と考えている。

分娩後のフォローアップの重要性

GDMは、これまで述べてきた周産期合併症の予防という観点に加え、もう一つの重要な視点はGDM既往女性の

表2. インスリン治療の必要性を考慮するハイリスク因子
(長崎医療センター)

- | |
|---|
| <p>肥満関連因子</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非妊時肥満(非妊時BMI≥ 24、特に≥ 25) ・ 体重過増加 |
| <p>高血糖関連因子</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 75gGTTで2時間値≥ 200 mg/dl ・ 空腹時高血糖≥ 92 mg/dl (特に≥ 95 mg/dl) ・ 診断時HbA1c値$\geq 5.3\%$ (特に$\geq 5.5\%$) |
| <p>周産期異常関連因子</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 巨大児($\geq 4,000$g)あるいはLGA児分娩既往 ・ 診断時すでにLGAあるいは羊水過多を認める症例 |



将来の糖尿病発症の予防である。1970年代の有名なボストン GDM 研究 [6] では、20 年を超えるフォローアップで GDM 既往女性の 40% に糖尿病を発症することが報告された。最近の大規模なメタ解析では、GDM 既往女性の将来の糖尿病発症相対危険率は、非 GDM 既往女性の 7.43 倍である [8]。また、最近の GDM フォローアップ研究では、GDM と診断された妊娠・分娩後 1 ～ 10 年程度のきわめて短期間で糖尿病発症にいたっている [4]。近年の世界的な糖尿病のパンデミックともいうべき時代を背景に、この GDM 既往女性のフォローアップは、ますます重要な課題である。

文献

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 33(3) : 676-82, 2010.
2. 日本産科婦人科学会, 日本糖尿病・妊娠学会の妊娠糖尿病診断基準について, 日本産科婦人科学会 HP, http://www.jsog.jp/jsog_web/html/committee/specialty/pdf/gdm_100621_62_8.pdf (2010.7.4)
3. 安日一郎, ハイリスク妊娠・分娩の予知・予防の最前線: 妊娠糖尿病の診断基準と定義の変更に際して, *周産期医学* 41(4) : 479-485, 2011
4. 安日一郎, 妊娠糖尿病の支援に必要な知識: 新しいエビデンスと臨床現場への影響, *助産雑誌* 65(8) : 673-81, 2011
5. 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, *日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌* 17(1) : 24, 2011
6. 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, p. 429, 1978.
7. The HAPO study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *N Eng J Med*, 2008; 358: 1191-2002.
8. Ballamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D: Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 373: 1773-1779, 2009.

特集

インスリン抵抗性と妊娠

6. インスリン抵抗性と膵 β 細胞機能

宮越 敬・田中 守・松本 直・峰岸一宏・吉村泰典
慶應義塾大学医学部産婦人科

要 旨

膵 β 細胞機能不全(β cell dysfunction)は2型糖尿病の主たる病因であり、欧米人では妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus : GDM)においてもその発症に β cell dysfunctionが関与することが報告されている。インスリン感受性-分泌反応および膵 β 細胞機能指標を用いたわれわれの研究では、日本人GDM合併妊婦においても β cell dysfunctionを認めた。インスリン感受性とインスリン分泌という2つの指標を個別に評価するのではなく、膵 β 細胞機能という観点から妊娠・産褥における糖代謝の変化を評価することも必要であろう。

KeyWords インスリン感受性-分泌反応, Oral Disposition Index, 膵 β 細胞機能不全(β cell dysfunction)

はじめに

インスリン感受性と膵 β 細胞からのインスリン分泌は、生体における糖代謝の恒常性維持において密接に関連している。本稿では、健常例および糖代謝異常例におけるインスリン感受性-分泌反応および膵 β 細胞機能についてその概要を述べる。

非妊婦におけるインスリン感受性-分泌反応と膵 β 細胞機能

1. インスリン感受性-分泌反応

一般に、インスリン感受性が高い状態では膵 β 細胞からのインスリン分泌量は少なく、またインスリン感受性が低いときには、分泌されるインスリンは増加する。このように、膵 β 細胞

からのインスリン分泌はインスリン感受性の変化に影響を受け、両者は負のフィードバックを介した双曲線関係(hyperbolic relation)にある(図1)。また、諸家の検討により、健常例から2型糖尿病への耐糖能異常の進展に伴い、インスリン感受性-分泌反応は左下方にシフトすることが判明している(図2)¹⁾²⁾。このことから、同じインスリン感受性であっても、健常例に比べ2型糖尿病例ではインスリン分泌が不足している、すなわち膵 β 細胞機能不全(β cell dysfunction)の状態にあると示唆される(図2)。

2. 膵 β 細胞機能の評価法

インスリン感受性-分泌反応が双曲線関係を示すのであれば、同一双曲線上にプロットされる異なる被験者の“インスリン感受性と分泌の積”は同等となるはずである。また、被験者のインスリン感受性・分泌の測定値がそれぞれ異

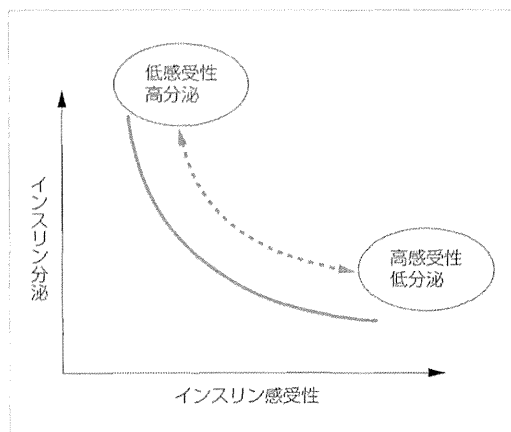
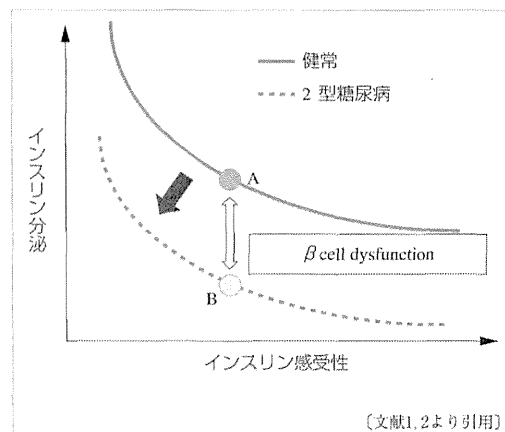


図1 インスリン感受性-分泌反応

インスリン感受性-分泌は双曲線関係(hyperbolic relation)にあり、インスリン感受性の変化に伴い、膵β細胞からのインスリン分泌は増減する。

なる場合においても、両者の積が同等であれば同一双曲線上にプロットされ、すなわち耐糖能は同程度と推測される。BergmanやKahnらはこの点に着目し、インスリン感受性と分泌の積をDisposition index (DI)と称して、膵β細胞機能指標の1つとして提唱した¹⁾²⁾。たとえば、健常例に比べ2型糖尿病ではインスリン感受性-分泌曲線は左下方にシフトし、両者の積であるDIは低値を示す。当初、DIはグルコースランブ法や経静脈糖負荷試験(IVGTT)から得られるインスリン感受性・分泌値より算出された。いずれもインスリンの分泌動態を詳細に検討する“ゴールドスタンダード”とされるが、手技が複雑であり汎用性に欠けるため、大規模集団を対象とした臨床研究には不適當である。そこで、日常診療で施行される経口糖負荷試験(OGTT)に基づくOral Disposition Index (Oral DI)が作成された。たとえば、Retnakaranらは多数例を対象に下記2種類のOral DIとIVGTTより得られたDI(IVGTT-derived DI)との相関を解析した(表1)³⁾⁴⁾。

- $\text{ISOGTT} \times \text{AUCins}/\text{glu}$
- $\text{insulinogenic index} \div \text{fasting insulin}$



(文献1,2より引用)

図2 健常および2型糖尿病例におけるインスリン感受性-分泌反応

健常例から2型糖尿病への耐糖能異常の進展に伴い、インスリン感受性-分泌反応曲線は左下方にシフトする。被験者AおよびBのインスリン感受性は同等だが、被験者Bのほうがインスリン分泌不良であり、βcell dysfunctionが示唆される。

いずれのOral DIもIVGTT-derived DIとの相関は良好であったが、相関係数の比較によりRetnakaranらはOral DIの算出にはISOGTT $\times$ AUCins/gluの使用を推奨している。なお、OGTTにおいてインスリン値が0分および30分においてのみ測定されている場合には、 $\text{insulinogenic index} \div \text{fasting insulin}$ を用いて膵β細胞機能の評価が可能である。また、2型糖尿病の病態におけるβcell dysfunctionの関与を考えると、Oral DI低値例では長期的に糖代謝異常を呈するリスクが高いことが予想される。実際、Uttschneiderらによる検討では、Oral DIは検査後10年経過した時点での糖代謝異常発症予知指標としても有用であった⁵⁾。

妊婦におけるインスリン感受性-分泌反応と膵β細胞機能

1. 妊娠糖尿病における膵β細胞機能

Buchananは膵β細胞機能に着目し、GDMの発症機序におけるβcell dysfunctionの関与を報告している(図3)⁶⁾。具体的には、グルコースク

表1 経口糖負荷試験を用いた膵β細胞機能指標とその算出法

- (1) $IS_{OGTT} \times AUC_{ins}/glu$
 (2) $Insulinogenic\ Index \div \text{fasting plasma insulin}$
 IS_{OGTT} : Insulin sensitivity index from OGTT
 $10000/\sqrt{(FPG \times FPI)} \times (\text{mean } G \times \text{mean } I)$
 AUC_{ins}/glu : area-under-the-insulin-curve to area-under-the-glucose-curve
 $AUC_{ins} \div AUC_{glu}$
 Insulinogenic Index
 $(Insulin_{30\ min} - Insulin_{0\ min}) \div (PG_{30\ min} - PG_{0\ min})$

FPG: fasting plasma glucose (mg/dL), FPI: fasting plasma insulin (uU/mL)

mean G, mean I: mean value during OGTT, calculated using the trapezoidal rule

〔参考資料: 文献3, 4〕

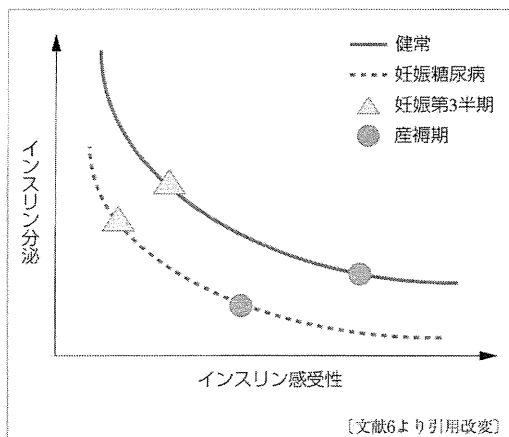


図3 健常およびGDM例におけるインスリン感受性-分泌反応

健常妊婦に比べGDM合併妊婦ではインスリン感受性-分泌反応曲線が左下方にシフトし、βcell dysfunctionの存在が示唆された。

ランプ法を用いて主として黒人・ヒスパニック系妊婦の妊娠後期と産褥期のインスリン感受性-分泌反応が検討された。その結果、健常妊婦に比べGDM合併妊婦ではインスリン感受性-分泌反応曲線が左下方にシフトすること、すなわちβcell dysfunctionが存在することが示唆された。また、分娩前後の変化にも注目し、GDM合併妊婦では非妊娠時にもβcell dysfunctionを認めることを指摘している。

従来、日本人妊婦の糖代謝の解析にはインスリン感受性と分泌が各々独立したパラメーターとして用いられており、膵β細胞機能に着目し

た検討は行われていなかった。そこで、われわれは日本人妊婦の膵β細胞機能を自施設のデータをもとに検討した⁷⁾⁸⁾。具体的には、2004年～2009年に当院で妊娠中期の50 g glucose challenge test (GCT: カットオフ値: 140 mg/dL) によるGDMスクリーニングが陽性となりOGTTを受けた日本人単胎妊婦を対象として、日本人妊婦のインスリン感受性-分泌反応および膵β細胞機能を検討した。なお、同期間におけるGDMの診断基準は旧基準である。まず、インスリン感受性と分泌をそれぞれISOGTTおよびAUCins/gluにより評価したところ、インスリン感受性-分泌曲線は双曲線を呈し、OGTT正常群に比べ、GDM群の双曲線は左下方にシフトすることが判明した(図4)。また、膵β細胞機能をOral DI, 具体的にはISOGTT × AUCins/gluを用いて検討したところ、OGTT正常群に比べGDM群のOral DIは低値を示し、日本人GDM合併妊婦においてもβcell dysfunctionの存在が示唆された(図5)。

2. 新基準により検出される妊娠糖尿病例における膵β細胞機能

2010年、母体高血糖と周産期予後に関する前方視的研究 Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome から得られたデータをもとにしたGDM新診断基準が発表された⁹⁾¹⁰⁾。この新基準は過体重児を中心とした周産期異常の発症リスクを考慮したものであり、GDM合併妊婦

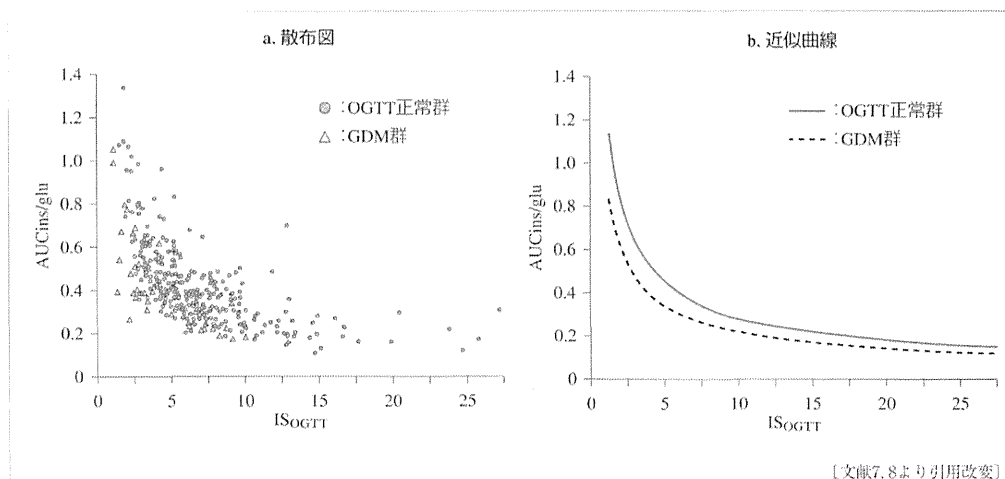


図4 日本人健常およびGDM例におけるインスリン感受性-分泌反応

妊娠中期のGDMスクリーニング陽性例において、経口糖負荷試験(OGTT)の結果に基づきOGTT正常およびGDMのインスリン感受性(IS_{OGTT})とインスリン分泌(AUC_{ins}/glu)を算出した。

OGTT正常： $n=220$ ，GDM： $n=57$

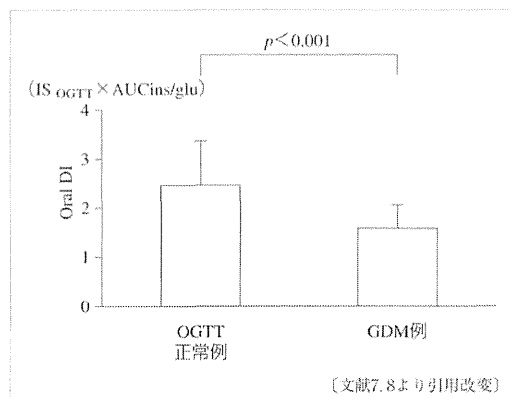


図5 日本人健常およびGDM例における膵β細胞機能

OGTT正常群に比べGDM群ではOral DIは有意に低値であった。

OGTT正常： $n=220$ ，GDM： $n=57$

における将来的な母体糖代謝異常の発症リスク，すなわち膵β細胞機能については未検討である。そこで，われわれは新基準を適用して抽出されるGDM合併妊婦の膵β細胞機能を後方視的に検討した¹¹⁾。具体的には，2004～2010年に当院で妊娠中期GCTによるGDMスクリーニ

ングが陽性となりOGTTを受けた日本人単胎妊婦を対象として，新基準により耐糖能を再評価し，OGTT正常群およびGDM群の膵β細胞機能をOral DIを用いて検討した。その結果，新基準適用後もOGTT正常群に比べ，GDM群のOral DIは有意に低値を示し，OGTTにおける異常値数の増加に伴いOral DIが低下することが判明した(図6)。したがって，新基準により抽出されるGDM合併妊婦は将来的な糖代謝異常発症ハイリスク群であると示唆された。

最後に

インスリン感受性-分泌反応および膵β細胞機能に着目した解析により，βcell dysfunctionがGDM発症に深く関与するものと推測される。今後は，インスリン感受性とインスリン分泌という2つのパラメーターを個別に評価するのではなく，膵β細胞機能という観点から妊娠・産褥における糖代謝の変化を評価することも必要であろう。

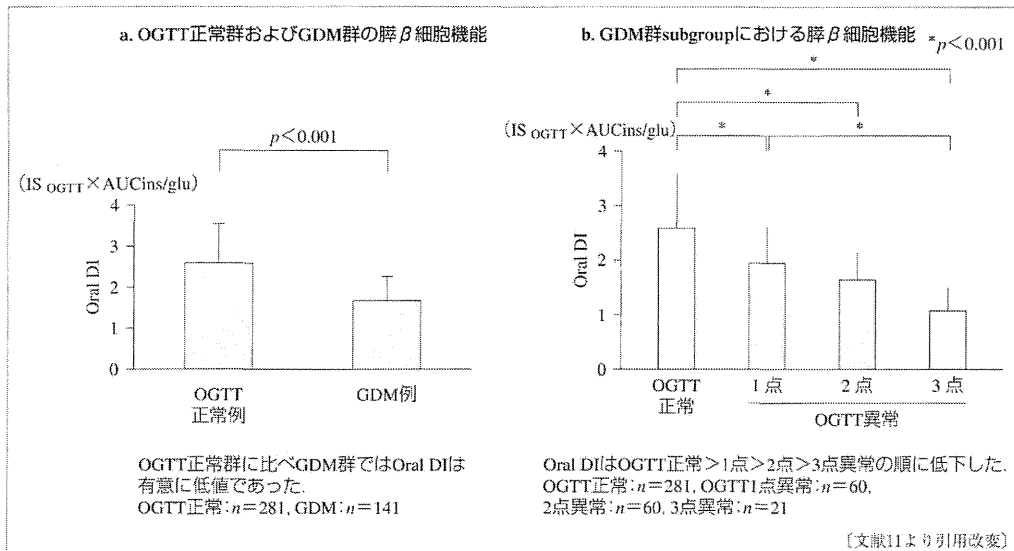


図6 新基準適用時のGDM例における膵β細胞機能

●参考文献

- 1) Bergman RN, et al : Accurate assessment of beta-cell function : the hyperbolic correction. Diabetes 2002 ; 51 : S212-220.
- 2) Kahn SE : The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetol 2003 ; 46 : 3-19.
- 3) Retnakaran R, et al : Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test. Obesity 2008 ; 16 : 1901-1907.
- 4) Retnakaran R, et al : Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. Diabet Med 2009 ; 26 : 1198-1203.
- 5) Utzschneider KM, 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.
- 6) Buchanan TA : Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes : implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 989-993.
- 7) Saisho Y, et al : Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. Endocr J 2010 ; 57 : 973-980.
- 8) 宮越 敬・他 : 日本人における妊娠糖尿病合併妊婦の膵β細胞機能に関する検討. 糖尿病と妊娠 2009 ; 10 : 44-47.
- 9) Metzger BE, et al : Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1991-2002.
- 10) Metzger BE, et al : International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010 ; 33 : 676-682.
- 11) Miyakoshi K, et al : Pancreatic beta cell function in women with gestational diabetes defined by new consensus criteria. Diabetes Care 2010 ; 34 : e8.

著者連絡先

〒160-8582

東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部産婦人科

宮越 敬

第 64 回日本産科婦人科学会・学術講演会

シンポジウム 2：周産期「妊娠とインスリン抵抗性」

膵β細胞機能に着目した metabolic phenotype の検討 —妊娠糖尿病の病態解明をめざして—

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

講師 宮越 敬

Pancreatic Beta Cell Function in Japanese Pregnant Women: Perspective in Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus

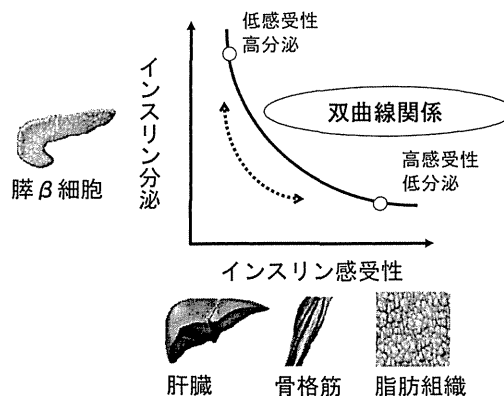
Kei MIYAKOSHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University, School of Medicine, Tokyo

はじめに

肝臓および骨格筋を中心としたインスリン感受性と膵β細胞からのインスリン分泌は、糖代謝の恒常性維持において密接に関連している。具体的には、インスリン感受性が高い場合には分泌は少なく、インスリン感受性が低い場合には分泌が多くなる。このように、膵β細胞からのインスリン分泌はインスリン感受性の変化に影響を受け、両者は負のフィードバックを介した双曲線関係(hyperbolic relation)を示す(図1)¹⁾²⁾。また、糖代謝異常の進展に伴い双曲線は左下方にシフトする。したがって、インスリン感受性が同等の場合、健常例に比べ糖代謝異常例ではインスリン分泌は不足しており、膵β細胞機能不全の状態にあることがわかる(図2)。これまで我が国では、インスリン感受性と分泌とは各々独立した因子として解析されてきており、日本人妊婦の膵β細胞機能の検討は行われてこなかった。

諸家の研究により糖代謝異常の発症には遺伝要因と環境要因が密接に関与することが示されている。現在までに糖代謝異常の環境要因としては肥満や加齢が、遺伝要因としてはインスリン感受性や膵β細胞機能関連の一塩基多型(single nucleo-



【図1】 糖代謝維持におけるインスリン感受性—分泌反応
インスリン感受性—分泌は双曲線関係を示す。

Key Words: gestational diabetes mellitus, beta cell function, oral disposition index, new consensus criteria, single nucleotide polymorphism

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。