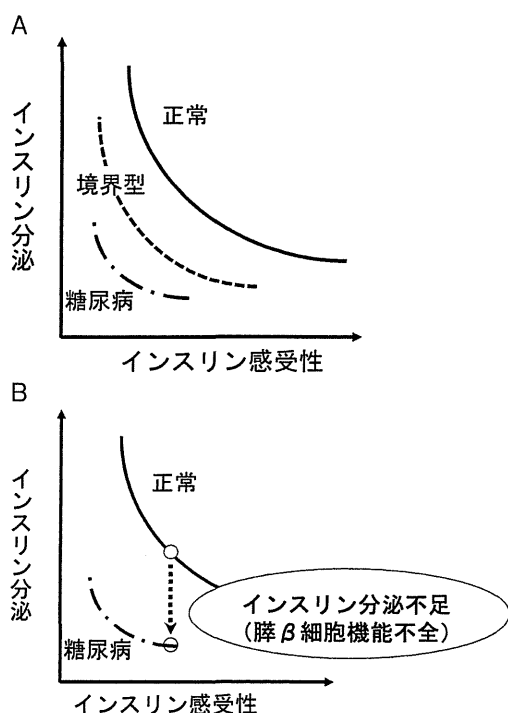




【図2】 糖代謝異常とインスリン感受性—分泌
(A) 糖代謝異常の進展におけるインスリン感受性—分泌曲線の変化
糖代謝異常の進展に伴い、双曲線は左下方にシフトする。
(B) 2型糖尿病における膵β細胞機能不全

tide polymorphism : SNP)が指摘されてきた^{3)~6)}。欧米人を対象としたGDM関連のSNP解析例も報告されているが、日本人GDM例のSNPについてはまだ検討されていない⁷⁾。

Metabolic Phenotype(インスリン感受性・分泌および膵β細胞機能)や糖代謝異常に関連する遺伝要因の特徴は人種・民族によりに異なるとされている。したがって、日本人妊婦におけるMetabolic Phenotypeおよび遺伝因子に関する知見は日本人GDMの病態の解明に必要不可欠である。そこで、日本人妊婦の膵β細胞機能を検討すること、GDM感受性遺伝子の探索を行うことを目的として本研究を行った。

I. 日本人妊婦の膵β細胞機能に関する検討

我々は、まずGDMおよびOGTT正常例におけ

るインスリン感受性、インスリン分泌および膵β細胞機能の解析を行った(Metabolic Phenotype解析)⁸⁾。続いて、膵β細胞機能が糖代謝異常重症度を反映するかどうかについて検討した⁸⁾。一般に、GDM既往女性は将来的な糖代謝異常ハイリスク群であり、定期的な経過観察が推奨されている。しかしながら、現状では有効なfollow-upシステムは構築されていない。そこで、膵β細胞機能を用いて産後糖代謝異常発症予測が可能かどうかについて検討した⁹⁾。また、2010年に導入されたGDM新診断基準における膵β細胞機能を評価した¹⁰⁾。

1. 日本人妊婦のMetabolic Phenotype解析

【対象と方法】

対象は2004~2009年に当院において妊娠初期および中期にそれぞれ危険因子(BMI $\geq$ 25, 糖尿病家族歴, GDM既往, 巨大児出産既往)および中期(glucose challenge test [GCT]: カットオフ値140mg/dL)によるGDMスクリーニングが陽性となり75gOGTTを受け、当院で分娩となった日本人単胎妊婦580名である。75gOGTTでは糖負荷前、負荷後30分、60分、120分後に静脈血を採取し、血糖(glu)・インスリン値(ins)を測定した。なお、同期間のGDMの診断には日本産科婦人科学会旧基準を用いた。

[1] GDMおよびOGTT正常のMetabolic Phenotypeの比較

(1) インスリン感受性およびインスリン分泌の検討

GDM群(初期21例; 中期61例)およびOGTT正常群(初期190例; 中期308例)におけるインスリン感受性および分泌を肥満(BMI $\geq$ 25)の有無で層別化して検討した。具体的には、OGTTのインスリン値と血糖値をもとに、インスリン感受性とインスリン分泌を評価した。なお、本検討では、肝臓・骨格筋を含む全身のインスリン感受性を反映するInsulin Sensitivity Index(IS_{OGTT})および血糖値で補正したインスリン分泌であるthe ratio of insulin area under the curve to glucose area under the curve($AUC_{ins/glu}$)を用いた(図3A)^{11)~13)}。また、GDM群およびOGTT正常群のインスリン

A

インスリン感受性指標

$$IS_{OGTT} : \text{Insulin Sensitivity Index from OGTT}$$

$$\text{算出式} = 10,000 / \sqrt{Glu_0 \times Ins_0 \times \text{mean Glu} \times \text{mean Ins}}$$

 $Glu_0 \cdot Ins_0$: 負荷前値

 $\text{mean Glu} \cdot \text{mean Ins}$: 0, 60, 120分の平均値

インスリン分泌指標

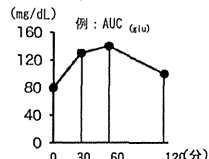
 $AUC_{ins/glu} : \text{Ratio of the AUC insulin to glucose}$

$$\text{算出式} = AUC_{(ins)} \div AUC_{(glu)}$$

 AUC : 4ポイントの値をもとに

台形法で算出

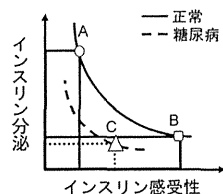
(右図参照)



B

膵β細胞機能指標

Disposition Index = インスリン感受性 × インスリン分泌



Disposition Index (DI) : A=B > C

$$\text{Oral DI} = IS_{OGTT} \times AUC_{(ins/glu)}$$

【図3】 Metabolic Phenotype の評価

(A) インスリン感受性およびインスリン分泌指標

(B) 膵β細胞機能指標

感受性・分泌反応の解析を行った。

(2) 膵β細胞機能の検討

初期および中期スクリーニング陽性例において GDM 群および OGTT 正常群を肥満 (BMI ≥ 25) の有無で分類し、膵β細胞機能を比較検討した。インスリン感受性・分泌反応は双曲線関係を示すため、膵β細胞機能が同等であればインスリン感受性と分泌の積は一定と考えられる (図 3B)。この両者の積は Disposition index (DI) と称され、膵β細胞機能指標のひとつとされている。本検討では、OGTT をもとにした DI である Oral DI、具体的には $IS_{OGTT} \times AUC_{ins/glu}$ を用いた¹⁴⁾¹⁵⁾。

[2] GDM 中期診断例の妊娠初期～中期における Metabolic Phenotype の変化

対象は GDM 中期診断例 61 名のうち、初期 OGTT が正常であった妊婦 14 名である。妊娠初

期および中期のインスリン感受性 (IS_{OGTT})、インスリン分泌 ($AUC_{ins/glu}$)、膵β細胞機能 (Oral DI) を比較検討した。

2. 膵β細胞機能と糖代謝異常重症度との相関

対象は 2004～2009 年に当院にて GDM の診断を行い、血糖管理を行った GDM 合併妊婦 80 名である。当院では、GDM 合併妊婦は診断後に血糖値日内変動の精査目的で入院管理としている。そして、血糖値の管理目標を食前血糖値 < 100 mg/dL、かつ食後 2 時間血糖値 < 120 mg/dL とし、原則として 6 分割食の食事療法 (摂取カロリー: BMI < 25: 標準体重 × 30 + 300 (kcal); BMI ≥ 25: 標準体重 × 30 (kcal)) にて血糖管理が不良の場合には積極的にインスリン療法を導入している。本検討では、GDM 診断時の Oral DI と血糖およびインスリンプロファイルとの関連について検討した。

(1) 血糖プロファイルとの関連

Oral DI と食事療法中の血糖プロファイル (HbA1c、空腹時および一日平均血糖値) との相関を検討した。

(2) インスリンプロファイルとの関連

食事療法単独群 (n = 18) とインスリン導入群 (n = 62) の Oral DI を比較検討した。また、インスリン導入群における Oral DI とインスリン総投与量 (単位/日) との関連を検討した。

3. 膵β細胞機能による産後糖代謝異常発症予測に関する検討

対象は当院で産後管理を行い、産後 3～6 カ月時に OGTT を受けた GDM 既往女性 53 名である。日本糖尿病学会診断基準を用いて産後 OGTT をもとに糖代謝異常の有無を判定したところ、産後糖代謝正常型 35 名、糖代謝異常型 18 名 (境界型糖尿病 15 名、糖尿病型 3 名) となった。まず、糖代謝正常・異常型における GDM 診断時の Oral DI を比較検討した。さらに、Receiver-Operating Characteristic (ROC) 解析を用いて、GDM 診断時の HbA1c、OGTT 0 分値、OGTT 60 分値、Oral DI による産後糖代謝異常の発症予測能を比較検討した。

4. 新基準 GDM における膵β細胞機能解析

対象は 2004～2010 年に妊娠初期および中期

【表 1】 Metabolic Phenotype 解析における母体背景

(A) 妊娠初期スクリーニング陽性例

	非肥満群		肥満群	
	OGTT 正常 (n=120)	GDM (n=14)	OGTT 正常 (n=70)	GDM (n=7)
年齢 (years)	35.3±4.2	39.5±2.8*	36.0±4.6	40.0±4.5
初産婦 (%)	70.9	81.8	71.0	60.0
BMI (kg/m ²)	20.6±2.4	20.0±2.1	27.4±2.1 [#]	28.3±1.4 [#]
診断時妊娠週数 (週)	13±4	13±4	13±4	12±3
糖尿病家族歴 (%)	64.5	54.6	9.6 [#]	20.0
GDM 既往 (%)	1.9	0	4.8	0

*, P<0.05 vs 非肥満 OGTT 正常

[#], P<0.0001 vs 非肥満 OGTT 正常, 非肥満 GDM

(B) 妊娠中期スクリーニング陽性例

	非肥満群		肥満群	
	OGTT 正常 (n=271)	GDM (n=45)	OGTT 正常 (n=37)	GDM (n=16)
年齢 (years)	35.1±4.6	37.0±4.6	36.9±4.0	37.7±4.1
初産婦 (%)	70.1	65.6	61.1	77.8
BMI (kg/m ²)	20.5±2.0	20.0±2.4	27.5±2.4 [#]	27.5±1.8 [#]
診断時妊娠週数 (週)	28±2	28±2	27±4	28±2
糖尿病家族歴 (%)	10.3	19.6	13.9	11.1
GDM 既往 (%)	0.0	8.7	5.6	5.6

[#], P<0.0001 vs 非肥満 OGTT 正常, 非肥満 GDM

GDM スクリーニングが陽性となり OGTT を受けた妊婦 711 名である。まず、2010 年 7 月に採用された新診断基準により対象を GDM 群 (213 名: 1 点異常 94 名; 2 点異常 90 名; 3 点異常 29 名) および OGTT 正常群 (498 名) に再分類した。第一に、新基準 GDM 群および OGTT 正常群の Oral DI を比較検討した。第二に、新基準 GDM 群サブグループ (1 点, 2 点, 3 点異常群) および OGTT 正常群の Oral DI を比較検討した。

【成績と考察】

1. 日本人妊婦の Metabolic Phenotype 解析

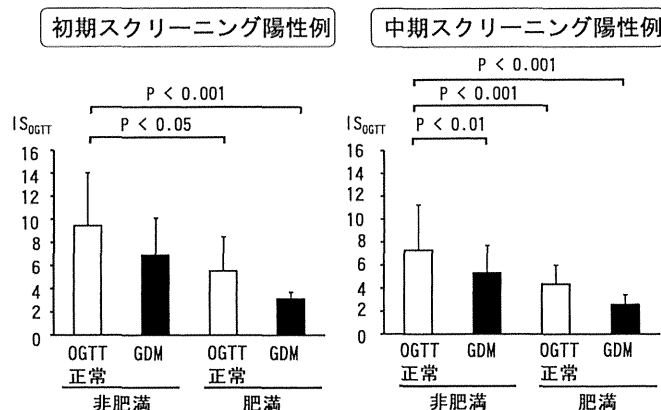
[1] GDM および OGTT 正常の Metabolic Phenotype の比較

(1) インスリン感受性およびインスリン分泌の検討

表 1 には初期および中期スクリーニング陽性例の母体背景を示す。初期および中期スクリーニング陽性例において、IS_{OGTT} は非肥満・OGTT 正常>非肥満・GDM>肥満・OGTT 正常>肥満・

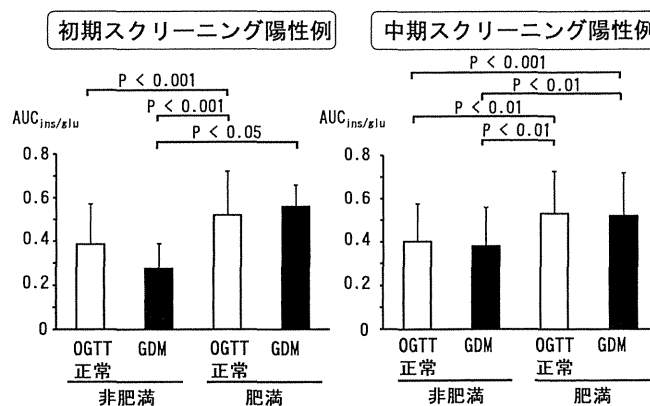
GDM の順に低値を示した (図 4)。一方、同一の体格で検討すると、OGTT 正常に比べて GDM の IS_{OGTT} は低値を示した。したがって、OGTT 正常に比べ GDM ではインスリン感受性が低値を示すことが明らかとなった。また、インスリン分泌については、初期および中期スクリーニング陽性例の双方において、非肥満群に比べ肥満群では AUC_{ins/glu} は高値を示した (図 5)、しかしながら同一の体格グループ内では、OGTT 正常と GDM の AUC_{ins/glu} は同等であった。以上より、GDM ではインスリン感受性の低下を代償するインスリン分泌の増加が得られないことが判明した。また、従来のインスリン感受性およびインスリン分泌という指標で妊娠時の糖代謝を検討する場合には、肥満の有無を考慮する必要があることが示された。

OGTT 正常群および GDM 群のインスリン感受性一分泌反応を図 6 に示す。初期および中期スクリーニング陽性例において、OGTT 正常群および GDM 群のインスリン感受性一分泌反応はとも



【図4】 OGTT正常およびGDMのインスリン感受性

妊娠時期に関係なく、非肥満および肥満群の双方においてOGTT正常に比べGDMのインスリン感受性は低下傾向を認めた。(文献8より一部改変引用)



【図5】 OGTT正常およびGDMのインスリン分泌

妊娠初期および中期において、非肥満および肥満群の双方においてOGTT正常とGDMのインスリン分泌は同等であった。(文献8より一部改変引用)

に双曲線関係を呈した(図6A, B). さらに, OGTT正常群に比べGDM群の反応曲線は左下方移動を示した(図6C). したがって, GDMにおいて膵β細胞機能不全を呈する可能性が示唆され, 膵β細胞機能の検討を行うこととした.

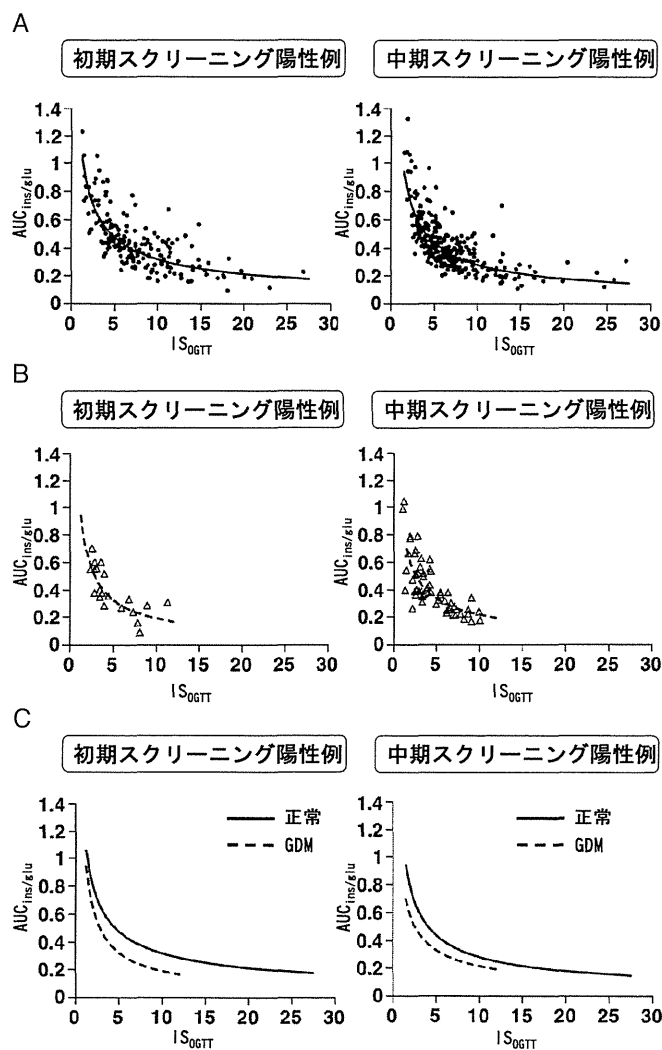
(2) 膵β細胞機能の検討

初期および中期スクリーニング陽性例を肥満の有無で分類し, 膵β細胞機能指標であるOral DIを比較検討した. 図7に示すようにOGTT正常群に比べGDM群のOral DIは低値であり, 診断時期や肥満の有無に関係なくGDMでは膵β細胞機

能不全を認めることが明らかとなった. Buchanan et al. はラテンアメリカ人妊婦を対象とした臨床研究をもとに, GDMの病態における膵β細胞機能不全(β cell dysfunction)の関与を提唱している¹⁶⁾. これまで日本人妊婦に関する膵β細胞機能は未検討であったが, 本解析により日本人GDMにおける膵β細胞機能不全の関与がはじめて明らかとなった.

[2] GDM中期診断例の妊娠初期～中期におけるMetabolic Phenotypeの変化

妊娠初期から中期にかけて IS_{OGTT} は有意な低下



【図6】 インスリン感受性一分泌反応

(A) OGTT 正常および (B) GDM のインスリン感受性一分泌反応を解析した。各症例において IS_{OGTT} と $AUC_{ins/glu}$ をプロットし近似曲線を作成したところ、両者は双曲線関係を示した。(C) OGTT 正常に比べ GDM のインスリン感受性一分泌曲線は左下方に移動しており、GDM における膵β細胞機能不全の可能性が示唆された。(文献8より一部改変引用)

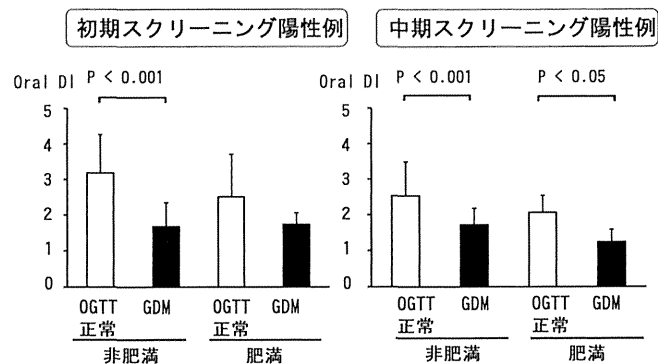
を示したが、両時期における $AUC_{ins/glu}$ は同等であった(図8A)。膵β細胞機能を比較検討したところ、Oral DI は妊娠初期から中期にかけて顕著に低下しており、短期間における膵β細胞機能不全の発症が示された(図8B)。以上の結果により、妊娠初期から中期にかけて膵β細胞機能が急激

に低下する可能性が明らかとなり、妊娠中期における GDM スクリーニングの重要性が再確認された。

2. 膵β細胞機能と糖代謝異常重症度との関連

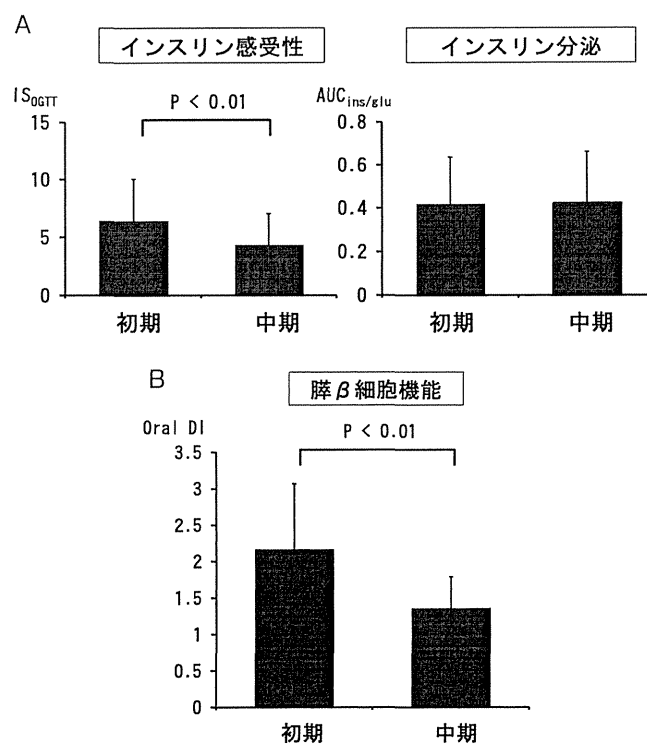
(1) 血糖プロファイルとの関連

Oral DI は食事療法中の HbA_{1c}、空腹時および



【図7】 OGTT 正常およびGDMの膵β細胞機能

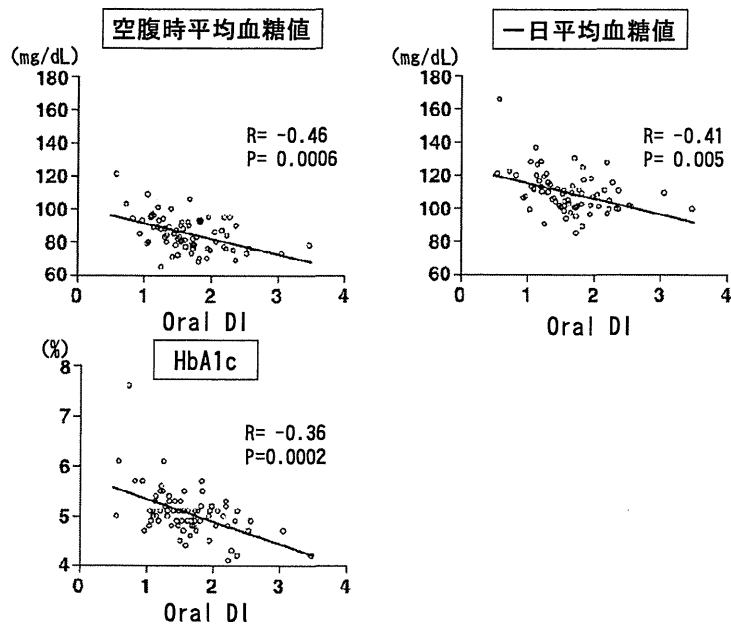
妊娠時期および肥満の有無に関係なく、正常に比べGDMでは膵β細胞機能不全を呈することが明らかとなった。(文献8より一部改変引用)



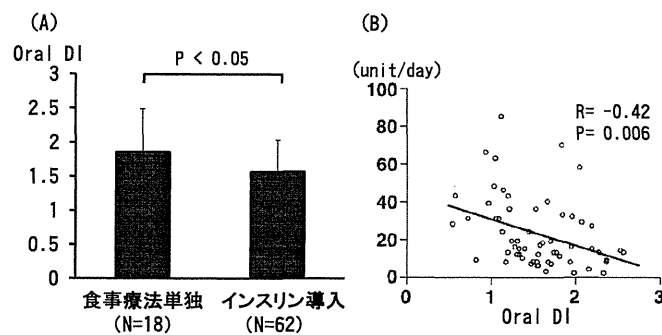
【図8】 GDM 中期診断例の妊娠初期～中期における Metabolic Phenotype の変化
(A) インスリン感受性およびインスリン分泌. (B) 膵β細胞機能

一日平均血糖値と有意な負の相関を示した(図9).

(2) インスリンプロファイルとの関連
食事療法単独群に比べ、インスリン導入群の Oral DI は有意に低値を示した(図10A). またイ



【図9】 Oral Disposition Index と血糖プロファイルとの関連
(文献8より一部改変引用)

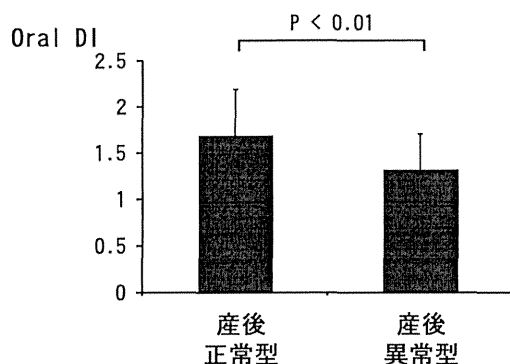


【図10】 Oral Disposition Index とインスリンプロファイルとの関連
(A) 食事療法単独群とインスリン療法導入群の Oral DI の比較
(B) インスリン療法導入群における Oral DI とインスリン総投与量との関連
(文献8より一部改変引用)

ンスリン導入群において、Oral DI とインスリン総投与量(単位/日)は有意な負の相関を示した(図10B)。

本検討により GDM において Oral DI は血糖・インスリンプロファイルと有意な相関を示すことが判明した。具体的には Oral DI が低くなるにつ

れ、糖代謝異常重症度が増大した。以上より、2型糖尿病における報告と同様に、GDM においても Oral DI は糖代謝異常重症度を反映することが明らかとなった。



【図 11】 産後糖代謝正常型および異常型における GDM 診断時の Oral Disposition Index の比較 (文献 9 より一部改変引用)

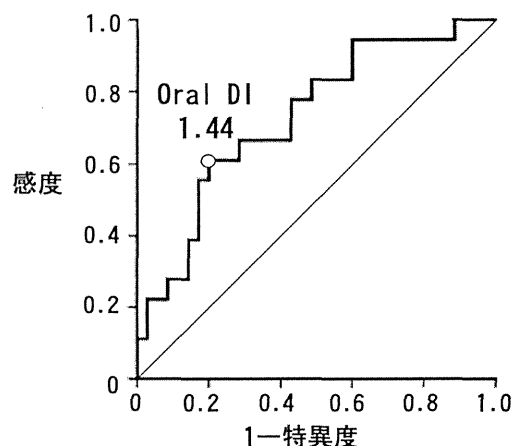
3. 膵β細胞機能による産後糖代謝異常発症予測に関する検討

産後糖代謝正常に比べ、糖代謝異常群の GDM 診断時 Oral DI は有意に低値を示した(図 11)。ROC 解析により、Oral DI $\leq$ 1.44 における産後糖代謝異常の発症予測能は感度 61%、特異度 80% であることが示された(図 12)。なお、Oral DI は GDM 診断時の HbA1c、OGTT 0 分値、OGTT 60 分値に比べ高い予測能を示した。

2 型糖尿病に関する臨床研究では、IS_{OGTT}×AUC_{ins/glu}に加え Insulinogenic Index/fasting insulin も Oral DI として提唱されている¹⁵⁾。Utzschneider et al.の検討によると、Insulinogenic Index/fasting insulin は OGTT 施行 10 年後の 2 型糖尿病の発症予知指標のひとつであった¹⁷⁾。自験例においても、Insulinogenic Index/fasting insulin も産後糖代謝異常の発症予測に有用であった(感度および特異度：67% および 83%)。したがって、OGTT において糖負荷前および負荷後 30 分時のインスリン値が測定されている場合には、産後糖代謝異常の発症予測に Insulinogenic Index/fasting insulin を用いることも可能である。GDM 診断時の Oral DI をもとに産後糖代謝異常ハイリスク群を抽出することは、長期的な経過観察を行う内科医との連携にも有用と考える。

4. 新基準 GDM における膵β細胞機能解析

OGTT 正常群と比較して、新基準 GDM 群の



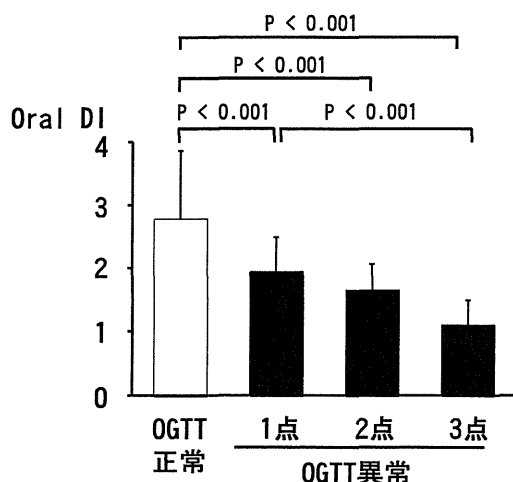
【図 12】 GDM 診断時の Oral Disposition Index を用いた産後糖代謝異常の発症予測
Oral DI $\leq$ 1.44 における産後糖代謝異常の発症予測能は感度 61%、特異度 80% であった。

Oral DI は低値を示した(2.78 ± 1.08 , 1.71 ± 0.57 : $P < 0.001$)。また、新基準 GDM サブグループに関して、Oral DI は OGTT 正常>1 点>2 点>3 点異常の順に低値を示した(図 13)。なお、OGTT 正常群および新基準 GDM 群サブグループにおいて産後糖代謝異常ハイリスク群である Oral DI $\leq$ 1.44 を示す頻度を算出したところ、OGTT 異常ポイント数の増加に伴い、産後糖代謝異常発症リスクが上昇した(図 14)。

2010 年に導入された GDM 新診断基準は周産期合併症の発症リスクに基づいて作成された。当院における後方視的検討では、正常例と比較して、基準改定により新たに GDM と追加判定される症例では胎児過体重や妊娠高血圧の頻度が高率であった(表 2)¹⁸⁾。これまで新基準 GDM における膵β細胞機能は未検討であったが、今回の解析により新基準 GDM においても膵β細胞機能不全が確認された。また、OGTT 異常ポイント数の増加に伴い、膵β細胞機能不全の重症度および産後糖代謝異常発症リスクが増大することが示唆された。

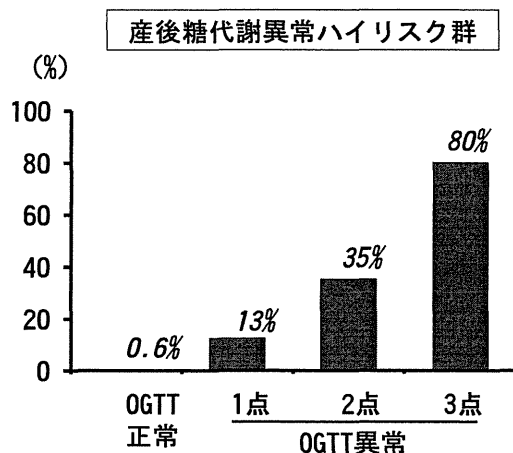
Ⅱ. GDM 関連の遺伝要因に関する検討

SNP とは DNA において 1 カ所の塩基配列が



【図13】新基準GDMサブグループにおけるOral Disposition Indexの比較

Oral DIはOGTT正常>1点>2点>3点異常の順に低値を示した。(文献10より一部改変引用)



【図14】新基準GDMサブグループにおける産後糖代謝異常ハイリスク群の割合

OGTT異常ポイント数の増加に伴い、産後糖代謝異常ハイリスク群(Oral DI≤1.44)の頻度は増加した。

別の塩基に置換している状態である。このSNPが遺伝子およびタンパクの働きの違い、そして病気になりやすさの違いに関与すると考えられている。そのため、SNP解析は疾患に関与する遺伝子の同定、いい換えると病因の解明に繋がる。本検

【表2】基準改訂によりGDMと追加判定される症例の予後(文献18より一部改変引用)

	正常群 (n=5400)	新規GDM追加群 (n=217)
HFD (%)	6.22	11.52 [#]
LFD (%)	9.04	8.76
妊娠高血圧 (%)	1.86	4.61 [#]
妊娠高血圧腎症 (%)	1.83	1.38

HFD: heavy-for-date (出生体重>90% tile)

LFD: light-for-date (出生体重<10% tile)

妊娠高血圧および妊娠高血圧腎症: 日本産科婦人科学会の定義に基づく

[#], P<0.01

討では、日本人妊婦を対象として、GDM関連のSNP解析を行った。

【対象と方法】

対象は2011年1月以降に当院で周産期管理を行った日本人単胎妊婦363名(GDM80名; Non-GDM283名)である。GDMの診断には新診断基準を用い、1型および2型糖尿病合併妊婦は対象から除外した。まず、分娩後に採取した母体末梢血から得られたゲノムDNAを用いて、既報のT2DM関連遺伝子(計13遺伝子)のSNPについて塩基配列を解析した(Genotyping)。表3には今回の検討で解析した遺伝子を示す。GenotypingではInvader法を用い、ケース・コントロール関連解析によりGDM群およびNon-GDM群のメジャー・マイナーアレルのホモ・ヘテロ接合の頻度を比較検討した。

【成績と考察】

表4にはNon-GDMおよびGDMの母体背景を示す。本検討では、交絡因子を調整していないため、Non-GDM群に比べGDM群では、肥満や糖尿病の家族歴が高率であった。解析した13遺伝子のSNPすべてにおいて塩基配列の解析が可能であった。ケース・コントロール関連解析により、Non-GDM群およびGDM群間においてアレル頻度に偏りがある遺伝子の存在が示唆された(表5)。興味深いことに、2型糖尿病との関連が指摘されている遺伝子すべてが日本人GDMと強い関連を示すわけではなかった。FTOは脳のインスリ

【表 3】 解析に用いた 2 型糖尿病関連候補遺伝子

インスリン感受性関連	
<i>PPARγ</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor γ
<i>FTO</i>	Fat mass- and obesity-associated
<i>ADIPOQ</i>	Adiponectin
膵 β 細胞関連	
<i>TCF7L2</i>	Transcription factor 7-like 2
<i>GCK</i>	Glucokinase
<i>KCNJ11</i> , 15	Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11, 15
<i>KCNQ1</i>	Potassium channel, voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1
<i>HHEX</i>	Hematopoietically expressed homeobox
<i>IGF2BP2</i>	Insulin-like growth factor 2 binding protein 2
<i>CDKAL1</i>	CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1
<i>CDKN2A</i>	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
<i>SLC30A8</i>	Solute carrier family, member 8

【表 4】 SNP 解析における母体背景

	Non-GDM (n=283)	GDM (n=80)
年齢 (years)	34 $\pm$ 5	35 $\pm$ 5
BMI (kg/m ²)	20.1 $\pm$ 2.3	21.5 $\pm$ 3.3 [#]
肥満 (%) (BMI $\geq$ 25)	3.2	13.8 [*]
GDM 既往 (%)	0	1.25
糖尿病家族歴 (%)	6.7	30.0 [#]

* : P<0.001

: P<0.0001

ン感受性・肥満と関連するとされる⁴⁾⁵⁾。今回の検討でも肥満例を除外すると、GDM との関連は弱くなった。KCNJ11 は膵 β 細胞の K⁺channel の機能に、TCF7L2 は膵 β 細胞の増殖やアポトーシス、糖やインクレチン刺激に対するインスリン分泌に関与するとされている⁴⁾⁵⁾。本検討で GDM と最も関連の強かった HHEX は膵臓・肝臓となる前腸に発現する転写因子をエンコードするため、胎生期の膵臓形成への関与が推測される遺伝子である⁴⁾⁵⁾。

多因子疾患の発症には遺伝要因と環境要因が複雑に関与する。近年、主に全ゲノム関連解析 (genome wide association study ; GWAS) を用い

て多因子疾患関連遺伝子の同定が試みられている^{3)~6)}。特に 2 型糖尿病関連では、インスリン感受性や肥満および膵 β 細胞に関連する遺伝子における SNP が 2 型糖尿病発症に関与することが報告されている。一般に、GWAS には多数例 (疾患および正常対照を各々 1,000~1,500 例) を要するため、これまで GDM の SNP 解析では 2 型糖尿病関連の SNP に着目したケース・コントロール関連解析が行われてきた⁷⁾。例えば、HAPO study 関連の臨床研究では GCK や TCF7L2 の SNP が欧米人 GDM の発症に関与する可能性が示された¹⁹⁾。

今回の検討により既知の 2 型糖尿病関連候補遺伝子の中には日本人 GDM と強い関連を示す因子が存在すると推測された。一般にケース・コントロール関連解析には疾患および正常対照をそれぞれ数百症例必要とするため、今回の検討はあくまでも予備解析である。これまでの欧米人 GDM 関連の SNP 解析では、中高年健常女性のデータが正常対照群として用いられている。GDM 発症に関わる遺伝子の探索には、インスリン感受性の低下ならびに膵 β 細胞への負荷を惹起する「妊娠」という同一の環境要因下での疾患群 (GDM) と正常対照群 (Non-GDM) を対象とした SNP 解析が望ましい。今後症例を集積し、GWAS で 2 型糖尿

【表 5】 SNP 解析結果

アレル頻度差	インスリン感受性		膵β細胞	
傾向あり	FTO	(rs9939609)	IGF2BP2	(rs4402960)
			HHEX	(rs1111875)
			HHEX	(rs5015480)
			KCNJ11	(rs5219)
			TCF7L2	(rs7903146)
傾向なし	PPARG	(rs1801282)	GCK	(rs1799884)
			CDKAL1	(rs7756992)
			CDKN2A	(rs10811661)
			KCNJ15	(rs3746876)
			KCNQ1	(rs2237895)
			SCL3OA8	(rs13266634)

括弧内：SNP ID

病との関連が認められた約 20～30 種類の SNP をターゲットとし、日本人 GDM との関連を解析する予定である。

本研究のまとめ

従来、妊娠における糖代謝の検討には「インスリン感受性」と「インスリン分泌」が各々独立した因子として解析されてきた。しかしながら、両者は互いに密接に関連しながら生体内の糖代謝が維持されている。そこで、我々は「膵β細胞」に着目し、日本人妊婦の糖代謝を解析した。その結果、欧米人同様に日本人 GDM においても膵β細胞機能不全を認めることが明らかとなった。また、膵β細胞機能指標である Oral D I は糖代謝異常重症度を反映し、かつ産後糖代謝異常の発症予測に有用であることが示された。さらに、2010 年 7 月に導入された GDM 診断基準において、OGTT 異常ポイント数の増加にともない、産後糖代謝異常発症リスクは増大することが示唆された。

今後症例を集積することにより SNP 解析が日本人 GDM 感受性遺伝因子の特定に結びつく可能性も示された。日本人 GDM の特徴を明らかにする上でも、日本人妊婦の集団において独自の遺伝因子関連解析を行う意義は極めて高い。また、将来的には、SNP 解析結果をもとに遺伝要因の偏りが強くなる Oral DI のカットオフ値を設定し、産後の糖代謝異常発症予測に用いることも可能であろう。このように、臨床情報と遺伝情報を総合的

に評価した臨床遺伝情報は日本人 GDM の病態解明や将来的な糖代謝異常ハイリスク群の抽出および follow-up に繋がるものと期待される。

謝 辞

第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会シンポジウム「妊娠とインスリン抵抗性」において発表の機会を与えて下さいました平松祐司学術集会長、座長の労をお執り下さいました工藤美樹教授ならびに斎藤 滋教授に深謝致します。また、御指導を賜りました慶應義塾大学医学部産婦人科学教室 吉村泰典教授ならびに青木大輔教授、聖マリアンナ医科大学産婦人科学教室 田中 守教授、東海大学医学部産婦人科学教室 石本人士教授に深謝致します。そして、多忙な日常診療において慶應義塾大学病院産科分娩録への周産期診療情報入力業務に携わって下さいました教室員の皆様に御礼申し上げます。

共同研究者

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室周産期グループ：門平育子、金 善恵、山田 桃、浅井 哲、樋口隆幸、松本 直、峰岸一宏

慶應義塾大学医学部内科学教室：税所芳史、伊藤 裕
済生会中央病院糖尿病内科：島田 朗
国立成育医療研究センター研究所：秦健一郎、前原佳代子、名取道也

京都大学大学院医学研究科 EBM 研究センター：関根章博

文 献

- 1) Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G. 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. *Diabetologia* 2003; 46: 3—19
- 3) Imamura M, Maeda S. Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives. *Endocr J* 2012; 58: 723—739
- 4) Grant RW, Moore AF, Florez JC. Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications. *Diabetes Care* 2009; 32: 1107—1114
- 5) Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Haring HU. Pathomechanisms of type 2 diabetes genes. *Endocr Rev* 2009; 30: 557—585
- 6) McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 2010; 363: 2339—2350
- 7) Lauenborg J, Grarup N, Damm P, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Pedersen O, Hansen T. Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 145—150
- 8) Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, Shimada A, Ikenoue S, Kadohira I, Yoshimura Y, Itoh H. Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. *Endocr J* 2010; 30: 973—980
- 9) Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, Matsumoto T, Minegishi K, Yoshimura Y, Itoh H. Antepartum oral disposition index as a predictor of glucose intolerance postpartum. *Diabetes Care* 2012; 35: e32
- 10) Miyakoshi K, Saisho Y, Tanaka M, Shimada A, Itoh H, Yoshimura Y. Pancreatic beta cell function in women with gestational diabetes defined by new consensus criteria. *Diabetes Care* 2011; 34: e8
- 11) Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462—1470
- 12) Ahren B, Gromada J, Schmitz O. Incretin hormones and insulin secretion. *Horm Metab Res* 2004; 36: 733—734
- 13) DeFronzo RA, Matsuda M. Reduced time points to calculate the composite index. *Diabetes Care* 2010; 33: e93
- 14) Retnakaran R, Shen S, Hanley AJ, Vuksan V, Hamilton JK, Zinman B. Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test. *Obesity* 2008; 16: 1901—1907
- 15) Retnakaran R, Qi Y, Goran MI, Hamilton JK. Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. *Diabet Med* 2009; 26: 1198—1203
- 16) 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
- 17) Utzschneider KM, Prigeon RL, Faulenbach MV, Tong J, Carr DB, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Fujimoto WY, Kahn SE. Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. *Diabetes Care* 2009; 32: 335—341
- 18) Matsumoto T, Miyakoshi K, Minegishi K, Tanaka M, Yoshimura Y. Fetal growth and gestational hypertension in women classified as gestational diabetes mellitus defined by the new consensus criteria only. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 272—273
- 19) Freathy RM, Hayes MG, Urbanek M, Lowe LP, Lee H, Ackerman C, Frayling TM, Cox NJ, Dunger DB, Dyer AR, Hattersley AT, Metzger BE, Lowe WL Jr. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: common genetic variants in GCK and TCF7L2 are associated with fasting and postchallenge glucose levels in pregnancy and with the new consensus definition of gestational diabetes mellitus from the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. *Diabetes* 2010; 59: 2682—2689

Synopsis

During pregnancy, beta cells normally increase their insulin secretion to compensate for a decrease in insulin sensitivity. Therefore, a potential etiology for gestational diabetes mellitus (GDM) is a limitation in beta cell reserves. Available evidence with regard to beta cell function in pregnancy is based on studies conducted in Caucasian and Hispanic women. In the current study, we performed a retrospective cohort study to investigate beta cell function in Japanese pregnant women. Firstly, we assessed insulin sensitivity and insulin secretion in a total of 580 Japanese women who underwent a diagnostic 2-h, 75-g oral glucose tolerance test (OGTT) because of a positive two-step screen (i.e. universal early testing in women with high-risk characteristics and a standard one hour, 50g oral glucose challenge test between 24 and 27 weeks of gestation for all women not previously found to have glucose intolerance) between 2004 and 2009 at our institution. Beta cell function was evaluated by the oral glucose tolerance test (OGTT)-derived measures for beta cell function (Oral Disposition Index: DIo), using the product of insulin sensitivity and insulin secretion (i.e. $IS_{OGTT} \times AUC_{ins/glu}$). In women with GDM ($n=82$), the DIo was significantly lower than that in those without GDM, irrespective of maternal obesity, indicating beta cell dysfunction in GDM. Additionally, the DIo in women with GDM was significantly correlated with levels of fasting and mean daily capillary glucose and HbA1c before initiating insulin therapy ($R = -0.46$, -0.41 , and -0.36 , respectively). Furthermore, there was a significant negative correlation between the DIo and total insulin dosage to achieve glycemic goal ($R = -0.42$). These results indicate that the level of beta cell dysfunction in GDM was associated with the severity of glucose intolerance.

Secondly, we investigated the relation between antepartum DIo and postpartum glucose tolerance status in women with GDM. Of 53 women with GDM who were followed by postpartum OGTT, 18 (diabetes 3, borderline 15) showed glucose intolerance defined by the Japan Diabetes Society criteria three to six months postpartum. Compared with normal glucose tolerance, women with glucose intolerance postpartum demonstrated significantly lower levels of antepartum DIo. On receiver operating characteristic analysis, antepartum $DIo \leq 1.44$ was a useful predictor for glucose intolerance postpartum (sensitivity, 61%; specificity, 80%). Our results suggest that the DIo could help to identify those at highest risk of postpartum glucose intolerance.

In 2010, the new consensus criteria for diagnosing and classifying diabetes in pregnancy was proposed, based on the association of maternal hyperglycemia with perinatal outcomes. To date, however, beta cell function in GDM defined by the new consensus criteria has not been reported. Of women who underwent the diagnostic OGTT ($n=711$) between 2004 and 2010 at our institution, 213 were reclassified into GDM using the new criteria. Levels of the DIo in GDM by the new criteria were significantly lower than those in non-GDM. Especially, the DIo was highest in the normal OGTT group, followed by single, two, and three abnormal OGTT values, respectively. These findings revealed that beta cell dysfunction became remarkable with the increased number of abnormal OGTT values.

Recent genome-wide association studies revealed convincing evidence for the contribution of genes to the pathogenesis of type 2 diabetes. Especially, single nucleotide polymorphisms (SNPs) are regarded as the major determinants of the individual predisposition to T2DM. Similar to T2DM, genetic variants could contribute to the pathogenesis of GDM. With this background, we conducted preliminary SNP analysis followed by case-control association study in Japanese pregnant women. Of the 13 examined T2DM risk variants, five risk alleles were more frequent among women with GDM.

In conclusion, beta cell dysfunction was evident in Japanese women with GDM. The OGTT-derived measures for beta cell function (i.e. Oral Disposition Index) was useful for the prediction of postpartum glucose intolerance, as well as the evaluation of the severity of glycemic disorders. In our preliminary analysis, several genetic variants are likely to be associated with the development of GDM. To characterize the pathogenesis of GDM in Japanese women, further studies on the risk variants related to GDM are needed.

特集

DOHaD アップデートー胎生期から乳児期までの環境と成人期の健康・疾患

6. 糖尿病と DOHaD

やす ひ ちろ う
安日一郎

国立病院機構長崎医療センター産婦人科

要 旨

「糖尿病と DOHaD」というテーマは、胎内の低栄養環境(すなわち低出生体重児)が児の将来の糖尿病発症に関連するという従来の Barker 仮説にとどまらず、胎内の過剰栄養環境(すなわち巨大児)と児の将来の糖尿病発症との関連というユニークな視点が加わる。糖尿病合併妊娠(母体の糖尿病)-糖尿病性胎児病-巨大児-児の将来の糖尿病発症という、疾患の世代間連鎖モデルという新しい概念として興味深い。

KeyWords DOHaD, 糖尿病, 巨大児

はじめに

DOHaD (developmental origins of health and disease) は、Barker が提唱した胎児起源説 (fetal origin hypothesis)¹⁾ を発展させた概念である。Barker 仮説は、低出生体重で生まれた児が将来の成人期の心血管イベントのリスク因子であることを明らかにしたこと端を発する²⁾。その後、成人期の肥満、高血圧、高脂血症、そして耐糖能異常のいわゆるメタボリック症候群あるいはインスリン抵抗性症候群と称される病態の発症と低出生体重との関連が明らかとなった³⁾。病態的に心血管イベントの上流に位置するメタボリック症候群は、その別称のとおりインスリン抵抗性が基本病態である⁴⁾。成人期のインスリン抵抗性の病態の発症起源が、胎児期

のみならず新生児期の栄養状態にも起因するという概念へ発展したものが DOHaD である⁵⁾。

本稿では、糖尿病と DOHaD の関連について最新のエビデンスをもとに概説する。糖尿病(2型糖尿病)は、インスリン抵抗性の代表的疾患であり DOHaD の基本疾患の一つである。母体の糖尿病に起因する子宮内環境(高血糖状態)が胎児の将来の糖尿病の発症起源となるという、遺伝要因とは異なる概念としての同一疾病の世代間連鎖という意味で、他のメタボリック症候群とは一線を画して興味深い。さらに、母体の妊娠中の血糖管理によって児の将来の糖尿病発症を予防できるという観点からもユニークである。世界的な肥満と糖尿病のパンデミックとも称される今日、糖尿病とその背景となるインスリン抵抗性の代表的な表現型である肥満に対する予防戦略としても極めて重要なテーマである。

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。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 4,000 g 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見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) Evangelidou 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



Q 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)



A 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ビッ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

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、正常妊婦では、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)²⁻⁴⁾。この正常妊婦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⁵⁾。妊娠中の特徴の二点目は、正常妊婦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⁶⁾。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⁷⁾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⁸⁾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⁹⁾は、GDM 妊婦に対する 25~30 kcal/kg (現体重)、概ね 1,200~1,800 kcal/日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¹⁰⁾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¹¹⁾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