

た。ただし、これらの報告はいずれも IA 以前の各国の種々の異なる診断基準を用いた報告であり、IA

ブ研究はわれわれの知る限りいまだ報告がない。

われわれは以前、旧診断基準による GDM 既往女性 168 例を対象として同様の検討を行ったところ、産褥早期 AGT の独立予測関連因子は II と妊娠中のインスリン療法であった⁹⁾。新診断基準による GDM 既往女性を対象とした今回の検討では II、インスリン治療のいずれも有意な関連性を認めなかった。今回の検討は対象となる症例数が少ないこと、II の測定症例数はさらに少ないこと、新基準による耐糖能異常の軽症化などが異なる結果の要因と思われる、さらに症例数を増やして再検討すべき課題である。

GDM 既往女性が将来高率に糖尿病を発症するというエビデンスを確立した 1978 年の O'Sullivan の報告では、GDM 既往女性の 22 ～ 28 年間のフォローアップ期間で、糖尿病発症率は 38% に達するというものであった¹⁾。最近の報告では、産褥 5 年程度で 30 ～ 40% が糖尿病を発症するとするものが多く^{1,2,7)}、日本人の追跡研究では、高島ら¹⁰⁾ は GDM 既往女性の平均 2.6 年のフォローアップで 42%、和栗ら¹¹⁾ は平均 5 年間のフォローアップで 40.8% が糖尿病を発症したと報告している。世界的な肥満と糖尿病のパンデミックと称される今日、GDM 既往女性の分娩後のフォローアップは、GDM 既往女性は糖尿病発症予防戦略、また GDM 既往妊娠後の児希望女性における糖尿病合併妊娠に関連する先天奇形の予防戦略として、ますます重要な課題となっている。GDM 既往女性における産褥早期 AGT は、その後の糖尿病発症の最も鋭敏なリスク因子とされている¹²⁾。したがって、産褥早期 AGT と関連する妊娠中のリスク因子を特定することは、より効率的で見逃しの少ないフォローアップシステムを構築するうえで意義がある。

今回の結果は、新診断基準で診断される GDM 既往女性は、旧診断基準と同様に産褥 AGT のリスクが高く、そのフォローアップが重要であることを示した。とくに空腹時 PG 値は、年齢、肥満度などの他のリスク因子の有無にかかわらず産褥早期 AGT の有意な独立関連因子であり、妊娠中の GDM 診断時の空腹時 PG ≥

87 mg/dl を示した場合の産褥 AGT 発症補正オッズ比は 5.2 である。今回は 133 例という限られた統計的パワーでの解析であり、さらに症例数を増やして他の独立関連リスク因子を明らかにすることによって、効率的なフォローアップ体制の構築が可能となると思われる。

参考文献

- 1) Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D: Type2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systemic review and meta-analysis. *Lancet*, 373 : 1773-1779, 2009
- 2) Jang HC: Gestational diabetes in Korea: Incidence and risk factors of diabetes in woman with previous gestational diabetes. *Diabetes Metab J*, 35 : 1-7, 2011
- 3) 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
- 4) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups: Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*, 33 : 676-682, 2010
- 5) 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)
- 6) 糖尿病診断基準検討委員会（委員長：葛谷健）：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告。糖尿病, 42 : 385-401, 1999
- 7) 釘島ゆかり, 山下 洋, 安日一郎, 他：妊娠糖尿病既往女性の産褥フォローアップ：妊娠糖尿病旧診断基準症例の検討。糖尿病と妊娠, 11 : 91-95, 2011
- 8) Ekelund M, Shaat N, Almgren P, Groop L, Berntorp K: Prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*, 53 : 452-457, 2010
- 9) Kugishima Y, Yasuhi I, Yamashita H, et al.: Risk factors associated with postpartum impaired glucose tolerance at the first postpartum screening in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 208 : S120, 2013
- 10) 高島美和, 川崎英二, 秋吉澄子, 他：産褥期に正常耐糖能を示し、その後糖尿病を発症した妊娠糖尿病患者の特徴。糖尿病と妊娠, 2 : 55-58, 2002
- 11) 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。妊娠と糖尿病 診療スタンダード, 藤田富雄・豊田長康編, 金芳堂, 京都, p259, 2002
- 12) Kjos SL, Peters RK, Xiang A, et al.: Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes*, 44 : 586-591, 1995

● 総 説 ●

血糖自己測定法 (SMBG) とリスク因子を用いた 妊娠糖尿病への戦略的アプローチ

Risk triage algorithm : a new strategic approach to gestational diabetes

安日 一郎
Ichiro Yasuhi

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

はじめに

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM と略す) の国際標準の新診断基準¹⁾ が 2010 年にわが国に導入²⁾ されて 3 年が経過した。新基準の導入で、産婦人科医はもとより、糖尿病内科医にもその関心が高まり、GDM の臨床的意義を改めて問い直す良い契機となった。一方、新基準の導入によって GDM の頻度は 2 ~ 3 倍に増加し、臨床の現場では増加した GDM 妊婦への対応に若干の混乱が生じている。本稿では、GDM 妊婦の血糖管理について、その標準ツールとしての血糖自己測定法 (self-monitoring of blood glucose, SMBG と略す) に加えて、「リスク因子トリアージ法」という新しい視点からの GDM 管理法について提案したい。

GDM の血糖管理と SMBG の役割

SMBG の臨床応用の最初の報告は 1978 年の 2 つの論文^{3,4)} にさかのぼる。この最初の報告から 1 型糖尿病合併妊娠が SMBG の適応として紹介されている。この SMBG の導入によって、それまでは入院管理を余儀なくされていた 1 型糖尿病合併妊娠は外来管理が可能となり、その血糖管理は飛躍的に向上した⁵⁾。1980 年代に入ると、SMBG による外来管理群と従来型の入院管理群を比較した無作為割付試験 (RCT)⁶⁾ によってその有用性が確認され、SMBG はたちまち 1 型糖尿病合併妊娠の標準管理として、1 型糖尿病合併妊娠の妊

娠中の生活の質の改善に貢献した。その後すぐに 2 型糖尿病合併妊娠へも適応が拡大され、妊娠前糖尿病の血糖管理の標準ツールとして、周産期予後の改善に貢献した⁷⁾。わが国においてもその有用性について大森⁸⁾ が詳細に報告している。

さらに 1980 年代後半には GDM の血糖管理ツールとしての意義が検討され⁹⁾、1990 年代前半には、GDM に SMBG を導入することによって巨大児や新生児合併症の頻度を低下させ、耐糖能正常妊婦と同等の周産期予後の達成が可能となった。GDM 症例でインスリン治療が必要な症例を SMBG によって適正に判定し、インスリン療法の導入率が上昇した効果と考えられる¹⁰⁻¹²⁾。軽症の母体高血糖の血糖コントロール治療が周産期予後を改善するか、すなわち軽症 GDM の治療的介入の意義について検討した初めての RCT である豪州と米国の 2 つの大規模 RCT^{13,14)}

SMBG が治療介入群のインスリン治療導入のための標準ツールとして設定された。このように、GDM における SMBG 導入は、食事療法のみでよいのか、あるいはインスリン治療の導入が必要なのかを判定するツールとしての意義が第一である。表 1 は、米国の各ガイドライン^{15,16)} における GDM 診断時のインスリン導入判定のための SMBG の実際である。米国では 1 日 4 検の SMBG 測定を推奨している。われわれは空腹時および各食後の 4 検に就寝前 (目標血糖値 < 105mg/dl) を加えた 1 日 5 検の SMBG を GDM 症例の標準 SMBG 法としている¹⁷⁾。

表1 GDM 診断時の血糖コントロールのための SMBG の導入

・ 食事療法開始 ・ 血糖自己測定(SMBG) ・ 4回/日:朝食前空腹時および3回の各食後血糖値 ・ 食事摂取情報 ・ 毛細管血(動静脈血混合)のため静脈血より高い傾向があることに留意(特に食後血糖値) ・ 目標血糖値 ・ 空腹時血糖値 ≤ 95 mg/dl ・ 食後1時間血糖値 ≤ 140 mg/dl ・ 食後2時間血糖値 ≤ 120 mg/dl
--

表2 在宅妊娠糖尿病患者指導管理料

【留意事項】 在宅妊娠糖尿病患者指導管理料は妊娠中の糖尿病患者であって、下記の者のうち血糖自己測定値に基づく指導を行うため血糖測定器を現に使用している者に対して、適切な療養指導を行った場合に算定する。 妊娠中の糖尿病患者又は妊娠糖尿病患者のうち、以下の(1)又は(2)に該当する者 (1) 以下のいずれかを満たす糖尿病である場合 (妊娠時に診断された明らかな糖尿病) ア 空腹時血糖値が126mg/dL以上 イ HbA1cがJDS値で6.1%以上(NGSP値で6.5%) ウ 随時血糖値が200mg/dL以上 (注)ウの場合は、空腹時血糖値又はHbA1cで確認すること。 エ 糖尿病網膜症が存在する場合 (2) ハイリスク妊娠糖尿病 HbA1cがJDS値で6.1%未満(NGSP値で6.5%未満)75gOGTTの2時間値が200mg/dL以上

診断時のインスリン治療導入以外の SMBG の意義

インスリン治療を必要とする GDM 症例では、引き続き妊娠期間中は SMBG を継続する（インスリン治療を必要とする GDM 症例の SMBG は保険適応となる）。一方、診断時の SMBG では食事療法のみでコントロール可能であった症例に関して、その後の妊娠経過中の血糖コントロール指標としての意義が検討されている。第3回 GDM 国際ワークショップ・カンファレンス¹⁸⁾では、GDM における SMBG は参加型の自己管理としては有効であるが、食事療法のみでの軽症例についての有効性は確定できないと勧告した。その後の報告では、GDM における SMBG の自己管理効果は妊婦のストレスを軽減する効果があり¹⁹⁾、母体の体重増加の抑制効果と巨大児発症予防効果が認められる²⁰⁾とする一方、食事療法のみでコントロール良好な GDM 妊婦において SMBG は効果がないとする報告²¹⁾もあり、依然評価は一致していない。

SMBG のコストの問題

GDM 妊婦における SMBG も課題の1つはコストの問題である。前述したように、現在、妊娠中の SMBG の保険適応はインスリン導入症例に限定され、インスリン治療の適応判定のための SMBG は、妊娠中に診断された明らかな糖尿病とハイリスク妊娠糖尿病に限定されている(表2)。したがって、米国のガイドライン(表1)のように、GDM 診断時にすべての GDM 妊婦を対象とした SMBG を保険適応で施行できないことが、新基準による GDM の頻度の増加と相まって実地臨床上の大きな障害となっている。

GDM：“リスク・エンジン” アプローチ

2011 年、ザルツブルグで開催された第6回 International Symposium on Diabetes and Pregnancy (ISDP) で、オーストラリアの McIntyre は“Towards a risk engine”と題して、GDM 管理におけるリスク因子トリアージを初めて提唱した。肥満と高血糖が2大リスク因子であり、この2つのいずれかのリスクを有する GDM 症例は、より集中的な厳重管理が重要であるという提案である。一方、日本においてはそれより一足先に「ハイリスク GDM」という概念を、GDM の診断基準としては世界で初めて導入、診断基準の註釈で、「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厳重なフォローアップが必要である。」と定義した²⁾。世界に先駆けた先見性ではあったが、「ハイリスク GDM」がこの定義によって GDM のごく一部に限局したものとなってしまったことが、議論の混乱の一因となっている。そこで、以後の議論で用いるハイリスク GDM という概念は、この日本の診断基準から離れてもう少し広い概念で論じることとする。

より広い概念としてのハイリスク GDM

前述したように、McIntyre は肥満と高血糖をハイリスク因子として提唱した。Langer ら²²⁾は、妊娠35週まで未診断で放置された GDM 症例を集積した検討から、適切に診断・治療がなされなければ肥満例の方がその周産期予後が不良であることを報告している。HAPO 研究データの2次分析では、母体の BMI は血糖値とは独立した因子として、強い周産期予後不良因

子であることが報告されている^{23]}。とりわけ巨大児の発症とその adiposity、および母体の妊娠高血圧腎症との強い関連が認められた^{23]}。母体の高血糖については、空腹時高血糖がリスク因子候補である。HAPO 研究^{24]}では、経口糖負荷後血糖値と比較して、空腹時高血糖が GDM 関連有害事象と最も関連が高かった。その後の研究でも空腹時高血糖と肥満は、おのおの独立した周産期予後不良関連因子であることが報告されている^{25]}。われわれは GDM 診断時の HbA1c 値に着目し、診断時の A1c 値が妊娠中のインスリン治療の導入と関連があることを報告した^{26]}。このように、肥満と空腹時高血糖、あるいは HbA1c 値などの血糖値指標がリスク因子となる可能性が示唆されている。

リスク因子を用いた GDM の戦略的アプローチの提案：新診断基準 GDM 自験例での後方視的検討

そこで、GDM 新診断基準導入後の自験例を対象に、妊娠 24 週以降に新診断基準で診断される GDM のリスク因子を後方視的に検討した。新診断基準による GDM 症例のうち、妊娠中に高用量のインスリン療法 (high-dose insulin : HDI) を必要とするか、インスリン治療の有無にかかわらず large-for- gestational age (LGA) 児を認めたものを併せて周産期予後の高リスク群と定義した。その周産期予後の高リスク群と関連する種々の母体背景因子および妊娠中のリスク因子を検討することを目的とした。HDI は 1 日 20 単位以上のインスリン療法を必要とするものと便宜的に定義した。

対象 GDM 症例は 192 例で、その母体背景と GDM 診断時の 75gOGTT の結果を表 3 に、インスリン治療の状況と周産期予後を表 4 に示した。対象症例のうち高用量インスリン療法あるいは LGA 児分娩例は 66 例 (34.4%) であった。この 66 例を周産期予後高リスク群とし、まず、表 3 の各因子との関連を単変量ロジスティック回帰分析で検討した (表 5)。関連候補因子として、非妊時 BMI、空腹時血糖値、1 時間血糖値、および GDM 診断時の HbA1c 値が抽出された。しかし、GDM の新旧の診断基準は高リスク群との関連を認めなかった (表 5)。図 1 は新旧の両診断基準を満たす群 (ほぼ旧診断基準の 2 ポイント異常に該当) と旧診断基準には該当せず新診断基準にのみ該当する群 (1 ポイントのみの異常) 別に、周産期予後高リスク群の頻度を検討した。図からも明らかなように、新旧の診

断基準は GDM の重症度をほとんど反映していないことがわかる。

表 3 新基準 GDM 検討症例の母体背景と GDM 診断時の OGTT 結果

母体年齢 (歳)	32.9 ± 5.2
未産婦	93 (48.4%)
非妊時 BMI (kg/m ²)	23.1 ± 4.5
糖尿病家族歴	82 (42.7%)
巨大児分娩歴 (>3,500g)	17 (17.2%)
GDM 既往	10 (10.1%)
OGTT 施行回数 (週)	28.6 ± 3.2
空腹時血糖 (mg/dl)	85.9 ± 11.8
1h-血糖 (mg/dl)	187.2 ± 26.6
2h-血糖 (mg/dl)	162.9 ± 24.9
HbA1c (%) (JDS)	5.1 ± 0.4
旧診断基準 GDM	82 (42.7%)

GDM, gestational diabetes; OGTT, oral glucose tolerance test; BMI, body mass index.

表 4 インスリン治療の状況と周産期予後

インスリン導入症例	104例 (54.2%)
高用量インスリン症例	58例 (30.2%)
周産期予後	
分娩週数 (週)	38.6 ± 2.2
出生体重 (BW) (g)	2,947 ± 507
LGA	13例 (6.8%)
4,000g 以上	2例 (1.0%)
帝王切開	50例 (26.0%)
高用量インスリンまたは LGA のいずれかを認めた症例	66例 (34.4%)

LGA, large-for-gestational age.

表 5 周産期予後高リスク群との関連に関する検討
単変量ロジスティック回帰分析

	p
母体年齢 (歳)	ns
未産婦	ns
非妊時 BMI (kg/m ²)	<.01
巨大児分娩歴 (>3,500g)	ns
GDM 既往	ns
糖尿病家族歴	ns
OGTT 施行回数 (週)	ns
空腹時血糖 (mg/dl)	<.01
1h-血糖 (mg/dl)	<.05
2h-血糖 (mg/dl)	ns
HbA1c (%)	<.01
旧診断基準 GDM	ns

; BMI, body mass index; GDM, gestational diabetes; OGTT, oral glucose tolerance test.

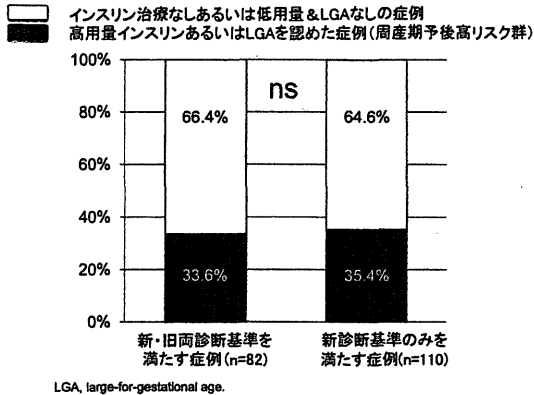


図1 新・旧の診断基準と周産期予後高リスク群との関連

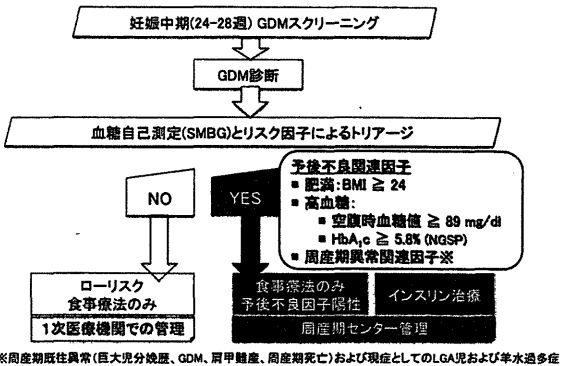


図2 リスク因子トリアージによる GDM 管理

単変量ロジスティック回帰分析で抽出された4つの因子(非妊時BMI、空腹時血糖値、1時間血糖値、およびHbA1c値)を候補因子として、多変量ロジスティック回帰モデル(検査週数で補正)を作成したところ、1時間血糖値以外はいずれも周産期予後高リスク群の有意な独立関連因子であった(表6)。有意な関連を認めた3つの因子(非妊時BMI、空腹時血糖値、およびHbA1c値)について、receiver operating characteristic (ROC) 曲線

kg/m²、89 mg/dl、および5.8% (NGSP 値)であった。そのカットオフ値を用いたカテゴリー変数として多変量ロジスティック回帰モデル(検査週数で補正)を作成したところ、周産期予後高リスク群との関連オッズ

表6 周産期予後高リスク群(高用量インスリン療法あるいはLGA児分娩症例)の予測
多変量ロジスティック回帰モデル#1

	調整 オッズ比	95%CI	P値
非妊時BMI	1.09	1.01-1.19	0.035
空腹時血糖値	1.038	1.004-1.075	0.021
1時間血糖値	1.008	0.99-1.022	0.29
HbA _{1c} 値	5.01	2.18-12.76	0.024

LGA, large-for-gestational age. (検査週数で補正) (n=192)

表7 周産期ハイリスク群(高用量インスリン療法あるいはLGA児分娩症例)の予測
多変量ロジスティック回帰モデル#2

	調整オッズ比	95%CI	P値
非妊時BMI≥24 kg/m ²	2.76	1.29-5.97	0.0091
空腹時血糖値≥89 mg/dl	2.73	1.29-5.80	0.0088
HbA _{1c} 値(NGSP)≥5.8%	3.39	1.54-7.69	0.0024

LGA, large-for-gestational age; BMI, body mass index. (検査週数で補正) (n=192)

比はおおの2.7～3.4倍であった(表7)。これら3つのいずれか1つが陽性の場合の周産期予後高リスク群との関連オッズ比は4.16 (95%信頼区間 [CI] 2.15-8.51)であった。

以上の解析結果より、これらの高リスク因子を用いたGDM妊婦の管理指針(リスク因子トリアージ)を提案したい(図2)。妊娠中期以降にGDMと診断された妊婦は、まず、1日4～5検(早朝空腹時および各食後2時間、5検の場合は就寝前を追加)のSMBG測定を5～7日間施行し、その結果をもとにインスリン治療の導入の必要性を検討する。その初回のSMBGでインスリン療法の導入の適応となった妊婦は、周産期予後高リスクGDMとして周産期センターでの妊娠・分娩管理を行う。初回のSMBG評価で、インスリン導入を必要としないと判断した症例については、リスク因子トリアージを行う。前述した①周産期予後不良関連因子(非妊時肥満 [BMI24以上]、診断時の75gOGTTの空腹時血糖89 mg/dl以上、HbA1c値5.8% [NGSP 値]のいずれか1つ以上)を認めるか、あるいは、②耐糖能異常に関連する既往周産期異常(巨大児分娩歴、GDM、肩甲難産、周産期死亡)またはすでに現症として児の過剰発育や羊水過多症を認める症例は、その後の妊娠経過のなかでインスリン導入が必要となるリスク、あるいは巨大児分娩のリスクが高い周産期予後不良高リスク群として、引き続き周産期センターでの妊娠・分娩管理を継続する。一方、GDM診断後の初回のSMBG評価でインスリン療法の必要性がなく、上記の①、②のいずれも認めない症例は、低リスクGDM症例として一次医療機関での管理が可能と考えられる。

より合理的な GDM 管理を目指して

新診断基準によって「妊娠中に診断された明らかな糖尿病」が GDM から除外され、新基準 GDM 症例はより軽症の母体高血糖と再定義された²⁾。しかし、その「より軽症」の GDM のなかにも、20 単位/日以上の高用量インスリンを必要とする症例が 30%あり、LGA 児の発症を併せると 34%が周産期予後に関する高リスク群であることがわかる(表 4)。すなわち「より軽症」の GDM の 3 分の 1 の症例は比較的多量のインスリン療法を必要とする高リスク群である。こうした高リスクの一群は、厳重な血糖管理と周産期合併症の高いリスクのために周産期センターでの専門的な妊娠・分娩管理を行う必要がある。一方、このような高リスクに該当しない周産期予後の低リスク群は、一次医療機関で食事療法と体重指導を主とした「軽装備」管理を行う。こうしたリスク因子トリアージは、新基準によってその頻度が増加している GDM 妊婦のより合理的な管理を可能とするものとして期待される。

最近、イスラエルでは GDM 新国際標準基準(IADPSG 診断基準)¹⁾によって増加する GDM 症例の管理について、われわれと同様のリスク因子トリアージ法を GDM 管理ガイドラインとして提案している²⁵⁾。このイスラエルのガイドラインは、妊娠 28～32 週の空腹時血糖値(89 mg/dl 以上)と現体重 BMI(33.5 以上)によるトリアージで、このいずれかのリスクを有するものはハイリスク GDM として集中的管理を行うものである。これによって GDM の 3 分の 1 の症例は低リスク群として、less intensive なケアが可能であるとしている²⁵⁾。われわれの検討と空腹時血糖値のカットオフ値は全く同じであり、血糖値については人種差がないこと、一方、肥満度については、非妊時と妊娠後期の現体重との違いを考慮しても、日本人との人種的な差異が大きいことがうかがえる。したがって、こうしたリスク因子トリアージ法では、日本人独自のカットオフ値を設定する必要がある、今回の検討はその一助となると期待される。

周産期予後と母体の長期予後ではリスク因子が異なっている

ところで、これまで述べてきたリスク因子トリアージは周産期予後のリスクに関する検討であり、GDM のもう 1 つの重要なテーマである母体の分娩後の長期

予後については、周産期のリスク因子とは異なるリスク因子の設定が必要である。われわれは産褥早期(6～8 週)の産褥初回のフォローアップ OGTT に関する検討で、妊娠中のインスリン療法と GDM 診断時の insulinogenic index (II) が GDM 既往日本人女性の産褥早期耐糖能異常の独立関連因子であることを明らかにした²⁷⁾。II 0.4 以上を 1 とした場合、II 0.4 未満の産褥早期耐糖能異常の調整発症オッズ比は 3.43 (95%CI 1.03-12.6)であった。しかし、GDM 診断時の II は周産期予後とは全く関連を認めなかった。また周産期のリスク因子である肥満度や空腹時血糖値も産褥早期の独立関連リスク因子とはならなかった²⁷⁾。このように、周産期予後に関連するリスク因子と、母体の産褥予後に関するリスク因子は異なっている可能性が示唆される。このことは、妊娠中に食事療法のみで血糖コントロール良好で周産期以後不良関連因子を認めず、妊娠・分娩経過に異常を認めなかった症例でも、産褥期の耐糖能異常のフォローアップは等しく重要であることを示唆している。

終わりに

GDM の新診断基準の導入によって GDM の頻度は増加している。新診断基準では「妊娠中に診断された糖尿病」を除外し、従来の診断基準に比べると「より軽症」の母体高血糖と定義される。こうした「より軽症」の GDM においても、インスリン治療導入の必要性を判定するための診断時の SMBG は標準検査である。一方、新基準による GDM においても、高用量のインスリン治療を要する症例が 3 分の 1 程度あり、その重症度は新旧の診断基準とは関連がなく、非妊時肥満、空腹時高血糖、あるいは診断時 HbA1c 値という周産期予後不良と関連する高リスク因子と有意な関連が認められた。こうした高リスク因子を有する症例は、より専門性の高い周産期センター、あるいはそれに該当する施設での妊娠・分娩管理が必要である。一方、診断時の SMBG でインスリン治療の必要がなく、インスリン治療と関連するリスク因子のない低リスク GDM 症例は、開業医を中心とした一次医療産科医療機関での管理が可能であろう。このようなリスク因子を導入したリスク因子トリアージは、新診断基準によって増加している GDM 妊婦のより合理的な管理を可能とするものと期待される。

参考文献

- 1) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*, 33 : 676-682, 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。 http://www.jsog.jp/jsog_web/html/committee/specialty/pdf/gdm_100621_62_8.pdf (2010.7.4)
- 3) Ikeda Y, Tajima N, Minami N, Ide Y, Yokoyama J, Abe M : Pilot study of self-measurement of blood glucose using the Dextrostix-Eyetone system for juvenile-onset diabetes. *Diabetologia*, 15 : 91-93, 1978
- 4) Walford S, Gale EA, Allison SP, Tattersall RB : Self-monitoring of blood-glucose. Improvement of diabetic control. *Lancet*, 1 : 732-735, 1978
- 5) Peacock I, Hunter JC, Walford S, et al. : Self-monitoring of blood glucose in diabetic pregnancy. *BMJ*, 2 : 1333-1336, 1979
- 6) Hanson U, Persson B, Enochsson E, et al. : Self-monitoring of blood glucose by diabetic women during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 150 : 817-821, 1984
- 7) Jovanovic L, Peterson CM : Management of the pregnant, insulin-dependent diabetic women. *Diabetes Care*, 3 : 63-68, 1980
- 8) 大森安恵：糖尿病妊婦の問題点と対応。第8回シンポジウム：血糖の自己測定と糖尿病の管理（報告集）。p103-110, メディカル・ジャーナル社, 東京, 1990
- 9) Goldberg JD, Franklin B, Lasser D, et al. : Gestational diabetes: impact of home glucose monitoring on neonatal birth weight. *Am J Obstet Gynecol*, 154 : 546-550, 1986
- 10) Wechter DJ, Kaufmann RC, Amankwah KS, et al. : Prevention of neonatal macrosomia in gestational diabetes by the use of intensive dietary therapy and home glucose monitoring. *Am J Perinatol*, 8 : 131-134, 1991
- 11) Thompson DM, Dansereau J, Creed M, Ridell L : Tight glucose control results in normal perinatal outcome in 150 patients with gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 83 : 362-366, 1994
- 12) Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, McFarland MB, Berkus MD, Arredondo F : Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 170 : 1036-1074, 1994
- 13) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. : Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 352 : 2477-2486, 2005
- 14) Landon MN, Spong CY, Thom E, et al. : A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *Landon MB et al. NEJM*, 361 : 1139-1148, 2009
- 15) American Diabetes Association : Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 27(Suppl 1) : S88-90, 2004
- 16) ACOG Practical Bulletin #137, August 2013: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 122 ; 2 (Part 1): 406-416, 2013
- 17) 安日一郎：妊娠糖尿病における血糖自己測定法（SMBG）の有用性。 *糖尿病と妊娠*, 13 : 8-12, 2013
- 18) Metzger BE : Proceedings of the Third International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes*, 40 (Suppl 2) : 197-201, 1991
- 19) Langer N, Langer O : Emotional adjustment to diagnosis and intensified treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 84 : 329-334, 1994
- 20) Hawkins JS, Casey BM, Lo JY, Moss K, McIntire DD, Leveno KJ : Weekly Compared With Daily Blood Glucose Monitoring in Women With Diet-Treated Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol*, 113 : 1307-1312, 2009
- 21) Homko CJ, Sivan E, Reece EA : The impact of self-monitoring of blood glucose on self-efficacy and pregnancy outcomes in women with diet-controlled gestational diabetes. *Diabetes Educator*, 28 : 435-443, 2002
- 22) Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM : Gestational diabetes : the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol*, 192 : 989-997, 2005
- 23) Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: associations with maternal body mass index. HAPO Study Cooperative Research Group. *BJOG*, 117 : 575-584, 2010
- 24) The HAPO study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and Adverse
N Engl J Med, 358 : 1191-2002, 2008
- 25) Kalter-Leibovici O, Freedman LS, Olmer L, et al. : Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: Critical appraisal of the new International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group recommendations on a national level. *Diabetes Care*, 35 : 1894-1896, 2012
- 26) 山下 洋, 釘島ゆかり, 楠目晃子, 他：妊娠糖尿病の管理に関する新たな提案：リスク因子を考慮した管理指針。 *糖尿病と妊娠*, 12 : 61-67, 2012
- 27) Kugishima Y, Yasuhi I, Yamashita H, et al. : Risk factors associated with postpartum impaired glucose tolerance at the first postpartum screening in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 208 : S120, 2013

血糖コントロール良好な 1 型糖尿病合併妊娠に ネフローゼ症候群を続発した 1 例

A case of type 1 diabetic patient with pregnancy who had nephrotic syndrome regardless
with good glycemic control

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

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

受付日 2014 年 2 月 13 日 採択日 2014 年 6 月 29 日

【要約】 母体のネフローゼ症候群の増悪による母体適応のため、超早産児の出生を余儀なくされた糖尿病性腎症合併妊娠の 1 例を経験したので報告する。症例は、35 歳、1 回経妊 0 回経産。17 歳時に 1 型糖尿病と診断され、当院代謝内科で妊娠前の血糖コントロールをしながら挙児希望目的で 31 歳時に当科紹介初診となった。その後 HbA1c 値 6.0% (NGSP) 未満、空腹時血糖 100 mg/dl 前後と血糖コントロール良好であったが、糖尿病性腎症 3 期 (分類: 3 期 B) を発症していた。一時当科への通院は途絶えていたが、他院での凍結胚移植により妊娠し、再度当科へ紹介受診となった。妊娠時には糖尿病網膜症、糖尿病性末梢神経障害、および高血圧を合併していた。妊娠初期より重症妊娠悪阻のため入院管理を必要とし、軽快と増悪を繰り返した。妊娠 14 週に里帰り分娩目的で転院し、その後は HbA1c 値 5% (NGSP) 台で推移した。しかし、徐々に尿蛋白が増悪し、妊娠 14 週 0 日にはネフローゼ症候群の診断となった。尿蛋白 8g/日以上となり

週に里帰り先の大学病院より当科に母体搬送された。妊娠 25 週 4 日、胸水貯留、経皮酸素濃度の低下、呼吸困難出現したため、母体適応で緊急帝王切開を施行した。術後、全身浮腫は徐々に軽減し、蛋白尿は持続するものの産褥 48 日で退院した。児は 794g の女児、アプガースコア 4 点 (1 分)、6 点 (5 分) で先天奇形は認めず、生後 103 日目に NICU を退院した。生後 1 年までのところ明らかな神経学的異常を認めていない。糖尿病性腎症合併妊娠では、母体血糖管理や腎保護、分娩時期や早産児に対する新生児治療など多科にわたる集学的な管理が必須である。

●キーワード: 1 型糖尿病合併妊娠、ネフローゼ症候群、糖尿病性腎症合併妊娠

結 言

糖尿病性腎症合併妊娠では、妊娠高血圧腎症、早産、胎児発育不全などの周産期合併症の頻度が高いことが報告されている。これらの周産期合併症を軽減するためにも妊娠前からの厳重な血糖コントロールや血圧のコントロールが重要である。今回、われわれは計画妊

娠で妊娠前から血糖管理良好であった 1 型糖尿病合併妊娠にネフローゼ症候群を続発し、管理に苦慮した 1 例を経験したので報告する。

症 例

35 歳、1 回経妊 0 回経産 (自然流産 1 回)。
身長 163cm、非妊時体重 62kg (非妊時 BMI

家族歴：両親、弟に糖尿病を認めた。

既往歴：34歳時に近医で子宮鏡下筋腫核出術を施行。

アレルギーなし。喫煙、飲酒なし。

現病歴：

1) 妊娠前

17歳時に1型糖尿病を診断され、30歳時にはインスリン治療（速効型14U/日、中間型12U/日）が開始されたが、HbA1c値15.5%（NGSP）前後とコントロール不良であり、両側糖尿病網膜症（B-I）と診断され光凝固術が施行された。33歳時には糖尿病性腎症の診断を受けており、eGFRは70 ml/min/1.73 m²前後で推移し、尿蛋白値は1g/gCre前後で推移していた（図1）。33歳の結婚を契機にコンプライアンス改善し、速効型14U/日、中間型12U/日でHbA1c値<6%（NGSP）、自己血糖測定（SMBG）における空腹時血糖は80mg/dl前後と良好に推移していた。

2) 妊娠とネフローゼ症候群の増悪

この間、当科へ妊娠前カウンセリングのため通院していたが34歳時より通院は途絶えていた。35歳時に、主治医に相談のないまま近医産婦人科開業医で凍結胚移植にて妊娠成立となった。妊娠した直前の検査ではeGFR42.7～58.5 ml/min/1.73 m²、尿蛋白値0.6g～2.9g/gCrの状態で糖尿病性腎症3期（糖尿病性腎症旧分類¹⁾3期B）を発症していた（図1）。妊娠9週1日、当科に紹介再診した。インスリン治療は超速効型14U/日、中間型12U/日でコントロールされていた。当科再診時にはすでに糖尿病網膜症、糖尿病性末梢神経障害、および高血圧を合併した状態であった。降圧剤としてバルサルタンを使用していたが、妊娠判明後に中止しラベタロールへ変更した。変更後も血圧は140～150/80～90mmHg前後で推移し安定しなかった。

当科再診の2日後、妊娠悪阻と切迫流産の診断で当

科に入院し、補液により悪阻症状は軽快した。この間の血糖管理は糖尿病内科へ依頼したが、食事が不安定であったことや補液による糖負荷の影響もあり血糖の変動が著明であった。また入院中の眼科検査では糖尿病網膜症の経過は安定していた。帰省先での妊娠管理を希望し、妊娠14週に悪阻再燃のため帰省先の糖尿病内科のあるA総合病院に入院した。同院入院時の検査では、尿蛋白の著増（8.7g/日）と著明な低蛋白血症（血清総蛋白4.3g/dl）を認め、ネフローゼ症候群と診断された。妊娠19週、全身管理目的にB大学病院へ転院した。妊娠22週にHb5.9 g/dlまで貧血の進行を認め濃厚赤血球輸血4単位を施行された。その後も10g/日前後の著明な尿蛋白は持続し、妊娠24週1日、加重型重症妊娠高血圧症候群の診断で妊娠中断を考慮されたが、NICU満院となった。

当科転院後の経過を示す（図2）。当科入院時、HbA1c値5.7%（NGSP）、血圧は140/80mmHg前後と高値であり全身の浮腫を認め、体重は非妊時から17.2kg増加していた。尿蛋白7g/日、eGFR51.4 ml/min/1.73 m²、Hbは8.4g/dlであった。胸部レントゲンでは軽度の心拡大と軽度の胸水の貯留の所見を呈していた。胎児超音波検査では児の発育は推定体重810gと正常範囲内であり、入院時の胎児心拍モニタリングは良好であった。入院後、尿蛋白は8g/日前後、血圧はしばしば重症域への上昇を認めた。妊娠24週5日、児の頭蓋内出血や腸管壊死の予防と神経学的予後の改善を目的としてベタメタゾン筋注、全身管理目的に降圧薬としてニフェジピン内服を開始した。前医でのインスリン治療は超速効型12U/日、中間型10U/日で行われていたが、食事摂取量などにより調節されていたため投与量は一定しなかった。当科入院後は、中間型10U/日、超速効型13-21U/日で空腹時100 mg/dl前後、食後120 mg/dl前後と安定していた。しかし、胸水貯留は進行性であり、腎臓内科医とも相談して低蛋白血症に対しアルブミンの投与とフロセミド静注を施行した。尿量はフロセミド使用後より2000 ml/日前後に保たれていた。入院中の胎児心拍モニタリング所見は良好に経過していたが、母体が肺水腫による呼吸苦・低酸素血症を呈したため、妊娠25週4日に母体適応による緊急帝王切開を施行した。児は794gの女児（アプガースコア1分4点/5分6点、臍動脈血液ガスpH7.482、BE-10.8）で直ちにNICU奇形は認めなかった。

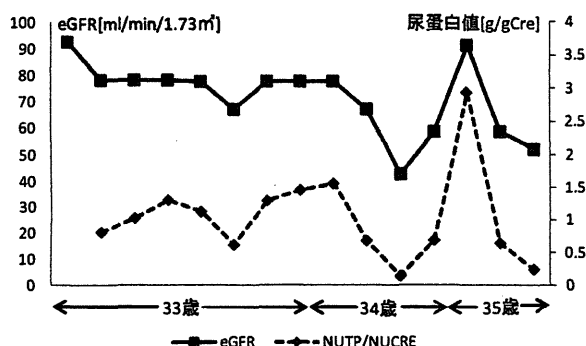


図1 妊娠前のeGFR、1日推定尿蛋白量(尿蛋白値)の推移

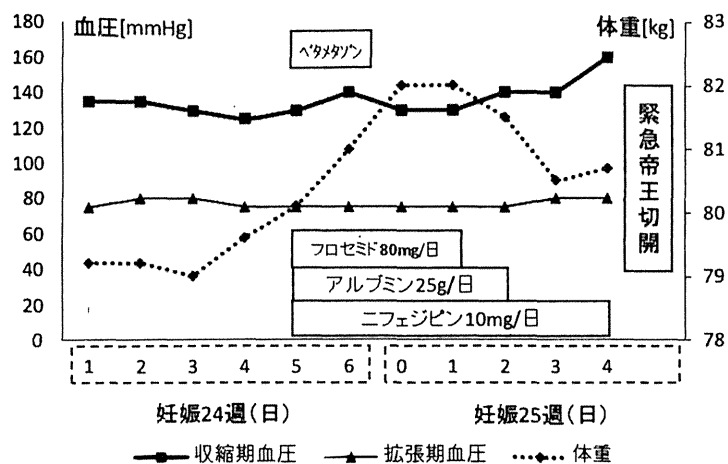


図2 当科転送から分娩までの経過

3) 産後を含めた経過

妊娠中と産後のeGFR・尿蛋白値の変化を示す(図3)。帝王切開術後もニフェジピン内服は継続した。術後11日目より腎臓内科へ転科となり、その後フロセミド内服とバルサルタンが開始された。尿蛋白値は徐々に減少を認めたが2g/day前後で持続し、eGFRは50ml/min/1.73m²程度で推移し、術後48日目に退院となった。退院後も当院腎臓内科で経過観察しているが、産後12カ月の時点で尿蛋白値1g/日未満まで軽快を認めている。また児は生後103日目にNICU後1年までのところ明らかな神経学的異常を認めていない。

考 察

糖尿病性腎症合併妊娠であっても内科および周産期管理の改善により、その95%は生児を得ることが可能になっているが、妊娠高血圧腎症、胎児発育不全の発症のリスクが高く、そのため早産率は高い²⁾

合併妊婦のコホート研究では、腎症の病期進行に伴い妊娠高血圧症候群、早産、低出生体重児の発症頻度は増加することが報告されている^{3, 4)}。本症例は、糖尿病性腎症旧分類¹⁾の時期の

症例であり、妊娠前より糖尿病性腎症3期B(旧分類¹⁾)と診断され高血圧を認めていた。妊娠前から内科によって厳格に血圧、血糖コントロールが行われ、良好なコントロール状態で妊娠したものの、加重型妊娠高血圧腎症を発症し、さらにネフローゼ症候群となり妊娠25週で緊急帝王切開となった。

一般的に糖尿病患者の妊娠許容基準は糖尿病性腎症2期(旧分類¹⁾)までとされている。佐中ら⁵⁾は、旧分類¹⁾を用いた検討で3期Aまでは妊娠を許容できるようになってきているが、3期Bでは周産期予後および腎症の予後が不良であると報告している。一方で3期Bにおいても1型糖尿病患者に比べ、2型糖尿病患者では比較的予後が良い可能性も指摘されている。

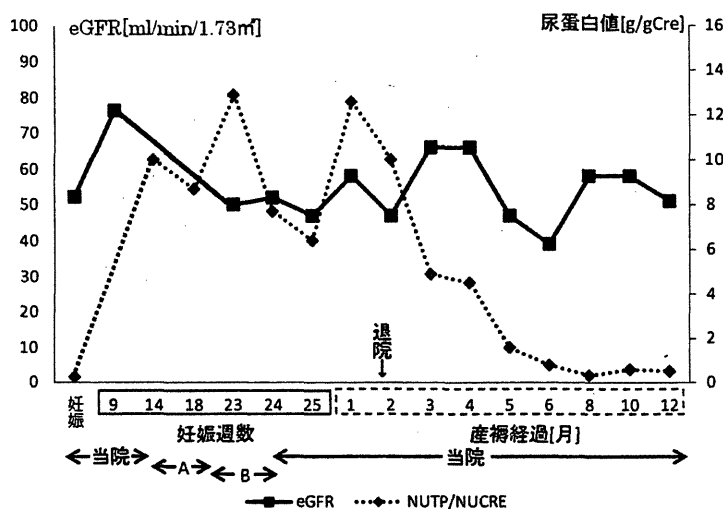


図3 妊娠前から妊娠中、産後のeGFRと尿蛋白値の推移

Hod⁶⁾ や Bar⁷⁾ は、糖尿病性腎症合併の婦人に対し妊娠前の angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害剤使用と厳格な血糖コントロールにより尿蛋白が改善し、妊娠結果も良好であったと報告している。

妊娠中の腎症悪化の機序について、Hironaka⁸⁾ は妊娠前の血糖コントロール不良、妊娠に伴う糸球体濾過量の増加および妊娠による凝固系の亢進、これらに引き続く高血圧の出現が、急速な腎機能低下の病態発症に関与している可能性を示唆している。本症例は、妊娠前の血糖と血圧のコントロールが良好であったが、妊娠成立後、重症妊娠悪阻のため食事摂取が困難で、インスリンによる血糖管理が非常に難しくなり血糖の変動が著明であった。このエピソードが、ネフローゼ症候群発症の要因になったのかもしれない。

糖尿病性腎症の予後に対する妊娠の影響については、妊娠した時点で腎機能低下がなければ腎機能や生命予後に差がないといわれている⁹⁾。一方で、旧分類3期A以上の1型糖尿病合併妊娠5例についての検討で、分娩後42カ月以内に全例が末期腎不全へ移行したとの報告もある¹⁰⁾。守屋¹¹⁾ は7年以上の糖尿病歴のある妊婦において、厳格な管理で挙児は可能であるが、分娩後に腎機能が改善するか悪化するかは不明であると報告している。本症例の場合、1型糖尿病の罹病期18年であることも妊娠中の腎症増悪の要因になった可能性がある。幸いながら、現在までのところ腎症の増悪を認めていない。本症例は、糖尿病性腎症病期分類の改訂以前の症例であり旧分類¹⁾ で記載したが、2013年12月の糖尿病性腎症分類の改訂¹²⁾ により従来の3期AとBが区分されなくなった。この分類改訂による周産期予後推定への影響については、今後さらなる検討が必要と思われる。また病期決定のために尿アルブミンあるいは新鮮尿蛋白の尿クレアチニン補正值が必要となり、周産期分野においてさらなる周知が必要と思われる。

本症例は、鉄剤不応性の重度の貧血を認め、妊娠22週で輸血を必要とした。妊娠中のため原因については厳密な精査は行われていないが、分娩後は貧血の進行は認めず Hb10g/dl 前後で推移していることから、妊娠前からの腎機能低下による腎性貧血が主要な原因として考えられる。妊娠中のエリスロポエチン製剤の使用について、1型糖尿病合併妊娠の慢性腎不全症例の貧血に同製剤と鉄剤を使用し、明らかな奇形を認めることなく生児を得たとの報告¹³⁾ があり、重症例の場合はそのような治療も考慮されうるかもしれない。妊娠初

期からの慢性的な貧血があり、さらに輸血を施行されているため、本症例においてHbA1c値は血糖コントロールの良好な指標とはいえず、また低蛋白血症のためグリコアルブミンも指標とはなりにくい。貧血と低蛋白血症を伴った妊婦の血糖指標を定めることは困難であり、SMBGが唯一の血糖コントロール指標である¹⁴⁾。糖尿病性腎症合併妊娠では、妊娠中に糖尿病性腎症の増悪をきたした場合は全身状態の悪化は避けられず、厳格な血糖および周産期管理のもと分娩中断の時期を判断する必要がある。

ところで、児の予後に関して、上塘¹⁵⁾ は1型または2型糖尿病による糖尿病性腎症第3期(旧分類¹⁾)を合併した母体から出生した児の長期予後を検討し、2歳時の時点で明らかな発達異常は認められなかったことを報告している。

まとめ

本症例は、糖尿病性腎症を伴う1型糖尿病合併妊娠に関するこれまでの報告と同様に、母体の全身状態の悪化のため妊娠25週で早産の転帰をたどり、超低出生体重児を分娩した。幸いに児は生後1年の時点で神経学的後遺症を認めていない。しかしながら、糖尿病性腎症3期以上の腎症合併妊娠は母児ともに依然として予後不良²⁾であり、母体は産後に末期腎不全へ高率に移行することが知られている¹⁰⁾。妊娠継続の是非については本人・配偶者らにその決定権がある一方、われわれ医師には客観的な診断(あるいは判断)とそれに基づいた適確な情報提供を行う責務がある。そうしたうえで挙児希望を選択した場合は、糖尿病専門医、腎臓内科医、眼科医および他の糖尿病性血管病変に関わる診療科との連携を密に行いながら、産科専門医、新生児科医、助産師、栄養士、糖尿病療養指導士を含めた集学的なチーム医療が妊娠前カウンセリングの段階から求められる。本症例のようなクリティカルなケースは、ケース・バイ・ケースで対応せざるを得ないものの、血糖管理、腎機能の経過と管理、そうした内科的管理が母体や胎児に及ぼしている影響(有害事象)、さらに妊娠の継続が糖尿病性腎症に及ぼしている影響(有害事象)と時々刻々の変化について、各診療科が密に情報を共有し、助産師による心理的サポートを含めたメンタルモデルの共有が肝要である。連携した医療プロバイダーチームとして、患者と向き合っていく必要性を改めて感じさせられる症例であった。

参考文献

- 1) 糖尿病性腎症に関する合同委員会報告：糖尿病, 44:623, 2001
- 2) Reece AE, Leguizamon G, Homko C : Pregnancy performance and outcomes associated with diabetic nephropathy. *Am J Perinatol*, 15 : 413-421, 1998
- 3) Elisabeth R, Damm MP : Diabetic vascular complications in pregnancy : Nephropathy. *Textbook of Diabetes and Pregnancy*. Informa Healthcare, London, 330-332, 2008
- 4) Ekborn P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, et al. : Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care*, 24 : 1739-1744, 2001
- 5) 佐中真由実 : 糖尿病性腎症の妊娠許可基準. 腎と透析, 69 : 673-681, 2010
- 6) Hod M, van Dijk DJ, Karp M, et al. : Diabetic nephropathy and pregnancy : the effect of ACE inhibitors prior to pregnancy on fetomaternal outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 10 : 2328-2333, 1995
- 7) Bar J, Chen R, Schoenfeld A, et al. : Pregnancy outcome in patients with insulin dependent diabetes mellitus and diabetic nephropathy treated with ACE inhibitors before pregnancy. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 12 : 659-665, 1999
- 8) Hironaka K, Makino H, Kumagai I, et al. : A case of nephrotic syndrome and renal dysfunction in a pregnant woman with diabetes mellitus. *Diabet Med*, 9 : 307-311, 1992
- 9) Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, et al. : Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 45 : 36-41, 2002
- 10) Biesenbach G, Stoger H, Zazgornik J : Influence of pregnancy on progression of diabetic nephropathy and subsequent requirement of renal replacement therapy in female type 1 diabetic patient with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant*, 7 : 105-109, 1992
- 11) 守屋達美, 神山太郎, 平澤陽子, 他 : 糖尿病性腎症を合併した妊娠・分娩例. 糖尿病と妊娠, 7 : 86-91, 2007
- 12) 日本糖尿病学会「糖尿病性腎症病期分類 (改訂)」
<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=46> (2014 年 6 月 26 日)
- 13) 石川悦久, 福井 亮, 横尾 隆, 他 : ネフローゼ症候群と慢性腎不全を呈し, 妊娠中厳格な管理のもと生児を得た 1 型糖尿病性腎症の 1 例. 日腎会誌, 45 : 517, 2003
- 14) 山崎 薫, 佐中真由実, 内野美和子, 他 : 蛋白尿出現によりグリコアルブミンが急激に低下した 1 型糖尿病妊婦の 1 症例. 糖尿病と妊娠, 2 : S69, 2002
- 15) 上塘正人, 切原奈美, 前田隆嗣, 他 : 糖尿病性腎症第 3 期 (顕性腎症) 合併妊娠の母体予後と児の 2 歳時における発達予後. 糖尿病と妊娠, 13 : 45-50, 2013

低出生体重児の母体要因に関する疫学研究

チュウ ドンメイ 邱 冬梅*1*2 サカモト コ 坂本 なほ子*3 アラタ ナオコ 荒田 尚子*4 オオヤ ユキヒロ 大矢 幸弘*5

目的 日本の新生児の平均出生体重は低下する傾向にあり、低出生体重児（出生時体重が2,500 g未満：LBW）の割合が増加している。本研究はLBWおよび不当軽量児（SGA）と母体要因との関連をコホート研究により検討する。

方法 2003年11月から2005年12月にかけて成育コホート研究に参加協力した妊婦のうち単産の1,477組の母子を対象に、LBWとSGAにおける妊娠前からの母体要因を、多変量ロジスティック回帰分析により検討した。

結果 1,477名児の平均出生体重は $2,997.7 \text{ g} \pm 414.3 \text{ g}$ であり、LBWとSGAの割合はそれぞれ7.9%と6.8%であった。多変量ロジスティック回帰分析では、妊婦の身長が高いほどLBWとSGAのリスクが低かった（ $P < 0.05$ ）。妊娠初期に就労している妊婦のLBWのオッズ比（OR）は1.75（95%CI：1.03-2.98）であった。家計収入600万円未満に比べ、1,000万円以上のLBWのORは2.18（1.03-4.61）であり、家計収入が多いほどLBWのリスクが増大した（ $P < 0.05$ ）。妊娠前BMIが $18.5 \sim 21.0 \text{ kg/m}^2$ 未満に比べ、やせ（ $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ ）のLBWとSGAのORはそれぞれ2.25（95%CI：1.31-3.89）と2.08（1.29-3.35）であり、BMIが高いほどLBWとSGAのリスクが低減していた（ $P < 0.01$ ）。妊娠中の体重増加量が多いほどLBWとSGAのリスクが低くなり（ $P < 0.01$ ）、妊娠中の体重増加9～12kg未満に比べ、体重増加が7kg未満の母親のLBWおよびSGAのORはそれぞれ2.01（95%CI：1.08-3.75）と2.23（1.29-3.88）であった。妊娠初期にストレスを感じない母親に比べ、ストレスを感じる母親のLBWとSGAのORは低かった（OR=0.42, 95%CI：0.22-0.79；OR=0.55, 0.32-0.96）。鉄剤内服既往がある母親のLBWおよびSGAのORも低かった（OR=0.27, 95%CI：0.13-0.58；OR=0.52, 0.28-0.96）。妊娠高血圧症候群（PIH）である母親のLBWおよびSGAのORは高かった（OR=7.52, 95%CI：2.91-19.46；OR=4.80, 2.03-11.35）。

結論 本研究では、母親の低身長、妊娠前のやせ、妊娠中の体重増加不良およびSGAのリスク因子であることが明らかになり、妊娠初期のストレスや鉄剤内服既往によってLBWとSGAのリスクが低減することを示した。妊娠初期の就労または家庭の経済状況が良いことはLBWのリスクを増大させていた。低出生体重児の出生を予防するには、医療関係者による妊娠中の栄養指導や健康管理だけでなく、妊婦の健康意識変容や社会的な関心と協力により女性の妊娠前の若いころからの生活習慣やライフスタイルの改善も重要である。

キーワード 出生体重、低出生体重児、不当軽量児、コホート研究、母体要因

*1 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部流動研究員

*2 順天堂大学医学部衛生学非常勤助教 *3 国立成育医療研究センター母性医療診療部臨床研究員

*4 同代謝内分泌内科医長 *5 同生体防御系内科部アレルギー科医長

I 緒 言

低出生体重は出産後の罹患率・死亡率が高く^{1)~4)}、成人後の高血圧、脳卒中、心疾患や脳血管疾患などの生活習慣病になるリスクが高い⁵⁾⁶⁾。一方、人口動態統計によると、日本の新生児出生時の平均体重は1970年代半ばにピークを迎えた後、減少傾向に転じ、2011年には男3.04kg、女2.96kgとなっている⁷⁾。また、全出生に占める出生時体重が2,500g未満の低出生体重児（以下、LBW）の割合は1975年の最低水準である5.1%から2011年の9.6%まで増加している⁷⁾。先進国の中でも日本のLBWの割合が最も高いレベルに位置している⁸⁾。LBWおよび不当軽量児（以下、SGA）の発生要因として多胎や先天性異常などの胎児側の要因のほか、母親の喫煙、低栄養状態や心理社会的ストレスなどの母体側要因が挙げられている^{9)~11)}。LBWおよびSGAでは医療や社会的な生涯リスクが高いため、その出生背景や要因を明らかにすることは公衆衛生上重要な課題である。そこで、本研究では、LBWとSGAと妊娠前および妊娠中の母体要因との関連を前向きコホート研究により検討することを目的とした。

II 方 法

(1) 研究対象者および調査方法

本研究の対象者は成育医療の長期追跡データの構築に関する研究（通称：成育コホート研究）の参加者の一部である。成育コホート研究は国立成育医療センターにおいて2003年よりスタートされ、妊娠初期（胎児期）から中学生に至るまで長期にわたり子どもを追跡して行く前向き出生コホート研究であり、妊娠中および出産後のばく露因子が、生まれてくる児の成長発達と疾病の発症や増悪にどのような影響を与えるかの調査研究を目的として進められている。具体的には、2003年11月から2005年12月かけて妊娠16週までに国立成育医療センターを受診した妊婦の中から、成育コホート研究への参加協

力に同意が得られた妊婦を、妊娠初期（ベースライン）、妊娠中期、妊娠後期の生活習慣に関する質問調査または検診を行い、さらに出生した児については、健診ならびにアンケート調査が行われている。ベースライン時の調査内容は妊婦の年齢、身長、体重、学歴、就労状況、家計収入、生活環境、出産歴、既往歴、喫煙状況、鉄剤内服既往、ストレスの有無などであった。成育コホート研究に参加協力した1,701名の妊婦が出産するまでに、脱落（90名）、流産（70名）、妊娠中絶（11名）、死産（4名）、情報欠損（身長1名、妊娠中の体重増加3名および出産データ1名）、双子出産（42名）および三つ児出産（2名）の例を除いた1,477組の単産母子を本研究の対象とした。

(2) データ収集

妊娠前のBody mass index（以下、BMI）は自己報告された身長および体重を用いて算出した（体重（kg）/身長（m）²）。妊娠中の体重増加は出産日に最も近い日に記録された体重から妊娠前の体重を引
の体重、児の性別、在胎週数、
長・体重などの情報は分娩台帳データを利用した。LBWは出生時体重を2,500g未満とし、SGAの判定は厚生労働科学研究（こども家庭総合研究）班が2010年に作成した在胎期間別出生時体格標準値¹²⁾に基づき、10%以下とした。

(3) 倫理的配慮

すべての参加者には文書を用いて口頭で説明し、文書による同意を得た。なお、本研究は国立成育医療センター倫理委員会の承認を得て、疫学研究における倫理指針に沿って行われている（受付番号52）。

(4) 統計解析

統計解析はロジスティック回帰を用い、LBWおよびSGAに対する関連因子のオッズ比（以下、OR）および95%信頼区間（以下、95% CI）を算出した。算出に当たり、年齢補正したモデルに加え、多変量補正したモデルも構築

した。補正項目として、妊娠時年齢（19～25歳未満，25～30歳未満，30～35歳未満，35歳以上），身長（cm），妊娠前BMI（18.5kg/m²未満，18.5～21.0kg/m²未満，21.0～25.0kg/m²未満，25.0kg/m²以上），学歴（中学校/高校，専門学校/短大，大学/大学院），妊娠初期の就労状況

表1 対象者の属性

	n	%
児		
出生体重（g）（2,997.7±414.3） ¹⁾		
2,500g未満	116	7.9
2,500g以上	1 361	92.1
不当軽量児		
はい	101	6.8
いいえ	1 376	93.2
在胎週数（週）（39.1±1.7）		
児の性別		
男	771	52.2
女	706	47.8
母親		
妊娠時年齢（33）		
19～25歳未満	29	2.0
25～30歳未満	244	16.5
30～35歳未満	670	45.4
35歳以上	534	36.2
身長（cm）（159.3±5.1）		
妊娠前BMI（kg/m ² ） ²⁾ （2）		
18.5kg/m ² 未満	341	23.1
18.5～21.0kg/m ² 未満	731	49.5
21.0～25.0kg/m ² 未満	333	22.5
25.0kg/m ² 以上	72	4.9
学歴 ³⁾		
中学校/高校	141	10.0
専門学校/短大	559	39.7
大学/大学院	708	50.3
就労状況 ³⁾		
非就労	744	50.4
就労	731	49.6
家計収入 ³⁾		
600万円未満	392	29.2
600～800万円未満	291	21.7
800～1,000万円未満	284	21.2
1,000万円以上	374	27.9
喫煙状況		
非喫煙	1 052	71.4
過去喫煙	382	25.9
現在喫煙	39	2.6
出産経歴		
初産	783	53.0
経産	694	47.0
妊娠中の体重増加（kg）（9.6±3.3）		
7kg未満	268	18.1
7～9kg未満	347	23.5
9～12kg未満	585	39.6
12kg以上	277	18.8
妊娠初期ストレスの有無 ³⁾		
なし	1 094	74.8
あり	369	25.2
鉄剤内服既往の有無		
なし	1 126	76.2
あり	351	23.8
妊娠高血圧症候群の有無		
なし	1 438	97.4
あり	39	2.6

注 1) () 内は平均値±標準偏差

2) BMI: Body mass index

3) 欠損値を除く

（非就労，就労），家計収入（600万円未満，600～800万円未満，800～1,000万円未満，1,000万円以上），母親の喫煙状況（非喫煙，過去喫煙，現在喫煙），出産経歴（初産，経産），妊娠中の体重増加（7kg未満，7～9kg未満，9～12kg未満，12kg以上），児の在胎週数（週），児の性別（男，女）を考慮した。上記以外に分析に用いた変数は妊娠初期ストレスの有無（なし，あり），鉄剤内服既往（なし，あり）および妊娠高血圧症候群（以下，PIH）の有無（なし，あり）であった。関連因子のトレンドPはカテゴリ順位のスコアを与えてロジスティック回帰モデルに投入し計算した。統計解析にはPASW Statistics18を用いた。P値は両側検定を行い，統計学的有意水準はP<0.05とした。

Ⅲ 結 果

（1）対象者の基本特性

母親および児の特性は表1に示した。児（1,477名）の平均出生体重は2,997.7g±414.3gであった。LBWとSGAの割合がそれぞれ7.9%と6.8%であった。母親の平均年齢は33.0±4.1歳であり，61.9%が25～35歳未満であった。母親の平均身長は159.3±5.1cmで，妊娠前の平均BMIは20.2±2.5kg/m²であった。妊娠前のBMIにおいて，やせ（18.5kg/m²未満）は23.1%であったのに対して，25kg/m²以上の肥満者はわずか4.9%であった。妊娠中体重増加は，63.1%の妊婦が7～12kg未満であったが，18.1%は7kg未満であった。約半分の妊婦は妊娠初期に就労し，家計収入1,000万円以上の妊婦は27.9%であった。9割以上の妊婦は専門学校/短期大学以上の学歴があった。現在喫煙している妊婦，妊娠初期ストレスがある妊婦，鉄剤内服既往がある妊婦，PIHありの妊婦，それぞれ，2.6%，25.2%，23.8%，2.6%であった。

（2）LBWおよびSGAのロジスティック回帰分析結果

LBWおよびSGAと関連因子のロジスティック回帰分析の結果は表2に示した。妊婦身長の

年齢補正ORではLBWが0.95 (95%CI: 0.91-0.98), SGAが0.92 (0.89-0.96) であり, 妊婦の身長が高いほどLBWとSGAのリスクが低減していた ($P < 0.05$)。多変量補正モデルにおいても同様の結果が得られた。妊娠初期に就労していないに妊婦に比べ, 就労している妊婦のLBWおよびSGAのORは約1.4倍高くなったが, 有意ではなかった。多変量補正モデルでは, LBWのみ有意であった (OR=1.75, 95%CI:

1.03-2.98)。家計収入600万円未満に比べ, 1,000万円以上のLBWのORは1.83 (95%CI: 1.02-3.29) であり, 多変量補正モデルでの分析においても有意な結果であった。また, 家計収入の欠損値を除外した分析結果では, 家計収入が多いほどLBWのリスクが高くなる傾向がみられた ($P < 0.05$) (データ未記載)。SGAにおける家計収入の分析では, 有意な結果は得られなかった。妊娠前やせ妊婦のLBWのORは

表2 ロジスティック回帰分析結果

	総数	低出生体重児 (LBW)							
		n	%	オッズ比 OR ¹⁾	信頼区間 95	P for trend ³⁾	OR ²⁾	95	P for trend ³⁾
妊娠時年齢									
19	29	2	6.9	1.32	0.28- 6.15	0.46	4.41	0.75-26.06	0.66
25~30歳未満	244	13	5.3	1.00			1.00		
30~	670	60	9.0	1.75	0.94- 3.24		2.79	1.23- 6.29	
35	534	41	7.7	1.48	0.78- 2.81		1.47	0.62- 3.51	
身長 (cm)				0.95	0.91- 0.98		0.94	0.89- 0.98	
喫煙状況									
非喫煙	1 052	90	8.6	1.00		0.24	1.00		0.95
過去喫煙	382	22	5.8	0.66	0.41- 1.08		0.81	0.45- 1.47	
現在喫煙	39	3	7.7	0.92	0.28- 3.05		1.48	0.39- 5.60	
就労状況									
非就労	744	50	6.7	1.00		0.22	1.00		
就労	731	66	9.0	1.39	0.95- 2.04		1.75	1.03- 2.98	
学歴									
中学校/高校	141	8	5.7	1.00		0.64	1.00		0.86
専門学校/短大	559	48	8.6	1.50	0.69- 3.27		1.40	0.52- 3.77	
大学/大学院	708	56	7.9	1.36	0.63- 2.94		1.00	0.37- 2.72	
家計収入									
600	392	20	5.1	1.00		0.06	1.00		0.59
600~800万円未満	291	22	7.6	1.45	0.77- 2.74		1.26	0.56- 2.80	
800~1,000万円未満	284	25	8.8	1.71	0.92- 3.18		1.79	0.81- 3.95	
1,000	374	35	9.4	1.83	1.02- 3.29		2.18	1.03- 4.61	
出産経歴									
初産	783	64	8.2	1.00			1.00		
経産	694	52	7.5	0.88	0.60- 1.29		0.59	0.35- 1.00	
妊娠前 BMI									
18.5kg/m ² 未満	341	39	11.4	1.66	1.07- 2.57	<0.01	2.25	1.31- 3.89	<0.01
18.5~21.0kg/m ² 未満	731	53	7.3	1.00			1.00		
21.0~25.0kg/m ² 未満	333	21	6.3	0.86	0.51- 1.45		0.79	0.40- 1.59	
25.0kg/m ² 以上	72	3	4.2	0.55	0.17- 1.80		0.16	0.03- 0.79	
妊娠中の体重増加									
7kg未満	268	42	15.7	2.85	1.78- 4.57	<0.01	2.01	1.08- 3.75	<0.01
7~9kg未満	347	32	9.2	1.55	0.94- 2.55		1.27	0.69- 2.32	
9~12kg未満	585	36	6.2	1.00			1.00		
12kg以上	277	6	2.2	0.35	0.14- 0.83		0.39	0.15- 1.05	
妊娠初期ストレスの有無									
なし	1 094	97	8.9	1.00			1.00		
あり	369	17	4.6	0.49	0.29- 0.84		0.42	0.22- 0.79	
鉄剤内服既往									
なし	1 126	102	9.1	1.00			1.00		
あり	351	14	4.0	0.40	0.23- 0.71		0.27	0.13- 0.58	
妊娠高血圧症候群の有無									
なし	1 438	100	7.0	1.00			1.00		
あり	39	16	41.0	9.63	4.88-18.99		7.52	2.91-19.46	

注 1) 年齢 (19~25歳未満, 25~30歳未満, 30~35歳未満, 35歳以上) 補正。

2) 年齢 (19~25歳未満, 25~30歳未満, 30~35歳未満, 35歳以上), 身長 (cm), BMI (18.5kg/m²未満, 18.5~21.0kg/m²未満, 21.0~25.0kg/m²未満, 25.0kg/m²以上), 喫煙状況 (非喫煙, 過去喫煙, 現在喫), 就労状況 (非就労, 就労), 家計収入 (600万円未満, 600~800万円未満, 800~1,000万円未満, 1,000万円以上), 学歴 (中学校/高校, 専門学校/短大, 大学/大学院), 出産経歴 (初産, 経産), 在胎週数 (週), 妊娠中体重増加 (7kg未満, 7~9kg未満, 9~12kg未満, 12kg以上), 児の性別 (男, 女) 補正。

3) カテゴリ順位のスコアを与えてロジスティック回帰モデルに投入したうえ計算した。

BMIが18.5~21.0kg/m²未満妊婦の1.7倍であり (95%CI: 1.07-2.57), BMIが高いほどLBWのリスクが低くなった ($P < 0.01$)。妊娠中の体重増加量が多いほどLBWのリスクが低減し ($P < 0.01$)。妊娠中の体重増加9~12kg未満に比べ体重増加が7kg未満の妊婦のLBWおよびSGAのORはそれぞれ2.85 (95%CI: 1.78-4.57) と1.96 (1.17-3.29) であった。体重増加12kg以上の妊婦のLBWのORは0.35 (95%

CI: 0.14-0.83) であった。妊娠初期にストレスを感じない妊婦に比べ、ストレスを感じる妊婦のLBWおよびSGAのORはともに有意に低かった (OR=0.49, 95%CI: 0.29-0.84; OR=0.58, 0.34-0.99)。鉄剤内服既往がある妊婦のLBWとSGAのORも有意に低かった (OR=0.40, 95%CI: 0.23-0.71; OR=0.54, 0.30-0.94)。また、PIH妊婦のLBWおよびSGAのORは有意に高かった (OR=9.63, 95%CI: 4.88-

18.99; OR=4.84, 2.21-10.61)。妊娠前BMI, 妊娠中体重増加, 妊娠初期のストレス, 鉄剤内服既往, PIHとLBWおよびSGAの関連については多変量補正モデルにおいても同様な結果であった。妊娠初期の喫煙では, LBWとSGAのいずれも有意な結果でなかった。

IV 考 察

2005年の日本人口動態統計では, 2,500g未満児の単産での出生割合は8.1%であり¹³⁾, 本研究の結果と同様であった ($P > 0.05$)。また, 本研究の平均出生体重も2005年の日本全国値 (単産: 3.03kg)¹³⁾とほぼ同様であった。

日本人女性を対象とした前向きコホート研究である本研究では, 妊娠前また妊娠中の母体要因と単産のLBW出生との関連の検討については, 妊娠初期の就労および家計収入とLBWの関連が認められた。また, 母親の低身長, 妊娠前のやせ,

不当軽量児 (SGA)							
n	%	オッズ比 OR ¹⁾	信頼区間 95%CI	P for trend ³⁾	OR ²⁾	95%CI	P for trend ³⁾
4	13.8	2.84	0.86- 9.38		3.38	0.93-12.26	0.55
13	5.3	1.00			1.00		
54	8.1	1.56	0.83- 2.91		1.66	0.86- 3.20	
30	5.6	1.06	0.54- 2.07		1.19	0.58- 2.43	
		0.92	0.89- 0.96		0.92	0.88- 0.96	
78	7.4	1.00		0.34	1.00		0.80
19	5.0	0.63	0.37- 1.06		0.72	0.42- 1.25	
4	10.3	1.51	0.52- 4.36		1.99	0.65- 6.10	
43	5.8	1.00		0.18	1.00		
58	7.9	1.44	0.95- 2.16		1.54	0.97- 2.43	
7	5.0	1.00		0.30	1.00		0.34
41	7.3	1.57	0.68- 3.63		1.41	0.59- 3.36	
51	7.2	1.52	0.66- 3.50		1.30	0.54- 3.11	
27	6.9	1.00		0.95	1.00		0.68
19	6.5	0.94	0.51- 1.75		0.85	0.45- 1.61	
23	8.1	1.19	0.66- 2.16		1.08	0.58- 2.01	
22	5.9	0.86	0.47- 1.57		0.73	0.38- 1.37	
59	7.5	1.00			1.00		
42	6.1	0.80	0.53- 1.21		1.01	0.63- 1.60	
37	10.9	1.86	1.18- 2.95	<0.01	2.08	1.29- 3.35	<0.01
44	6.0	1.00			1.00		
18	5.4	0.88	0.50- 1.56		0.80	0.45- 1.44	
2	2.8	0.45	0.11- 1.89		0.34	0.08- 1.47	
29	10.8	1.96	1.17- 3.29	<0.01	2.23	1.29- 3.88	<0.01
26	7.5	1.31	0.77- 2.23		1.25	0.73- 2.15	
35	6.0	1.00			1.00		
11	4.0	0.66	0.33- 1.32		0.68	0.34- 1.39	
83	7.6	1.00			1.00		
17	4.6	0.58	0.34- 0.99		0.55	0.32- 0.96	
86	7.6	1.00			1.00		
15	4.3	0.54	0.30- 0.94		0.52	0.28- 0.96	
92	6.4	1.00			1.00		
9	23.1	4.84	2.21-10.61		4.80	2.03-11.35	

妊娠中の体重増加不良やPIHがLBWとSGAのリスク因子であることが明らかになり、妊娠初期のストレス、鉄剤内服既往とLBWおよびSGAとの関連を示した。

母親の体格と児の出生体重との関連については、母親の身長が高いほどLBWの発生が少ないと多くの先行研究が報告しており^{11)14)~16)}、本研究の結果と合致している。身長の低い女性は骨盤が小さく、胎児の成長を制限することや健康の蓄積が少ないことによって胎児への栄養提供が少ない可能性が考えられる¹⁶⁾。また、母親の身長については、遺伝的な要因と考えるだけでなく、栄養状態や生活習慣などの社会経済的な背景との関連もあると推測される。Sebayangら¹⁵⁾の研究では経済状況が悪いとLBWリスクを上昇させると指摘している。さらに、台湾におけるLBWの年次推移の分析も社会経済地位が低い階層のLBWの減少が緩やかと示している¹⁷⁾。これは社会経済的な状態が良いことは母体の良い栄養状態を介して児の出生体重を増加させたと思われる。しかし、これらの研究結果と対照的に、本研究では家計収入1,000万円以上の母親のLBWのリスクが2倍ほど高くなり、家計収入が高いほどLBWのリスクが高い傾向にあった。これは日本女性のやせ志向の社会風潮の中、家庭経済状況が良いほど女性が自分の体形美の追求を増幅させることに関連しているかもしれない。さらに、日本における地方自治体の財政補助による妊婦への保健医療資源の均等化が寄与している可能性もあると考えられる。

これまでの研究では、重大な出来事によるストレスが安定した妊娠継続を阻害し、早産や低体重児の出生をもたらす、特に妊娠初期の影響が大きいと示唆されていた⁹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。妊娠初期のストレスへのばく露は母体血中のストレスホルモンであるノルエピネフリンやコルチゾールなどの放出を介して、胎児への成長発達に悪い影響を与えると考えられている¹⁸⁾¹⁹⁾。Suzukiら²⁰⁾の研究では、妊娠に関するストレスとそれ以外のストレスのいずれも低体重児出生との関連は認めなかったが、ストレスの一種と見なす妊娠に対するネガティブ態度がLBWのリスク因子で

あると指摘している。しかし、本研究の結果では妊娠初期にストレスを感じる妊婦はLBWとSGAのリスクが有意に低かった。言い換えれば、ストレスという刺激があるから、程よい緊張感は低体重児出生の予防になるかもしれない。先行研究の具体的な出来事や詳細な質問によるスコアした分類^{18)~20)}に対して、本研究では「妊娠中に何らかの中等度以上のストレスを感じることはありませんか」という質問であった。本研究と先行研究結果の違いはストレスの定義が異なることもその一因であると考えられる。また、ストレスは精神的なものだけではなく、体の痛み、疲労や栄養不足などの肉体的や環境的なものも考えられる。さらに、ストレスの自覚がなくても、不規則な生活などはストレス状態になりがちである。本研究ではストレスの一種と考えられる妊婦の就労はLBWのリスクが高くなることが明らかになり、玉腰ら²¹⁾の研究結果と一致している。妊娠初期の就労妊婦は就労と家事の二重負荷によるストレスが高いと思われる。また、就労している母親が働くことによって妊婦健診を受ける頻度が制限されたことを示している可能性もある。

世界的には約半分の妊婦は貧血がみられる²²⁾。妊娠中母体血中のヘモグロビンのレベルは新生児の出生体重と関連している²³⁾。Ronnbergらの研究では妊娠前のヘモグロビンが95 g/dlより低いと、LBWのリスクが大きいと報告されている²⁴⁾。本研究では妊娠中の貧血のデータは不備のため、妊娠初期までの鉄剤の内服既往と低出生体重児との関連しかみることができないが、鉄剤内服既往がある妊婦のLBWとSGAのリスクが低減した。鉄剤の内服既往は必ずしも貧血の有無と一致していないかもしれないこともあり、過去に貧血のような健康問題があったため、一層、元気な子どもが生まれるように通常より健康意識が高まったことも考えられる。

過去の多くの研究はLBWやSGA出生に関連する母体側の背景要因として母親の妊娠前の体重(BMI)または妊娠中の体重増加との関連が指摘されている^{25)~29)}。これらの研究結果は本研究の妊娠前のやせ²⁵⁾²⁶⁾²⁹⁾や妊娠中の体重増加不

良²⁵⁾²⁶⁾²⁸⁾がLBWとSGAの出産のリスクが高くなる結果と一致している。日本では、先進国の中で極めてやせすぎ女性が多く³¹⁾、特に妊婦を最も多く含む20代、30代の若い女性のやせ志向が目立っている。Sugawaraら³⁰⁾の研究では日本人女性のBMIが10代後半から20代にかけて減少に転じ、他国では見られない傾向であると指摘している。本研究におけるやせ妊婦の割合は23.1%であり、2005年日本の全国値（妊婦除外）³¹⁾より顕著に高い（ $P < 0.01$ ）。このような体格的にスリムが好まれる社会風潮の中、妊娠中の体型の崩れを嫌う女性も増えていると考えられる。本研究で示した母親の妊娠前のBMIまた妊娠中の体重増加とLBWおよびSGAの出産との負の関連は、若いころからの過度なダイエットや厳しすぎる妊婦の体重管理などによる肉体的ストレスからの出生体重への影響が示唆されている。今後、低出生体重児の出生の予防に大きく関連している若い女性のやせ志向については、医療関係者による妊娠中の栄養指導や健康管理だけではなく、妊娠前の若年時期からの食生活の改善・適正体重の普及啓発、「健康的な美しさ」の意識を保つ社会を構築していくことも重要である。

PIHは胎児の発育障害を引き起こし、早産や低出生体重児の重要なリスク因子である³²⁾。本研究では、PIHはLBWとSGAの最も大きなリスク因子であることを示した。PIHになると、母児ともに危険な状態に陥るため、PIHの発症早期予知、早期治療や重症化の防止が重要である。

本研究では、低出生体重児と母体要因との関連を前向きコホート研究で検討した。しかしながら、ベースライン時調査票を用いたため、喫煙状況、就労状況、ストレスや鉄剤内服既往などの項目については妊娠経過中の変化を考慮していない研究の限界があり、さらなる研究が必要である。

V 結 論

本研究では、母親の低身長、妊娠前のやせ、

妊娠中の体重増加不良やPIHがLBWおよびSGAのリスク因子であることが明らかになり、妊娠初期のストレスや鉄剤内服既往によってLBWとSGAのリスクが低減することが示唆された。妊娠初期の就労または家庭の経済状況が良いことはLBWのリスクを増大させていた。低出生体重児の出生を予防するには、医療関係者による妊娠中の栄養指導や健康管理だけでなく、妊婦の健康意識・行動の変容や社会的な関心と協力により女性の妊娠前の若いころからの生活習慣やライフスタイルの改善も重要である。

謝辞

成育コホート研究の参加者、また本研究を遂行する上で、貴重なご協力をいただいた、国立成育医療研究センターの諸先生およびスタッフの皆様へ深謝申し上げます。

文 献

- 1) 藤田利治, 簗輪真澄, 三浦宜彦, 他. 乳児死亡と出生時要因との関連 人口動態調査でのレコードリンケージ研究. 日本公衆衛生雑誌. 1994; 41(1): 34-45.
- 2) Alexander GR, Kogan M, Bader D, et al. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks. *Pediatrics*. 2003; 111(1): e61-6.
- 3) de Kleine MJ, den Ouden AL, Kollee LA, et al. Lower mortality but higher neonatal morbidity over a decade in very preterm infants. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2007; 21(1): 15-25.
- 4) Qiu X, Lodha A, Shah PS, et al. Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. *Am J Perinatol*. 2012; 29(2): 87-94.
- 5) Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 49(2): 270-83.
- 6) Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2008; 97(9): 1165-72.
- 7) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成23年人口動態統計. 大和総合印刷(株); 2013; 132-5.
- 8) OECD iLibrary (http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-11-en) 2013.7.19.
- 9) Hobel C, Culhane J. Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome. *J Nutr*. 2003; 133: 1709S-17S.

- 10) Arteaga-Guerra JJ, Ceron-Souza V, Mafla AC. Dynamic among periodontal disease, stress, and adverse pregnancy outcomes. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2010; 12(2) : 276-86.
- 11) Imdad A, Bhutta ZA. Nutritional management of the low birth weight/preterm infant in community settings : a perspective from the developing world. *J Pediatr*. 2013; 162 : S107-14.
- 12) 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. *日本小児科学会雑誌*. 2010; 114(8) : 1271-93.
- 13) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成17年人口動態統計. 大和総合印刷(株); 2005; 204.
- 14) Takimoto H, Yokoyama T, Yoshiike N, et al. Increase in low-birth-weight infants in Japan and associated risk factors, 1980-2000. *J Obstet Gynaecol Res*. 2005; 31(4) : 314-22.
- 15) Sebayang SK, Dibley MJ, Kelly PJ, et al. Determinants of low birthweight, small-for-gestational-age and preterm birth in Lombok, Indonesia : analyses of the birthweight cohort of the SUMMIT trial. *Trop Med Int Health*. 2012; 17(8) : 938-50.
- 16) Ozaltin E, Hill K, Subramanian SV. Association of maternal stature with offspring mortality, underweight, and stunting in low-to middle-income countries. *Jama*. 2010; 303(15) : 1507-16.
- 17) Li CY, Sung FC. Socio-economic inequalities in low-birth weight, full-term babies from singleton pregnancies in Taiwan. *Public Health*. 2008; 122(3) : 243-50.
- 18) Vrijkotte TG, van der Wal MF, van Eijsden M, et al. First-trimester working conditions and birthweight : a prospective cohort study. *Am J Public Health*. 2009; 99(8) : 1409-16.
- 19) Zhu P, Tao F, Hao J, et al. Prenatal life events stress : implications for preterm birth and infant birthweight. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010; 203(1) : 34e1-8.
- 20) Suzuki K, Minai J, Yamagata Z. Maternal negative attitudes towards pregnancy as an independent risk factor for low birthweight. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007; 33(4) : 438-44.
- 21) 玉腰暁子, 大野良之, 友田豊, 他. 就労と就労内容は低出生体重児分娩と関連するか. *日本産科婦人科学会雑誌*. 1994; 46(6) : 503-8.
- 22) DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q*. 1985; 38(3) : 302-16.
- 23) Khoushabi F, Saraswathi G. Impact of nutritional status on birth weight of neonates in Zahedan City, Iran. *Nutr Res Pract*. 2010; 4(4) : 339-44.
- 24) Ronnenberg AG, Wood RJ, Wang X, et al. Preconception hemoglobin and ferritin concentrations are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of Chinese women. *J Nutr*. 2004; 134(10) : 2586-91.
- 25) Frederick IO, Williams MA, Sales AE, et al. Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and other maternal characteristics in relation to infant birth weight. *Matern Child Health J*. 2008; 12(5) : 557-67.
- 26) Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, et al. Pregnancy outcomes related to gestational weight gain in women defined by their body mass index, parity, height, and smoking status. *The American journal of clinical nutrition*. 2009; 90(5) : 1288-94.
- 27) Siega-Riz AM, Viswanathan M, Moos MK, et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations : birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201(4) : 339e1-14.
- 28) Watanabe H, Inoue K, Doi M, et al. Risk factors for term small for gestational age infants in women with low prepregnancy body mass index. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36(3) : 506-12.
- 29) Han YS, Ha EH, Park HS, et al. Relationships between pregnancy outcomes, biochemical markers and pre-pregnancy body mass index. *International journal of obesity*. 2011; 35(4) : 570-7.
- 30) Sugawara A, Saito K, Sato M, et al. Thinness in Japanese young women. *Epidemiology*. 2009; 20(3) : 464-5.
- 31) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室. 平成17年国民健康・栄養調査報告. 2007; 166.
- 32) Ye RW, Li HT, Ma R, et al. Prospective cohort study of pregnancy-induced hypertension and risk of preterm delivery and low birth weight. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2010; 44(1) : 70-4 (Chinese).