



## Predictive factors for postpartum glucose intolerance in women with gestational diabetes mellitus

益子，尚久

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8617号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482365>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

**Predictive factors for postpartum glucose intolerance in women  
with gestational diabetes mellitus**

妊娠糖尿病妊婦における産後耐糖能異常発生予測因子の検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

産科婦人科学分野（産科生殖医学部門）

（指導教員：寺井 義人特命教授）

益子 尚久

## 【序論】

妊娠糖尿病（GDM）は産後の耐糖能異常（GI）発症のリスクとなることが知られており、実際、妊娠中にGDMと診断された妊婦では、産後に2型糖尿病（DM）を発症するリスクが7.4倍高くなると報告されている。産前に産後GIを発症するリスクが高い妊婦を同定することができれば、それらハイリスク妊婦を産後も長期間フォローアップすることで、2型DMをより早期に診断し、治療介入することが可能になる。アメリカ糖尿病協会は、2型DMを含む産後GIのスクリーニングとして、GDM妊婦に対し産後4～12週間後の75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）を推奨している。

我々は、過去にGDM妊婦において、妊娠中の75gOGTTにおけるinsulinogenic index（II）の低下が、産後GI発生の高リスク妊婦を同定するための有用なマーカーであることを報告した。しかしながら、この研究は妊娠中の75gOGTTにおけるパラメーターのみを評価しており、妊娠前BMI、DMの家族歴や妊娠中の体重増加などの臨床的因子を評価項目に入れていなかった。

今回、我々は、妊娠中の75gOGTTにおけるパラメーターのみならず、臨床的因子を加えて、GDM妊婦における産後GI発生の予測因子を明らかにすることを目的として前向きコホート研究を行った。

## 【方法】

倫理委員会承認と患者同意の下、2011～2018年の間に神戸大学医学部附属病院産科婦人科で75gOGTTを受け、GDMと診断され、かつ、分娩した妊婦を対象とした。

神戸大学医学部附属病院産科婦人科を受診した全妊婦に対して、妊娠10～14週と妊娠24～28週の両時点でのGDMスクリーニングを実施した。両時点において随時血糖値が100mg/dL以上、または妊娠24～28週に施行する50gブドウ糖負荷試験（GCT）で負荷1時間後血糖値が140mg/dL以上であった妊婦に加えて、肥満、DMの家族歴、巨大児の分娩歴や、経腹超音波断層法検査で羊水過多、児のHeavy for date（HFD）が疑われるなどのGDMのリスクが高いと思われる妊婦に対し、75gOGTTを施行した。国際糖尿病・妊娠学会（IADPSG）の診断基準に則り、空腹時血糖値（FBG）が92mg/dL以上、負荷1時間後血糖値が180mg/dL以上、負荷2時間後血糖値が153mg/dL以上のいずれかを満たした場合にGDMと診断した。

血糖値と血中インスリン値（IRI）のarea under the curve（AUC）は、空腹時、負荷30分後、1時間後、90分後、2時間後のそれぞれにおける計測値をプロットして出来る台形群の面積の総和として、算出した。インスリン抵抗性の指標として、homeostasis model assessment-insulin resistance（HOMA-IR）（=FBG（mg/dL）×空腹時IRI（FIRI）（μU/mL）/405）を使用した。

膵臓  $\beta$  細胞のインスリン分泌能の指標として、HOMA- $\beta$  ( $=360 \times \text{FIRI} (\mu\text{U}/\text{mL}) / [\text{FBG} (\text{mg}/\text{dL}) - 63]$ )、II ( $=[\text{負荷 30 分後 IRI} (\mu\text{U}/\text{mL}) - \text{FIRI} (\mu\text{U}/\text{mL})] / [\text{負荷 30 分後 BG} (\text{mg}/\text{dL}) - \text{FBG} (\text{mg}/\text{dL})]$ ) を使用した。加えて、膵臓  $\beta$  細胞のインスリン抵抗性へのインスリン分泌代償能の指標である oral disposition index (DI) ( $=\text{Matsuda Index} = 10000 / \sqrt{(\text{FBG} [\text{mg}/\text{dL}] \times \text{FIRI} [\mu\text{U}/\text{mL}] \times 75\text{gOGTT} \text{における血糖値の平均値} [\text{mg}/\text{dL}] \times 75\text{gOGTT における IRI の平均値} [\mu\text{U}/\text{mL}])}$ ) を使用した。

GDM と診断された全ての妊婦は、神戸大学医学部附属病院の糖尿病内科医に紹介され、自己血糖測定および食事療法を施行した。食事療法を施行したにもかかわらず、FBG が 100 mg/dL、あるいは食後 2 時間後血糖値が 120 mg/dL を超える場合は、インスリン治療が開始された。インスリン投与量は、FBG が 100 mg/dL 未満、および、食後 2 時間後血糖値が 120 mg/dL 未満となるように調整した。

すべての GDM 妊婦に産後 12 週間後に 75gOGTT を受けるよう指導した。WHO の診断基準に則り、DM (FBG が 126 mg/dL 以上、あるいは 2 時間後血糖値が 200 mg/dL 以上)、Impaired fasting glucose (IFG) (FBG が 110 mg/dL 以上)、もしくは、Impaired glucose tolerance (IGT) (2 時間後血糖値が 140 mg/dL 以上) を産後 GI と定義した。

解析対象者を産後 GI 群と産後非 GI 群の 2 群に分類し、年齢、妊娠前 BMI、妊娠中の体重増加などの臨床的因子、75gOGTT の血糖値ならびにそこから算出されるパラメーターを比較し、2 群間の差を Mann-Whitney U 検定、Fisher exact 検定、 $\chi^2$  検定を用いて解析し、p 値が 0.05 未満を有意水準とした。また、産後 GI 発生予測因子をステップワイズ・ロジスティック回帰分析により決定した。多変量ロジスティック回帰分析において過剰適合を避けるために、説明変数の数は症例数の 1/10 までとした。したがって、単変量ロジスティック回帰分析で p 値が 1 番目と 2 番目に低い説明変数を多変量ロジスティック回帰分析に投入した。多変量ロジスティック回帰分析において、p 値が 0.05 未満の変数を産後 GI 発生予測因子と決定した。

すべての統計解析は SPSS software, version 19 を用いて行った。

## 【結果】

2011～2018 年の間に当院で GDM のスクリーニングを受けた 2,370 人のうち、140 人 (5.9%) が GDM と診断された。GDM と診断された妊婦 140 人のうち 115 人に対し産後 12 週間後に 75gOGTT を再検した。産後に 75gOGTT を実施した GDM 妊婦 115 人中 22 人 (19.1%) が産後 GI と診断された。

産後 GI 群と産後非 GI 群の臨床的特徴を比較したところ、産後 GI 群において負荷 30 分後血糖値が有意に高く ( $p < 0.05$ )、oral DI が有意に低かった ( $p < 0.01$ )。単変量ロジスティック回帰解析では、負荷 30 分後血糖値 (OR, 1.0;

95% CI, 1.0–1.1;  $p<0.05$ )、oral DI (OR, 0.1; 95% CI, 0.03–0.5;  $p<0.01$ ) が選択された。さらに多変量ロジスティック回帰解析では、oral DI (OR, 0.2; 95% CI, 0.04–0.7;  $p<0.05$ ) のみが独立した産後 GI 発生予測因子として選択された。

### 【考察】

今回の研究では、当院で分娩した妊婦のうち 5.9%が GDM と診断されており、GDM 妊婦の 19.1%が産後 GI と診断された。GDM の発生頻度は 2.8~13.0%、GDM 妊婦の産後 GI 発症頻度は 16.7~36.6%と報告されており、我々の今回の研究での頻度は妥当と思われる。

また今回の研究は、臨床的因子、ならびに、妊娠中の 75gOGTT における血糖値とそこから算出されるインスリン分泌能や抵抗性などの各種パラメーターを検討項目とし、ステップワイズ・ロジスティック回帰分析によって oral DI が独立した産後 GI 発症予測因子であることを報告した世界で最初の前向きコホート研究である。

過去にも後方視研究において、妊娠中の 75gOGTT における oral DI は産後 GI 発症リスクが高い GDM 妊婦を同定するのに有用と報告されている。また日本人、アメリカ人の成人において、oral DI 低下は、将来の DM 発症の予測因子になると報告されている。

DI は、インスリン分泌能とインスリン感受性の双曲線的な関係を表すため、インスリン感受性に適応する膵臓  $\beta$  細胞のインスリン分泌能を反映している。インスリン感受性の変化に適応する膵臓  $\beta$  細胞の適切なインスリン分泌能力は、産後の正常な耐糖能維持に重要である可能性があり、妊娠中の 75gOGTT において oral DI が低い妊婦は、産後 GI のみならず、将来の DM 発症リスクも高いと思われる。

我々の過去の研究では、妊娠中の 75gOGTT における II の低下が独立した産後 GI 発生予測因子であると報告した。今回の研究では、産後 GI 群と産後非 GI 群間で負荷 30 分後血糖値、oral DI に有意差を認めたが、空腹時血糖や空腹時 IRI、負荷 30 分後 IRI、II には有意差を認めなかった。今回の研究では GDM 妊婦および産後 GI 発症者の数が、過去の報告時から倍増しており、GDM 患者数の増加がより膵臓  $\beta$  細胞機能の低下した GDM 妊婦のエントリー数増加につながり、今回の研究では oral DI が産後 GI 発生予測因子として選択された可能性がある。

過去にも産後 GI 発生のリスク因子として、今回検討した項目以外の OGTT から算出したパラメーターや膵臓  $\beta$  細胞機能の低下、妊娠前 BMI 高値、DM の家族歴などが報告されている。これらの研究では変更前の GDM 診断基準が用いられている、人種が違う、フォローアップ期間が異なる、100gOGTT によって膵臓  $\beta$  細胞機能を評価しているなどといった、今回の研究との違いがあり、

これらが結果の違いに影響した可能性がある。

今回の研究における 75gOGTT 実施の適応条件は、参加者により異なるために GDM と診断された時期も様々であり、これらが本研究の結果に影響を与えた可能性がある。また症例数が十分に多くはないため、より症例を増やした前向き研究が必要である。

今回の前向きコホート研究で、妊娠中の 75 g OGTT における oral DI の低下が、産後 GI 発生、将来の DM 発症の高リスク妊婦を同定するための有用なマーカーである可能性が示唆された。

| 論文審査の結果の要旨                       |   |    |      |
|----------------------------------|---|----|------|
| 受付番号                             | 甲 第 3282 号  | 氏名 | 益子尚久 |
| 論文題目<br>Title of<br>Dissertation | Predictive factors for postpartum glucose intolerance in<br>women with gestational diabetes mellitus<br><br>妊娠糖尿病妊婦における産後耐糖能異常発生予測因子の検討 |    |      |
| 審査委員<br>Examiner                 | 主査<br>Chief Examiner<br>野津 寛人<br>副査<br>Vice-examiner<br>村上卓道<br>副査<br>Vice-examiner<br>見玉、裕介  |    |      |

(要旨は 1, 000 字～2, 000 字程度)

### 【序論】

妊娠糖尿病 (GDM) は産後の耐糖能異常 (GI) 発症のリスクとなることが知られており、実際、妊娠中に GDM と診断された妊婦では、産後に 2 型糖尿病 (DM) を発症するリスクが 7.4 倍高くなると報告されている。産前に産後 GI を発症するリスクが高い妊婦を同定することができれば、それらハイリスク妊婦を産後も長期間フォローアップすることで、2 型 DM をより早期に診断し、治療介入することが可能になる。アメリカ糖尿病協会は、2 型 DM を含む産後 GI のスクリーニングとして、GDM 妊婦に対し産後 4～12 週間後の 75g 経口ブドウ糖負荷試験 (75gOGTT) を推奨している。

我々は、過去に GDM 妊婦において、妊娠中の 75gOGTT における insulinogenic index (II) の低下が、産後 GI 発生の高リスク妊婦を同定するための有用なマーカーであることを報告した。しかしながら、この研究は妊娠中の 75gOGTT におけるパラメーターのみを評価しており、妊娠前 BMI、DM の家族歴や妊娠中の体重増加などの臨床的因子を評価項目に入れて

いなかった。

今回、我々は、妊娠中の 75gOGTT におけるパラメーターのみならず、臨床的因子を加えて、GDM 妊婦における産後 GI 発生の予測因子を明らかにすることを目的として前向きコホート研究を行った。

### 【方法】

倫理委員会承認と患者同意の下、2011～2018 年の間に神戸大学医学部附属病院産科婦人科で 75gOGTT を受け、GDM と診断され、かつ、分娩した妊婦を対象とした。

GDM と診断された全ての妊婦は、神戸大学医学部附属病院の糖尿病内科医に紹介され、自己血糖測定および食事療法を施行した。食事療法を施行したにもかかわらず、FBG が 100 mg/dL、あるいは食後 2 時間後血糖値が 120mg/dL を超える場合は、インスリン治療が開始された。インスリン投与量は、FBG が 100 mg/dL 未満、および、食後 2 時間後血糖値が 120mg/dL 未満となるように調整した。

すべての GDM 妊婦に産後 12 週間後に 75gOGTT を受けるよう指導した。WHO の診断基準に則り、DM (FBG が 126mg/dL 以上、あるいは 2 時間後血糖値が 200mg/dL 以上)、Impaired fasting glucose (IFG) (FBG が 110mg/dL 以上)、もしくは、Impaired glucose tolerance (IGT) (2 時間後血糖値が 140mg/dL 以上) を産後 GI と定義した。

### 【結果】

2011～2018 年の間に当院で GDM のスクリーニングを受けた 2,370 人のうち、140 人 (5.9%) が GDM と診断された。GDM と診断された妊婦 140 人のうち 115 人に対し産後 12 週間後に 75gOGTT を再検した。産後に 75gOGTT を実施した GDM 妊婦 115 人中 22 人 (19.1%) が産後 GI と診断された。

産後 GI 群と産後非 GI 群の臨床的特徴を比較したところ、産後 GI 群において負荷 30 分後血糖値が有意に高く ( $p<0.05$ )、oral DI が有意に低かった ( $p<0.01$ )。単変量ロジスティック回帰解析では、負荷 30 分後血糖値 (OR, 1.0; 95% CI, 1.0-1.1;  $p<0.05$ )、oral DI (OR, 0.1; 95% CI, 0.03-0.5;  $p<0.01$ ) が選択された。さらに多変量ロジスティック回帰解析では、oral DI (OR, 0.2; 95% CI, 0.04-0.7;  $p<0.05$ ) のみが独立した産後 GI 発生予測因子として選択された。

### 【考察】

今回の研究では、当院で分娩した妊婦のうち 5.9% が GDM と診断されており、GDM 妊婦の 19.1% が産後 GI と診断された。GDM の発生頻度は 2.8～13.0%、GDM 妊婦の産後 GI 発症頻度は 16.7～36.6% と報告されており、我々の今回の研究での頻度は妥当と思われる。

過去にも後方視研究において、妊娠中の 75gOGTT における oral DI は産後 GI 発症リスクが高い GDM 妊婦を同定するのに有用と報告されている。また日本人、アメリカ人の成人において、oral DI 低下は、将来の DM 発症の予測因子になると報告されている。

DI は、インスリン分泌能とインスリン感受性の双曲線的な関係を表すため、インスリン感受性に適応する膵臓  $\beta$  細胞のインスリン分泌能を反映している。インスリン感受性の変

化に適応する膵臓  $\beta$  細胞の適切なインスリン分泌能力は、産後の正常な耐糖能維持に重要な可能性があり、妊娠中の 75gOGTT において oral DI が低い妊婦は、産後 GI のみならず、将来の DM 発症リスクも高いと思われる。

我々の過去の研究では、妊娠中の 75gOGTT における II の低下が独立した産後 GI 発生予測因子であると報告した。今回の研究では、産後 GI 群と産後非 GI 群間で負荷 30 分後血糖値、oral DI に有意差を認めたが、空腹時血糖や空腹時 IRI、負荷 30 分後 IRI、II には有意差を認めなかった。今回の研究では GDM 妊婦および産後 GI 発症者の数が、過去の報告時から倍増しており、GDM 患者数の増加がより膵臓  $\beta$  細胞機能の低下した GDM 妊婦のエントリー数増加につながり、今回の研究では oral DI が産後 GI 発生予測因子として選択された可能性がある。

過去にも産後 GI 発生のリスク因子として、今回検討した項目以外の OGTT から算出したパラメーターや膵臓  $\beta$  細胞機能の低下、妊娠前 BMI 高値、DM の家族歴などが報告されている。これらの研究では変更前の GDM 診断基準が用いられている、人種が違う、フォローアップ期間が異なる、100gOGTT によって膵臓  $\beta$  細胞機能を評価しているなどといった、今回の研究との違いがあり、これらが結果の違いに影響した可能性がある。

今回の研究における 75gOGTT 実施の適応条件は、参加者により異なるために GDM と診断された時期も様々であり、これらが本研究の結果に影響を与えた可能性がある。また症例数が十分に多くはないため、より症例を増やした前向き研究が必要である。

今回の前向きコホート研究で、妊娠中の 75 g OGTT における oral DI の低下が、産後 GI 発生、将来の DM 発症の高リスク妊婦を同定するための有用なマーカーである可能性が示唆された。

## 【結論】

以上、同分野において重要な知見を得ることに成功し、価値のある成果を排出したものと認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。