Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-07-07

糖尿病発症におけるインクレチン効果の疫学的研究（第２報）:妊娠糖尿病のスクリーニングからのアプローチ 平成24年度　神緑会研究事業年間報告書

田守, 義和
田中, 裕子
高橋, 哲也
岡田, 十三

(Citation)
神戸大学医学部神緑会学術誌, 29:7-10

(Issue Date)
2013-08

(Resource Type)
departmental bulletin paper

(Version)
Version of Record

(JaLCDOI)
https://doi.org/10.24546/81006794

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/81006794

KOBE UNIVERSITY

平成24年度　神緑会研究事業年間報告書

糖尿病発症におけるインクレチン効果の疫学的研究（第２報）
ー妊娠糖尿病のスクリーニングからのアプローチー

研究代表者　社会医療法人愛仁会　千船病院　代謝内分泌内科　田　守　義　和（昭和63年卒）
研究協力者　社会医療法人愛仁会　千船病院　代謝内分泌内科　田　中　裕　子（平成18年卒）
社会医療法人愛仁会　千船病院　代謝内分泌内科　高　橋　哲　也（平成元年卒）
社会医療法人愛仁会　千船病院　産婦人科　岡　田　十　三（平成６年卒）

概　要

２型糖尿病はインスリン抵抗性とインスリン分泌能によって規定される相対的なインスリン作用不足の結果発症する．インスリン抵抗性とインスリン分泌能はともに遺伝素因と環境素因に影響を受けるが，インスリン抵抗性を引き起こすもっとも代表的な環境素因は肥満である．しかし肥満は発症背景や程度が様々であるため，これに由来するインスリン抵抗性も極めて多様な病態を示し，２型糖尿病発症との関連を検討するのは容易ではない．一方，インスリン抵抗性の原因となる妊娠は対象が比較的若年の女性であり集団として均一性が高いことから，妊娠糖尿病（GDM）は２型糖尿病の発症基盤を解析するうえで理想的なモデルとも言える．以上から，我々はGDMを対象として，２型糖尿病の耐糖能悪化に及ぼすインスリン抵抗性とインスリン分泌能の効果と特徴を検討した．同時にGDMの発症を効率よく予測する因子の検討を行った．さらに，GDMの診断に対する，インスリン抵抗性とインスリン分泌能の影響を調べた．最終的には，このモデルで，インスリン分泌を促進し，グルカゴン分泌を抑制するインクレチンであるGLP-1の効果を解明する．

研究方法

2011年11月から2012年４月まで，産婦人科と協力し，当院へ来院した全妊婦を対象に妊娠糖尿病（GDM）のスクリーニング検査を行った．妊娠初期（妊娠８-12週）または中期（妊娠24-28週）に随時血糖を測定し，100mg/dl以上をスクリーニング陽性とした．スクリーニング陽性妊婦には栄養指導と診断検査（75g経口ブドウ糖負荷試験：75gOGTT）を施行した．75gOGTTに際し，血糖値０・30・60・120分，インスリン値（IRI）０･30分，Cペプチド濃度（CPR）０分，総GLP-1濃度０・30分，HbA1c，LDL-C，HDL-C，中性脂肪，GOT，GPT，血清クレアチニン値を測定した．総GLP-1濃度測定に際しては，採血後のDPP-4による分解を最小限にするため，DPP-4阻害薬入りの真空採血管（BD社）を使用した．GDMの診断は日本産婦人科学会診断基準に従い，①空腹時血糖92mg/dl以上，②１時間値180mg/dl以上，③２時間値153mg/dl以上のいずれか１つを満たしたものをGDMと診断した．ただし，①空腹時血糖126mg/dl以上，②HbA1c6.1％（JDS値）以上，③随時血糖値200mg/dl以上，④確実な糖尿病網膜症の存在につき評価し，１項目でも満たした場合はovert diabetes in pregnancyとして除外した．

研究評価項目

年齢，検査時妊娠週数，家族歴，妊娠出産歴，非妊娠時BMI（Body Mass Index），血圧，75gOGTTにおける前述の項目に加え，インスリン分泌能力の指標としてhomeostasis model assessment β（HOMA）-β（{空腹時血中インスリン濃度（μU/ml）×360} / {空腹時血糖（mg/dl）－63}），insulinogenic index（II）（⊿血中インスリン濃度（30分値－０分値）（μU/ml）/ ⊿血糖値（30分値－０分値）（mg/dl）），C-peptide reactivity（CPR）index（{空腹時血中Cペプチド濃度（ng/ml）/空腹時血糖（mg/dl)} ×100），Oral Disposition Index（Oral DI）（II/ 空腹時血糖（mg/dl））を，またインスリン抵抗性の指標としてhomeostasis model assessment ratio（HOMA-R）（空腹時血中インスリン濃度（μU/ml）×空腹時血糖（mg/dl）/405）およびquantitative insulin sensitivity check index（QUICKI）（１/{log空腹時血中インスリン濃度（μU/ml）+ log空腹時血糖（mg/dl)} を算出した．

現在までの結果

2011年11月～2012年４月に，GDMスクリーニング

検査を受けた548人の妊婦を対象にした．そのうちスクリーニング陽性（随時血糖値100mg/dl 以上）で，随時血糖100 ～ 199mg/dl となったのは110人であった．この患者に75g ブドウ糖負荷試験を行った．その結果，overt diabetes in pregnancy は認めず，10人がGDM で100人が非 GDM と診断された．このうち，上記の研究評価項目データをすべてを得られた，GDM 群10名と非 GDM 群90名を対象に各種指標を比較検討した．血圧，GOT，GPT，血清クレアチニン値には有意差を認めなかった．年齢や非妊娠時の BMI，糖尿病家族歴，随時血糖値にも有意差を認めなかったが，空腹時血糖値（OGTT 0 分値）は GDM 群で有意に高値であった（78.0mg/dl and 91.3mg/dl, p＝0.003）（表１）．またブドウ糖負荷後の血糖値もすべて GDM 群で有意に高値であった．さらに HbA1c（JDS 値）も GDM 群で有意に高値であった（4.9% and 5.5%，p＜0.0001）．脂質代謝指標については，中性脂肪値（TG）が GDM 群で有意に高かった（191.5mg/dl and 269.4mg/dl，p＝0.0371）（表２）．インスリン抵抗性の指標（HOMA-R, QUICKI）には有意差を認めなかったが，インスリン分泌能の指標のうち，インスリン抵抗性を考慮したインスリン分泌能の指標である Oral DI のみが GDM 群で有意な低下が認められた（0.16 and 0.07，p＜0.0001）（表３）．その他の指標については有意差を認めなかった．

さらに上記結果のうち，GDM 群と非 GDM 群で有意差のついた HbA1c，TG，Oral DI について，どの指標が GDM の診断に有用性が高いかを検討するため，ROC（receiver operating characteristic）解析を行ったところ，HbA1c（JDS 値）の AUC（area under curve）が0.924ともっとも高く，この３者の指標では GDM を診断する上で，もっとも有益な指標であることが示唆された（図１）．また，この解析からもっとも効率よく GDM を予測する HbA1c（JDS 値）のカットオフ値を算出すると5.1％であった．今回の検討では，10人の GDM 患者の HbA1c 値が5.1 ～ 5.8％に分布し，全員が5.1％以上であったことを考えても，GDM 診断における HbA1c の意義は大きいものと推測される．

また，糖尿病家族歴の有無と BMI データのみを GDM 診断のベースモデルとして，診断の有用性を ROC 解析すると AUC は0.740であった（表４）．これ

表１　非 GDM および GDM 群の背景と75gOGTT の結果

	非GDM (n＝90)		GDM (n＝10)		
	mean	SD	mean	SD	*p* value
年齢	30.7	5.4	31.2	4.5	0.733
非妊娠時BMI	21.0	3.1	24.8	1.08	0.054
糖尿病家族歴　有　(%)	37.7		60.0		0.192
随時血糖（mg/dl）	114.2	15.2	117.6	10.3	0.49
OGTT　0分値 (mg/dl)	78.0	5.2	91.3	10.5	0.003
OGTT　30分値 (mg/dl)	128 .0	2.2	159.2	6.6	<0.0001
OGTT　60分値 (mg/dl)	131.2	2.9	185.2	8.7	0.0021
OGTT　120分値 (mg/dl)	108.4	16.4	156.7	28.6	0.0004
Glucose - AUC	236.5	31.6	319.7	55.9	0.001
HbA1c(JDS)　(%)	4.9	0.03	5.5	0.10	<0.0001
CPR　0分値 (ng/ml)	1.18	0.43	1.76	0.29	0.078
Insulin 0分値 (μU/ml)	6.36	0.37	10.6	1.12	0.11
Insulin 30 分値 (μU/ml)	154.8	60.2	114.4	56.0	0.20

表２　非 GDM および GDM 群の脂質プロファイル

	非GDM (n＝90)		GDM (n＝10)		
	mean	SD	mean	SD	*p* value
Total Cholesterol　(mg/dl)	246.6	52.8	264.9	52.7	0.324
LDL-C　(mg/dl)	84.5	16.4	80.9	21.5	0.533
HDL-C　(mg/dl)	139.9	46.00	150.9	54.4	0.506
TG　(mg/dl)	191.5	104.0	269.4	120.6	0.0371

表３　非 GDM および GDM 群のインスリン抵抗性とインスリン分泌能の指標

	非GDM (n＝90)		GDM (n＝10)		
	mean	SD	mean	SD	*p* value
CPR index	1.50	0.05	1.86	0.17	0.220
Insulinogenic Index (II)	0.85	0.05	0.80	1.08	0.894
HOMA-β	164.9	8.42	128.1	19.9	0.114
HOMA-R	1.24	0.59	2.51	2.00	0.076
QUICKI	0.38	0.029	0.35	0.047	0.11
Oral Disposition Index (DI)	0.16	0.083	0.07	0.045	<0.0001

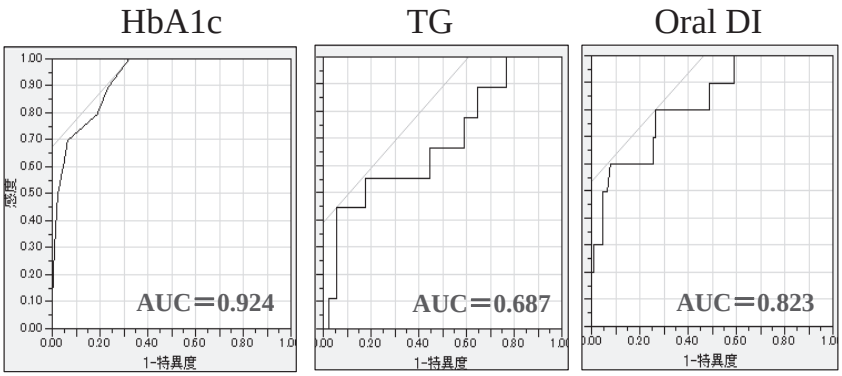

図１　GDM 診断に対する各種指標の ROC 解析

に随時血糖値，インスリン抵抗性を反映する HOMA-R，インスリン分泌能を反映する HOMA-β をそれぞれ追加しても ROC 解析における AUC は大きくは変わらなかったが，インスリン抵抗性を加味したインスリン分泌能を反映する Oral DI を追加したモデルでは AUC が最大となり（AUC=0.870），診断的有用性がもっとも高まることが明らかとなった．

なお総 GLP-1濃度については現在，測定・検討中である．

考察と展望

妊娠は種々のインスリン拮抗ホルモンの影響でインスリン抵抗性が亢進する．妊娠母胎がインスリン抵抗性のためにある程度の異化亢進状態になることは，母体から胎児に栄養を供給する上で合目的な状態であるが，膵β細胞のインスリン分泌能の予備能が低い妊婦では血糖上昇に繋がり，GDM を発症する．

GDM の診断は，まず随時血糖値で一次スクリーニングを行い，これが100mg/dl を越えたものを対象に75gOGTT を施行した．GDM 群と非 GDM 群では随時血糖値に差は無かったが，空腹時およびブドウ糖負荷後の血糖値が GDM 群で有意に高値であった．HbA1c 値が GDM の診断に有用であるかどうかについては議論のあるところであるが，我々の検討では ROC 解析で HbA1c の GDM 診断に対する AUC が0.9以上と極めて高く，GDM と診断された妊婦では全員の HbA1c 値が，最も効率よく GDM を予測するカットオフ値である5.1％（JDS 値）以上であったこと，

表４　家族歴の有無と BMI を basic model とした ROC 解析による GDM 診断効率と各種指標を加味した効果

	AUC
Basic model	0.740
Basic model ＋ **随時血糖**	0.753
Basic model ＋ HOMA-R	0.770
Basic model ＋ HOMA-β	0.792
Basic model ＋ Oral DI	0.870

さらにHbA1cは空腹時採血や負荷試験を行わずに随時採血で測定できることを考えると，HbA1c値はGDMの診断に十分有用な検査指標となりうると考える．

予想に反して両群間でインスリン抵抗性指標（HOMA-R，QUICKI）やインスリン分泌能指標（HOMA-β）には有意差が無かったが，インスリン抵抗性を考慮に入れたインスリン分泌能の指標であるOral DIはGDM群で有意に低く，GDMの診断にはインスリン抵抗性やインスリン分泌といった単独の指標では無く，両者の病態を複合的に反映する指標が重要であることを伺わせた．問診と身長・体重測定だけで得られる糖尿病家族歴の有無とBMIの結果をベースにしたGDMの診断能は，インスリン抵抗性やインスリン分泌能の指標であるHOMA-RやHOMA-βを単独で加えても大きな変化が無かったが，両者の概念を含んだOral DIを追加した場合に飛躍的に高まったことも，これを反映しているものと考えた．

現在までの我々の検討によって，GDMの診断にはHbA1cが有用であることと，病態意義的にはインスリン抵抗性を加味したインスリン分泌能の低下が深く関与していることが明らかとなった．

今後は75gOGTT時の血中総GLP-1を測定して，グルコース依存性にインスリン分泌を刺激するインクレチンがGDMの病態にどう関わっているか解明する予定である．