

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	上原 喜美子
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第772号
学位授与の日付	平成29年9月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	妊娠糖尿病母体から出生した児の在胎期間別体格に影響をおよぼす因子の検討。
論文審査委員	主査 教授 成田 一衛 副査 准教授 菖蒲川 由郷 副査 准教授 長谷川 隆志

博士論文の要旨

【背景と目的】Hyperglycemia and Adverse Pregnancy (HAPO) studyに基づく International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) の診断基準改定によって、胎児高血糖の結果生じる large-for-gestational age (LGA) の発症が予防でき、周産期有害事象の発症予防につながると考えられている。これを受け、本邦では2010年7月、妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus : GDM) 診断基準が改訂された。75 g OGTT (OGTT: oral glucose tolerance test) の空腹時、負荷後1時間後血糖値、2時間後血糖値のうち1点でも異常であれば、GDMと診断されることになった。一方で、GDM母体への過度な介入により、small-for-gestational age (SGA) 発症率の増加が危惧される。これまでにGDM母体への介入と出生時の在胎期間別体格との関連を報告している論文はまれである。

本研究の目的は、GDM母体から出生した児の在胎期間別体格に影響をおよぼす因子、およびGDMに対する介入の効果を検討することである。

【方法】2012年7月1日～2014年6月30日の2年間に出生した妊婦のうちGDMと診断された者を対象に、以下の介入を行った。①対象妊婦の産婦人科定期受診日と同日に糖尿病専門医を受診し、食前血糖値70～100 mg/dl、食後2時間後血糖値120 mg/dl未滿、HbA1c (hemoglobin A1c) 6.2 %未滿を目標に、在宅における血糖自己測定を指導し、血糖コントロールを厳格に行った。また必要により、速やかにインスリン療法を導入した。②管理栄養士による食事指導は、4週ごとに1回30分程度、日本産婦人科ガイドラインに基づき行った。具体的には、GDMの妊娠前摂取カロリーは、【妊娠前の標準体重×30 kcal/kg】+200 kcalとし、妊娠前に肥満があった場合は、カロリー付加を行わないことにした。③助産師と糖尿病領域担当看護師による生活指導を、産婦人科定期受診日、糖尿病専門医の受診日と同日に30分程度行った。この対象者の臨床像について診療録を後方視的に調査した。具体的調査項目は、①母体情報：出産時年齢、妊娠前BMI (body mass index)、体重増加量、GDM診断週数OGTT結果と治療方法、妊娠中の合併症、分娩様式、2親等以内糖尿病家族歴、分娩週数②新生児情報：出生体重、低血糖症の有無、先天性奇形の有無とした。

【結果】対象期間に出生した妊婦は803名、内、正常耐糖能妊婦 (normal glucose tolerance: NGT) 783名、GDM 20名 (2.5%) であった。平均新生児出生体重はNGT群 3089.1±360.5 g、GDM群 3062.2±363.4 gであり、差を認めなかった (p=0.771)。LGAはNGT群に63件 (8.0%)、GDM群に2件 (10.0%) 認め

($p=0.680$), SGA はNGT 群に 64 件 (8.2 %), GDM 群に 2 件 (10.0 %) 認めた ($p=0.676$). LGA, SGA の頻度は 2 群間に差を認めなかった.

GDM 全例で, 分娩時損傷, 新生児低血糖, NICU (neonatal intensive care unit) 管理は発生しなかった.

新生児在胎期間別体格 (SGA, AGA: appropriate-for-gestational age, LGA) における 3 群間の比較では, 平均 OGTT 2 時間後血糖値は, SGA 発症母体 194.5 ± 3.5 mg/dl, AGA 母体 139.7 ± 23.4 mg/dl, LGA 発症母体 135.0 ± 21.2 mg/dl であった ($p=0.065$). SGA 発症母体では, OGTT 2 点異常は 2 件認めた ($p=0.002$). LGA 発症母体には OGTT 2 点異常は認めなかった. 3 群間において, 母体年齢, 妊娠前 BMI, 体重増加量, 2 親等以内糖尿病家族歴, 妊娠高血圧症合併, GDM 診断週数, インスリン使用, 分娩週数, 初回帝王切開発生は差を認めなかった.

GDM 診断時における OGTT 1 点異常群と 2 点異常群の比較において, OGTT 1 点異常群 17 名のうち, LGA は 2 件 (11.9 %) 認めたが, SGA は認めなかった. 2 点異常群 3 名のうち, LGA は認めなかったが, SGA が 2 件 (66.7 %) 発症した ($p=0.016$). 2 点異常群は 1 点異常群に比して, GDM 診断時 HbA1c が有意に高く ($p=0.019$), OGTT 1 時間後血糖値が有意に高かった ($p=0.040$). また, 新生児の出生体重は有意に小さかった ($p=0.040$).

【考察と結論】本研究で行った介入によって, 診断時の OGTT が異常であってもその後良好な血糖コントロールを達成することが可能となり, GDM 全体の LGA 発症率は 10.0 %となった. これは NGT 群の LGA 発症率 8.0 %と同程度であった ($p=0.680$). また, GDM 全体において, 4000 g を超える巨大児や先天性奇形, 新生児低血糖を発症しなかった. これらのことは, 厳格な血糖コントロールの達成は, GDM 妊婦が有するリスクを軽減できることを示唆している.

一方で, 本研究における SGA 発症率は, 10.0 %であり, NGT 群における SGA 発症率 8.2 %と同程度 ($p=0.676$) であった. よって, 本研究における GDM への介入は SGA 発症を不当に増やす要因とはならなかった.

本研究では, 新生児出生体重と妊娠前 BMI は, 統計学的関連は認めなかった ($r=0.406$, $p=0.075$). その原因は, 対象者が少なかったことによると考えられる. 新生児出生体重は, その他の母体因子との関連も認めなかった.

従来, LGA 発症の母体要因として, 体格や血糖コントロールがあげられていたが, 本研究ではそれらを認めなかった. 一般的に, GDM 母体からは LGA 発症のリスクが高いとされているが, 適切な介入をすることにより, SGA の発症を増加させることなく, LGA の発症を抑制しうることが示唆された.

審査結果の要旨

妊娠糖尿病 (GDM) は, 妊娠中に初めて発症した糖尿病にいたっていない糖代謝異常と定義され, large-for-gestational age (LGA) の増加が懸念される. 2010 年, GDM 診断基準が改訂され, GDM を早期発見, 対処することとなった. 一方で, GDM 母体への過度な対処は, small-for-gestational age (SGA) 発症率の増加が危惧される. そこで申請者は, GDM 母体から出生した児の在胎期間別体格に影響をおよぼす因子, および GDM に対する対処方法の効果を検討することである.

対象は, 2012 年 7 月 1 日から 2 年間に当該施設で出産した全妊婦 803 名のうち, GDM の者とした. 対象者には血糖コントロール, 食事指導, 生活指導を行い, 対象者の母体情報と新生児情報について診療録を調

査した。

結果、GDM 妊婦は 20 名 (発症率 2.5 %) であった。LGA2 件、SGA2 件を認め、それらの発症率は正常耐糖能妊婦と同程度であった。本研究では、児の在胎期間別体格は、母体体格因子や GDM 診断時の耐糖能障害の程度との関連を認めなかった。

従来、LGA 発症の母体要因として、体格や血糖コントロールがあげられていたが、本研究ではそれらを認めなかった。一般的に、GDM 母体では LGA 発症リスクが高いとされているが、適切な対処により、SGA 発症を増加させず、LGA 発症を抑制しうることが示唆された。

以上、本論文は GDM に対する適切な介入の効果を、実臨床のなかでまとめたものであり、博士論文としての価値があると考えらる。