

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

川名部 新

専攻分野：生活習慣病プロフェッショナル養成コース
コース：

指導教授：田中 逸

主論文の題目：

Association of the Muscle/Fat Mass Ratio with Insulin Resistance in Gestational Diabetes Mellitus
(妊娠糖尿病におけるインスリン抵抗性と筋肉量の関連性)

共著者：

Yoshio Nagai, Yuta Nakamura, Ami Nishine, Tomoko Nakagawa, Yasushi Tanaka

緒言

妊娠中は、胎盤由来のホルモンによりインスリン抵抗性が増大することが知られている。そのため、インスリン分泌能が低下している女性や肥満に伴うインスリン抵抗性のある女性は、妊娠を契機に妊娠糖尿病 (Gestational Diabetes Mellitus : GDM) になると考えられている。しかし、75g 経口ブドウ糖負荷試験 (Oral Glucose Tolerance Test : OGTT) で評価したインスリン分泌能に低下がなく、また非肥満でインスリン抵抗性もないと思われる妊婦でも GDM と診断される症例が多く、従来のリスク因子 (年齢、糖尿病家族歴、肥満度) だけでは GDM の耐糖能異常の原因を十分に説明できない。

我が国では、美容への意識の高まりと実際の行動変容により女性の肥満者の割合は減少傾向である。特に妊娠可能年齢においてはやせが増加している。

我々は、過度のダイエットによる筋肉量の低下に着目し、妊娠可能女性のやせが GDM の発症に関与しているという仮説を立て、これを検証した。

方法・対象

日本糖尿病・妊娠学会に基準に基づき 75gOGTT において、空腹時血糖値 ≥ 92 mg/dl、1 時間値 ≥ 180 mg/dl、2 時間値 ≥ 153 mg/dl の基準の 1 点以上を満たした場合に GDM と診断し、2015 年 9 月から 2018 年 3 月まで当院当科の GDM 入院患者を研究対象とした。妊娠中の明らかな糖尿病と糖尿病合併妊娠は除外した。文書同意取得の後、マタニティーモード付インピーダンス計、TANITA 社 MC190-EM を用いて体組成を評価した。体組成計から算出された四肢徐脂肪量 (Appendicular Skeletal Muscle Mass: ASM) を身長²で除した値を Skeletal Muscle Mass Index (SMI)、全身の脂肪量 (Fat Mass : FM) を身長²で除した値を Fat Mass Index (FI)、SMI と FI の比を M/F と定義した。インスリン抵抗性は GDM 診断時の 75gOGTT から算出した Insulin Sensitivity Index (ISI) を用いた。

なお、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 3231 号) の承認を得たものである。

統計処理としては、ISI と各データとの関係を Spearman の順位相関係数によって評価した。さらに、重回帰分析を行い、Spearman の順位相関係数において有意な相関を示した変数または糖尿病の家族歴、Body Mass Index (BMI)、および M/F を含む臨床的に重要であると考えられる変数との独立した関連性を調べた。

結果

症例数は 98 例。患者背景は、年齢 34.6 ± 4.7 (平均 \pm SD、以下同じ) 歳、GDM の診断週数は 25.9 ± 7.3 週。妊娠前の BMI は 22.5 ± 4.4 kg/m^2 、56% が糖尿病の家族歴を有していた。SMI は 6.8 ± 0.8 kg/m^2 、FI は 7.4 ± 3.1 kg/m^2 、ISI は 7.2 ± 3.3 であった。ISI と妊娠前 BMI、入院時 BMI、FI と $r=0.5$ 前後の相関を示し、体重が重く、脂肪量が多いほど、ISI が低下する結果となった。一方で、四肢の筋肉の指数である SMI とは $r=0.4$ 未満の弱い相関を認めた。また、ASM と FM には正の相関 ($r=0.734$, $p < 0.001$) を認めることが明らかとなった。インスリン抵抗性を改善する要因とインスリン抵抗性を悪化させる要因に正の相関を認めることから、インスリン抵抗性指標に関し両者は交絡していた。そのため、筋肉量と脂肪量の比である M/F を新たな変数とし、ISI を目的変数、既知のリスク因子 (家族歴、年齢、BMI) を説明変数とする多変量解析を行い調整したところ、M/F は有意な正の独立因子であった ($\beta = 0.303$, $p = 0.020$)。単相関でも M/F は FI よりも強い相関を認めた。

今回の検討は全例 GDM 集団のため、正常耐糖能妊婦や非妊娠女性との比較ができない。当科では GDM に対し、一定の食事量を提供した状態で血糖推移を見て、毎食前血糖 ≥ 100 mg/dl 、毎食後 1 時間後血糖 ≥ 140 mg/dl 、毎食後 2 時間後血糖 ≥ 120 mg/dl でインスリン導入を行った。同じ GDM でもインスリン導入となった症例は耐糖能異常がより強い、導入とならなかった症例は、耐糖能異常がより弱い集団と分類し、ISI と M/F について層別解析をした。インスリン導入となったのは 70.8% であった。年齢、家族歴、妊娠前 BMI、HOMA- β 、Insulinogenic Index については有意差を認めなかった。全身脂肪量と筋肉量については、それぞれ単独では差を認めなかったが、M/F および ISI で有意差を認め、今回の多変量解析を支持する結果であった。

考察

GDM のリスク因子について、BMI や体脂肪率が有用であったと報告さ

れているが、今回の検討では、M/Fの方が強い相関を示すという結果であった。また、筋肉量とインスリン抵抗性についてはGDMでの検討はなかったが、2型糖尿病・耐糖能異常での検討では我々の結果と同様であり、筋肉量の低下が耐糖能障害に関与していると考えられた。今回の研究の限界としては、GDM患者のみを対象としたため、正常な耐糖能を有する妊婦と比較することはできなかった。ISIと体組成の関係を調べるには、通常の耐糖能を有する妊婦を含め検討することが望ましいと考えた。

結論

日本人GDM症例では、年齢・家族歴・BMIで調整すると筋肉量と脂肪量の比が小さいことがインスリン抵抗性と関連があった。本研究は、妊娠可能女性の筋肉量が少ないことが、妊娠中のインスリン抵抗性の増大と関連があることを示した世界で初めての報告となる。肥満はGDM発症のリスクである一方、過度のダイエットによると思われる不適切なやせも、GDM発症のリスクとなっている可能性があり、今後広く啓蒙していくきっかけとなり得る。