

通群との差は認めなかった。出生時体重は、5歳時の体重、BMI、腹囲、HbA1c、GAと有意な正の相関を示した。血圧、その他の代謝マーカーとは有意な相関は認めなかった。5歳児のBMIは母の妊娠前および分娩時BMIと有意な正の相関を示したが、母の現在の体格とは関連を認めなかった。5歳児のBMIと腹囲、血圧、LDLコレステロール、IGF-Iは正の相関を示した。

#### D. 考察

母体の妊娠前のやせは児の出生体重の低下につながり、児の出生体重は5歳時の体格と相関したことから、母体の妊娠前の身体状況が、児の5歳時の体格に関連することが示された。健常5歳児においてBMIが代謝指標と関連したことから、BMIは5歳児においても小児生活習慣病の簡便な指標となり得ると考えられた。

本邦において、成人期の生活習慣病/メタボリック症候群の増加は急速であり、国民全体の健康問題となっている。さらに本邦では小児思春期の肥満増加に伴う2型糖尿病の増加も重要な問題である。我々の先行研究においても、乳幼児期早期(3歳未満)のadiposity reboundが思春期年齢の内臓脂肪型重度肥満と関連することが明らかとなり、思春期肥満の元が乳児期に遡って存在することが判明した。また、Barkerらがメタボリック症候群胎児起源説を提唱し、胎児期の低栄養が児の体組織等のプログラミングをもたらすことが示された。さらにGluckmanらにより胎生環境と生後の栄養環境の不適合が成人期のメタボリック症候群につながることを提唱された。

このように、肥満に関連するメタボリック症候群の発症についてはこれまでに多くの研究がなされているが、それと同時に本邦で大きな問題となっているのが、若年者や成人女性のやせである。

今回の我々の研究では、妊娠前のやせが、妊娠中の体重管理にかかわらず、児の出生時体重の低下を招き、さらに5歳における体格とも正の相関を示すことが明らかとなった。これは、受精時の状況がそのままエピジェネティックな影響とうにより、胎児発育やその後の体格を規定する可能性を示唆している。また、瘦

せ傾向の女性の食行動が、成長期の小児に影響する可能性も考えられる。

児の、特に乳幼児期の健康的な成長を保つために、妊娠を予定している成人女性のやせ志向への警鐘がさらに重要であると考えられた。

#### E. 結論

健常5歳児において、体格(BMI)は出生児の体重、さらに母の妊娠前の体格(BMI)と身長によって規定されることが示された。母の妊娠前からの健康管理の重要性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文・総説

1. Inoue H, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Japan Growth Genome Consortium. Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor (GHRHR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. Clin Endocrinol (Oxf). 74:223-33, 2011.
2. Inoue H, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Japan Growth Genome Consortium. Identification and functional analysis of novel human growth hormone secretagogue receptor (GHSR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. J Clin Endocrinol Metab. 96:373-8. 2011.
3. Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahara Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Z, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo

- S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S; The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). HLA-class II and class I genotypes among Japanese children with Type 1A diabetes and their families. *Pediatr Diabetes*. Nov 29. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00833.x. [Epub ahead of print], 2011.
4. Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M. National wide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birth-weight infants in Japan. *Pediatr Int*. Nov 24. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03518.x. [Epub ahead of print], 2011.
5. 堀川玲子 特集 やせとアディポサイエンス 神経性食欲不振症の病態—内分泌障害・骨粗鬆症など アディポサイエンス 7:256-261, 2011
6. 堀川玲子 低身長（小人症） 臨床婦人科産科 65:338-343, 2011.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

分担研究報告書

分担研究課題

母子手帳情報を用いた母娘の世代間研究

研究分担者 坂本なほ子 国立成育医療センター研究所成育疫学研究室長

研究要旨

妊娠時の健康状態と約 20～45 年後の女性の長期健康予後との関連を明らかにするため、平成 15 年から平成 17 年にかけて妊娠中に旧国立成育医療センター産科を受診し出産した妊婦のうち出生コホート研究（成育コホート）に参加し、平成 23 年 8 月末までに 5 歳児健診を受けた児の母親とその母親（児の祖母）について母子手帳から得られた情報を解析した。その結果、妊婦期に高血圧であった者（祖母）は現在も高血圧を持病としていた。また、妊婦期の収縮期血圧レベルが高い者は、低い者と比べて高血圧を持病とするオッズ比が高く、慢性疾患（糖尿病/高血圧/高脂血症/心疾患/脳血管関連）を持病とするオッズ比が 2.4 と高いことが明らかとなった。

研究協力者

荒田尚子（国立成育医療研究センター 母性医療診療部 代謝内分泌内科）

村島温子（国立成育医療研究センター 母性医療診療部 部長）

羊利敏（国立成育医療研究センター 成育疫学研究室）

A. 研究目的

妊娠というイベントは女性にとって、人生の負荷試験の時期と考えられる。妊娠中に妊娠高血圧症候群や子癇前症、妊娠糖尿病、早産、胎盤機能不全を合併すると将来において女性自身が高血圧、糖尿病を合併しやすく、延いては心血管疾患を発症しやすいことが海外では明らかにされつつある。一方、我が国では、これらを合併した女性の多くが産後放置され、加齢に伴い高血圧症、糖尿病、脂質代謝異常症を発症し、さらには心疾患や脳血管障害に発展していることが日常診療で経験されているが、実態は明らかにされていない。

妊娠を起点とした女性のリプロダクション・サイクルの環境と、その後の妊娠中から成人期・老年期の健康問題との関連性を明らかにすることは、女性の健康支援と次世代の健全育成とを効率よく行うために重要と考えられる。

そこで、当センターで妊娠・分娩管理された妊婦の母親を対象に、妊婦出生時の母子健康手帳のデータを用いて、妊娠中の血圧、蛋白尿、分娩週数、出生時児の体格、体重変化などの妊娠時の情報と約 20～45 年後の女性の長期健康予後との関連を明らかにする。同時に、妊婦の妊娠時情報を合わせて解析し、母娘の世代間での関連性も明らかにする。

B. 研究方法

1. 対象

平成 15 年から平成 17 年にかけて妊娠中に旧国立成育医療センター産科を受診し出産した妊婦のうち出生コホート研究（成育コホート）に参加し、平成 23 年 8 月末までに 5 歳児健診を受けた児の母親とその母親。

## 2. 資料

母親については電子カルテ情報、母親の母親（児の祖母）については成育コホートデータと祖母が母親を妊娠していた際の母子手帳情報を利用した。なお、妊娠中の高血圧を「20週以降に収縮血圧 140mmHg または拡張期血圧 90mmHg 以上」と定義した。蛋白尿については、陽性 (++) 以上と、それ未満に区別している。

### C. 研究結果

#### 1. 記述統計

5歳児検診参加者中、317名から母子手帳情報の提供があった。表1に祖母と母親がそれぞれ妊娠していた時の情報をまとめた。平成23年8月31日時点で、祖母の平均年齢は67.8歳、母親の平均年齢は39.7歳である。

表1 妊婦期の健康状態

	祖母 Mean (SD)	母親 Mean (SD)
分娩時年齢 (yr)	28.2 (3.8)	34.0 (4.1)
在胎週数 (w)	39.9 (3.8)	39.0 (2.1)
児の出生体重 (g)	3132 (498)	2955 (487)
児の出生身長 (cm)	49.7 (2.2)	48.2 (3.3)
SBP (mm Hg)*	114.3 (8.8)	110.1 (11.3)
DBP (mm Hg)*	64.8 (7.6)	65.8 (7.7)
蛋白尿陽性率(%)#	1.7 %	2.6 %

\* n=289 #=286

成育コホートデータから、祖母の現在の持病を集計した（表2）。祖母本人から得られた情報でなく、母親から得た情報であるため、過小評価となっている可能性が高い。なお、複数の持病をもっている祖母もいた。

表2 現在の祖母の持病 (n=1164)

	度数	%
糖尿病	68	5.8
高血圧	232	19.9
高脂血症	62	5.3
心疾患	44	3.8
脳血管関連	36	3.1

\*複数回答含む

#### 2. 祖母における妊婦期の健康と現在の健康

妊婦期の収縮期血圧と拡張期血圧によって対象者を4群化した基礎特性を表3、表4に示す。出産（祖母）時年齢、在胎（母親）週数、児（母親）の出生体重・身長に群間差は見られなかった。

次に、妊婦期の血圧レベルと現在の持病の関連を調べた。出産時年齢と現在の年齢を調整したところ、収縮期血圧レベルと高血圧には有意なオッズ比は得られなかったが、慢性疾患（糖尿病/高血圧/高脂血症/心疾患/脳血管関連）には、Q3でオッズ比 2.39 (95%CI; 1.03-5.56) ( $p<0.05$ ) が得られた。（図1、図2）

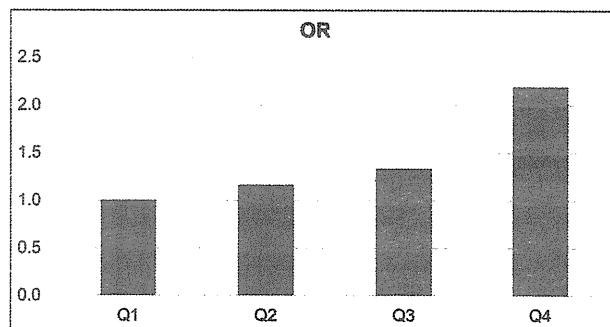


図1 祖母妊婦期の収縮期血圧レベルと高血圧のオッズ比

表3 祖母妊婦期の収縮期血圧レベルと基礎特徴(n=289)

	Q1	Q2	Q3	Q4
SBP	91.6-108	108-113.5	113.5-120.6	120.6-141.5
n	73	72	72	72
出産時年齢*	28.5±3.3	27.4±3.0	27.9±3.9	27.7±3.5
現在の年齢(祖母)	67.6±5.6	66.7±4.3	66.9±5.6	66.9±4.7
現在の年齢(母親)	39.3±4.6	39.2±3.4	39.3±4.1	39.1±3.7
SBP*	103.5±3.6	110.9±1.7	117.3±2.0	125.6±4.8
DBP*	59.3±6.7	63.1±6.0	65.4±6.1	71.5±6.1
在胎週数	39.7±2.0	39.8±1.6	40.7±5.2	39.9±1.3
出生時体重	3119.6±519.8	3116.8±545.2	3105.4±549.6	3202.3±355.2
出生時身長	49.5±2.9	49.8±2.0	49.4±1.8	50.0±1.9
出生時胸囲	32.8±1.7	32.7±1.4	32.6±1.7	32.7±1.3
出生時頭囲	33.3±1.3	33.4±1.9	33.3±1.4	33.7±5.2
糖尿病	0 (0)	3 (20.0)	7 (46.7)	5 (33.3)
高血圧	12(19.0)	13 (20.6)	18 (28.6)	20 (31.7)
高脂血症	2 (11.1)	8 (44.4)	5 (27.8)	3 (16.7)
心疾患	0 (0)	3 (27.3)	4 (36.4)	4 (36.4)
脳血管関連	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (33.3)	3 (33.3)
慢性疾患 <sup>#</sup>	15 (16.0)	25 (26.6)	28 (29.8)	26 (27.7)

\*p&lt;0.05 #糖尿病/高血圧/高脂血症/心疾患/脳血管関連

表4 祖母妊婦期の拡張期血圧レベルと基礎特徴(n=289)

	Q1	Q2	Q3	Q4
SBP	44.0-60.0	60.0-65.2	65.2-70.1	70.1-87.5
n	76	71	70	72
出産時年齢*	28.2±3.6	26.9±2.6	28.7±3.7	27.6±3.5
現在の年齢(祖母)	67.0±5.8	65.9±4.2	68.3±5.3	67.0±4.5
現在の年齢(母親)	38.9±4.3	39.3±4.0	39.4±3.8	39.4±3.5
SBP*	108.0±6.6	112.4±7.2	115.5±7.3	121.6±7.7
DBP*	55.2±3.7	62.7±1.5	67.6±1.5	74.4±3.6
在胎週数	39.8±1.7	39.9±2.0	40.3±5.3	40.2±1.3
出生時体重	3079.8±525.4	3111.8±639.3	3167.0±410.2	3188.0±374.1
出生時身長	49.5±1.9	49.8±2.0	49.7±3.0	49.7±1.7
出生時胸囲	32.5±1.5	32.8±1.5	32.8±1.6	32.6±1.6
出生時頭囲	33.2±1.3	33.1±1.4	33.3±1.3	34.0±5.3
糖尿病	1 (6.7)	4 (26.7)	5 (33.3)	5 (33.3)
高血圧	16(25.4)	15 (23.8)	16 (25.4)	16 (25.4)
高脂血症	6 (33.3)	2 (11.1)	3 (16.7)	7 (38.9)
心疾患	2 (18.2)	3 (27.3)	1 (9.1)	5 (45.5)
脳血管関連	4 (44.4)	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (11.1)
慢性疾患 <sup>#</sup>	12 (23.1)	12 (23.1)	11 (21.2)	17 (32.7)

\*p&lt;0.05 #糖尿病/高血圧/高脂血症/心疾患/脳血管関連

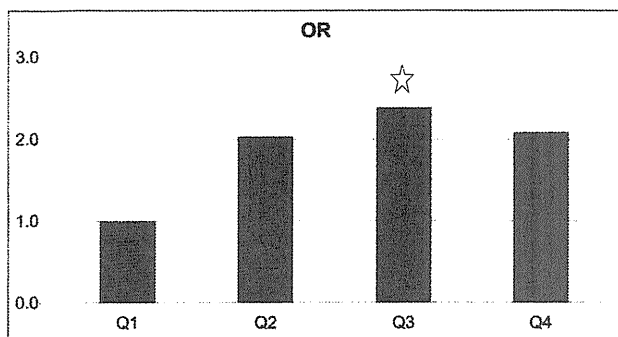


図2 祖母妊婦期の収縮期血圧レベルと慢性疾患のオッズ比

次に、妊婦期の蛋白尿に関して、陰性 (-) から陽性 (++) 以上までの4レベルで検討を行った。図3に示すように、妊婦期の蛋白尿レベルが陽性 (++) において、現在に高血圧であるオッズ比 6.82 (95%CI; 1.02-45.7) ( $p < 0.05$ ) が得られた。また、有意なトレンドが見られた (Trend  $p = 0.03$ )。

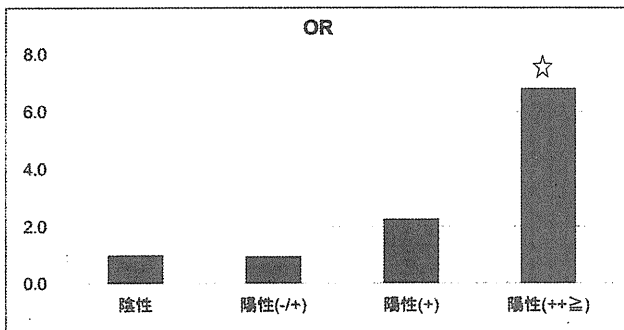


図3 祖母妊娠期間蛋白尿と祖母現在高血圧のオッズ比

同様に、妊婦期の蛋白尿レベルが陽性 (+) において、現在に慢性疾患 (糖尿病/高血圧/高脂血症/心疾患/脳血管関連) であるオッズ比 3.13 (95%CI; 1.29-7.59) ( $p < 0.05$ ) が得られた。また、有意なトレンドが見られた (Trend  $p = 0.03$ ) (図4)。

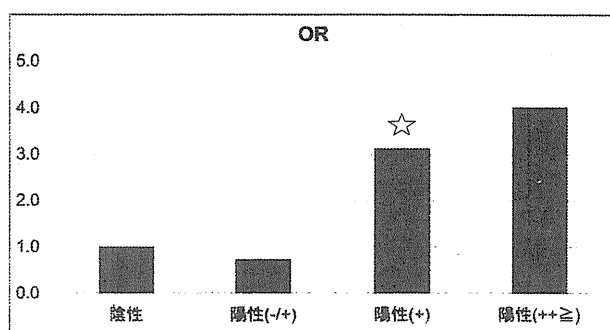


図4 祖母妊娠期間蛋白尿と祖母現在慢性疾患のオッズ比

### 3. 世代間での関連性

次に、祖母の現在の持病と母親の妊婦期の高血圧と蛋白尿の関係を調べた (表5、表6)。特に有意差は見られなかった。

表5 祖母の持病と母親の妊婦期高血圧 (n=1157)

祖母の持病	母親高血圧	
	正常 (%)	高血圧 (%)
糖尿病	67 (5.8)	1 (11.1)
高血圧	228 (19.9)	3 (33.3)
高脂血症	61 (5.3)	1 (11.1)
心疾患	43 (3.7)	1 (11.1)
脳血管関連	35 (3.0)	0 (0)
慢性疾患	343 (29.9)	3 (33.3)

表6 祖母の持病と母親の妊婦期蛋白尿 (n=1159)

祖母の持病	母親蛋白尿	
	陰性* (%)	非陰性* (%)
糖尿病	66 (5.9)	2 (6.3)
高血圧	226 (20.1)	5 (15.6)
高脂血症	59 (5.2)	3 (9.4)
心疾患	42 (3.7)	2 (6.3)

脳血管関連	33 (2.9)	2 (6.3)
慢性疾患	338 (30.0)	8 (25.0)

\*(-) のみ # (++)

#### D. 考察

本研究では、妊娠期間中の健康状態と約 20～45 年後の女性の長期健康予後との関連を明らかにするため、母子手帳情報を利用した。317 名から母子手帳情報の提供があり、出生時体重や身長に記載はほとんどの手帳にあるものの、妊婦の血圧や蛋白尿については 1/3 弱しかなかった。

平成 18 年国民健康・栄養調査<sup>1)</sup>では、60～69 歳女性における「糖尿病が強く疑われる人」の比率は 12.8%、「高血圧症有病者」の比率は 57.6%、「脂質異常症が疑われる人」の比率は 22.8%と報告されている。これと比較すると、本調査の結果は、糖尿病 5.3%、高血圧 16.8%、高脂血症 3.9%と非常に低率であることが分かる。

妊娠中に高血圧であった祖母 2 名は現在も高血圧 (100%) であり、妊娠中は正常であった 286 名の祖母のうち 61 名 (21.3%) が現在は高血圧であった ( $p < 0.05$ )。図 1 に示した 4 群では祖母妊娠期の収縮期血圧と高血圧との関連は有意ではなかったが、祖母妊娠期の収縮期血圧を連続変数のままモデルに投入した場合、オッズ比 1.04 (1.00-1.08) ( $p = 0.045$ ) と有意な結果が得られた。

また、妊婦期の収縮期血圧レベルが高い者は、低い者と比べて高血圧を持病とするオッズ比が高く、慢性疾患 (糖尿病/高血圧/高脂血症/心疾患/脳血管関連) を持病とするオッズ比が 2.4 と高いことが明らかとなった。また、妊婦期の蛋白尿レベルが高い者は、低い者と比べ

て高血圧や慢性疾患持病とするオッズ比が高いことが明らかとなった。

#### 参考資料

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/h0430-2a.html> 平成 18 年国民健康・栄養調査
- 2) 今井潤. 産後長期予後に関する研究. 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金 (循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業) 報告書. 女性における生活習慣病戦略の確立. 2010: 9-17

#### E. 結論

妊婦期に高血圧や、蛋白尿を有した女性は、20 数年後に慢性疾患を発症する可能性が高い傾向が見られた。妊婦期のみならず、その後も適切な健康管理が必要と考えられる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

分担研究報告書

新診断基準による妊娠糖尿病合併女性の糖代謝予後に関する研究

研究分担者 和栗 雅子 大阪府立母子保健総合医療センター・母性内科副部長

研究要旨

糖代謝正常・異常妊婦を新定義・診断基準で診断しなおし、分娩後管理の現状、分娩後の糖尿病進展に関連する因子、および問題点について検討した。

妊娠中に糖尿病型を示していた場合だけでなく、妊娠糖尿病と診断された場合、特に非妊時からの肥満、早い妊娠週数に診断された場合、妊娠中の耐糖能異常、インスリン分泌能低下例は、糖尿病になりやすく、分娩後の定期検査や診察などの管理が重要と考えられた。脱落症例を減らすには、分娩後管理の重要性について妊娠中から十分説明しておくこと、分娩後の退院前にも再度説明すること、再診断のOGTTは1ヶ月健診時に施行すること、1ヶ月健診以降も定期的な検査や診察を受けること、日常生活での自己管理法を指導しておくこと、などが重要であると考えられた。

A. 研究目的

これまでに、妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus；以下GDM）の約半数以上が、分娩後に糖代謝異常に進展していたこと<sup>1)2)</sup>、20論文のメタアナリシスでもGDM既往女性の2型糖尿病発症の相対危険率は妊娠中正常血糖女性の7.43倍（95%信頼区間4.79～11.51）であったこと<sup>3)</sup>が報告されている。また、肥満などリスク因子をもつ場合は、より糖尿病に進展しやすいことも報告されている<sup>4)5)</sup>。

2010年にGDMの定義・診断基準が改定された<sup>6)</sup>。そこで、当センターにおける糖代謝正常・異常妊婦をこの新定義・診断基準で診断しなおし、分娩後管理の現状、分娩後の糖尿病進展に関連するリスク因子、および問題点について検討すること、さらにその結果をもとに今後どのように対応していくべきかなどを検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 1982年から2010年6月までに当センターで分娩した43,247名で妊娠中にOGTTを施行した単胎分娩4,430名のうち分娩後に追跡し得た751名を対象とした。

2. 妊娠糖尿病の定義・診断基準としては、新基準<sup>6)</sup>に従い、上記症例を分類した。

診断基準：OGTTのPG値のカットオフ値

（0分値92/1時間値180/2時間値153mg/dl）

非GDM群：3ポイント全て陰性

GDM群：1・2・3ポイント陽性（PG120分値 $\geq$ 20

0mg/dl+HbA1c（JDS） $<$ 6.1%も含む）

overt DM群：PG0分値 $\geq$ 126mg/dl or HbA1c（JDS） $\geq$ 6.1% or 随時またはPG120分値 $\geq$ 200mg/dl（この場合はPG0分値、HbA1c（JDS）で確認） or 糖尿病網膜症の存在

3. 分娩後1年以内および追跡最終時の診断で糖尿病型、境界型、正常型に分けた。分娩時・追跡時年齢、非妊娠時体重・BMI、妊娠中の診断時期、75gOGTT（血糖0・60・120分値）、I I（ $\Delta$ I30/ $\Delta$ G30）、HOMA-R（F-IRI $\times$ FPG/405）、HbA1c（JDS）などについて比較し、将来糖尿病になりやすいリスク因子について検討した。

4. 分娩後から糖尿病型を示すまでの日数より各群（非GDM/GDM/overt DM群およびOGTTの陽性ポイント別）での糖尿病進展率を求めた。

5. 統計的解析は多重比較（Dunnett法）、Kaplan-Meier法、Logrank test、多重ロジスティック回帰分析を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は既存検体、資料等のみを用いる研究である。「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日付、平成19年8月16日全部改正）によると、このような研究では、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないが、研究者等は当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない。そこで本研究においては、大阪府立母子保健総合医療センター



掲示板等において、当該研究の実施について告知している。本研究により得られた成果は学会や論文に発表されるが、個人情報が開示されることはない。個人情報保護について担当医師、一部のコメディカルが検査結果の内容を確認する必要があるが、患者個人のプライバシーが外部に漏れることがないよう厳重に取り扱う。検査結果を医学雑誌、学会などで発表する必要があるが、この場合も患者のプライバシーに関する情報が外部に漏れないよう管理し、個人情報を特定できないようにする。

### C. 研究結果

1. OGTTを施行した4430名のうち、追跡しえたのは751名(17%)で、非GDMが8%、GDMが約半数であったが、overt DMは約80%追跡できていた(図1)。

2. 平均追跡期間3.7年、最長25年後に糖尿病となったのは、非GDMの5%、GDMの14%、overt DMの65%であった(図1)。

3. 糖尿病進展率をみると、産後5年で非GDMでは約1%であるのが、GDMの約20%、overt DMの約78%が糖尿病になっていた。さらに産後10年では、非GDMは約15%だが、GDMで約30%が糖尿病に進展、さらにovert DMは10年までに殆どが糖尿病になっていた(図2)。

4. 3ポイントとも陰性(OGTT0点陽性)では産後5年で1%、10年で15%に対し、GDMのなかでも1ポイント陽性では産後5年では約3%だったが10年後は20%が糖尿病になっていた。さらに2ポイント陽性では産後5年で約25%、産後10年で約30%、3ポイント陽性では産後5年で約40%が糖尿病になっていた(図3)。

5. 分娩後最終診断時に糖尿病型を示した群では、非妊時体重が重く(平均体重66.8kg、BMI=26.9kg/m<sup>2</sup>)、GDMの診断時期が早く(平均20週)、診断時のOGTTの値やHbA1cも高く、インスリン分泌能低下(平均II30=0.45)がみられたが、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-Rは特に有意差はみられなかった(表1)。

6. 多重ロジスティック回帰分析でも、非妊時BMI $\geq$ 25、診断週数 $\leq$ 20週、OGTTで0分値および120分値診断基準値以上、診断時HbA1c $>$ 5.0、II30 $<$ 0.4の場合に、糖尿病進展のリスクが高かった(表2)。また、分娩時年齢が35歳未満より35歳以上で糖尿病進展のリスクが低かった。追跡時40歳以上で糖尿病進展のリスクが高ま

る傾向がみられた(表2)。

### D. 考察

当センターで今回OGTT施行者全員のうち追跡しえたのは17%であるが、殆どが非GDMであり、overt DMは約80%追跡できていた。GDMは約半数と少なかったが、このGDMの中には1ポイント異常も含まれており、旧基準で診断していた時は1ポイント異常は非GDMのなかに含まれていたため、十分に追跡できていなかったためと思われる。ちなみに同症例を旧基準<sup>7</sup>で診断した場合はGDMと診断した369名中278名(75.3%)は追跡できていた。

図2で示したように、overt DM $>$ GDM $>$ 非GDMでより糖尿病に進展しやすく、産後5年で非GDMの1%に対しGDMの約20%、さらに産後10年では、非GDMの10%に対し、GDMの約30%が糖尿病に進展しており、GDMと診断された場合、分娩後の定期検査や診察が大切であることがわかる。なお、overt DMは、恐らく妊娠前から産後すぐも糖尿病型を示していた例が多かったと思われる。

図3に示したように、OGTTの陽性ポイントが多くなるほど、早く多く糖尿病に進展しやすいことがわかるが、たとえ1ポイント陽性でも3ポイントとも陰性の場合に比べ、将来糖尿病になりやすいことも明白であり、1ポイント陽性でも放置してはならないことがわかる。

糖尿病に進展しやすいリスク因子として、これまでの報告をまとめると、肥満(上半身・内臓脂肪型)<sup>4)5)</sup>、GDMの診断時期(早期)<sup>8)</sup>、空腹時高血糖<sup>5)8-9)</sup>、妊娠中の耐糖能異常<sup>6)</sup>、総インスリン分泌低下<sup>9)</sup>、早産<sup>9)</sup>、出産後早期のOGTTの異常<sup>9)</sup>、出産からの期間<sup>9)</sup>などが指摘されており(表3)、これらのリスク因子をもつものは、産後耐糖能が正常化しても、定期検査などの管理を続けることが必要であると考えられる。最近でも同様の報告結果が示されており<sup>10-12)</sup>、さらに1つのリスク因子を持つ場合より2つ以上のリスク因子が重なれば重なるほどより糖尿病に進展しやすいことも指摘されている<sup>11)</sup>。

今回の検討でも、非妊時からの肥満、早い妊娠週数に診断された場合、妊娠中の耐糖能異常、インスリン分泌能低下においては、糖尿病に進展しやすかった。多重ロジスティック回帰分析の結果より、非妊時BMI $\geq$ 25、診断週数 $\leq$ 20週、OGTTの0分値および120分値が診断基準値以上、診断時HbA1c $>$ 5.0、II30 $<$ 0.4の場合に、糖尿病に進展しやすいと考えられた。また、分娩時年齢が35歳以上で糖尿病進展のリスクが低い結果であり、このことは35歳未満という若い時に妊娠糖尿病と診断される人ほど、将来糖尿病になりやすいことを意

味すると考えられる。また、有意差はないが、追跡時40歳以上で糖尿病進展のリスクが高まる傾向がみられ、これらのリスク因子を持つ例では分娩後の長期管理がより重要であると思われる。

ACOGでは、分娩後6-12週にOGTT、NGTでも3年毎に検査、体重管理、運動励行などが必要であり、IGTでは、栄養指導に加え、必要に応じてMetforminなどの使用も推奨されている<sup>13)</sup>。

ACOGの推奨も取り入れた当センターでのGDMの分娩後管理手順を図4に示す。分娩後の再診断の時期だが、日本糖尿病学会では分娩後1~3ヵ月後、日本産科婦人科学会では分娩後6~12週後が推奨されているが、1ヶ月健診以降に予定していても脱落してしまう例が多いため、1ヶ月健診時に施行するようにしている。また、再診断結果の型別に次回の検査・診察時期、管理内容などを決めている。正常型の場合、OGTTはACOGは3年毎だが、脱落症例を防ぐために、1年毎にしている。

このように、以前より当センターではGDMの分娩後管理に力をいれてきたが、それでも脱落例がある。恐らく他施設ではさらに多くの脱落例があると思われる、そのような脱落例が、将来完全な糖尿病および糖尿病合併症になってしまうと考えられる。脱落例の多くは、分娩後の定期検査や診察などの管理が大切であることを知らないでいると思われ、そのような例を少しでも減らすためには、①妊娠中から分娩後管理の重要性について十分説明しておくこと、②分娩後の退院前にも再度説明すること、③再診断のOGTTは1ヶ月健診時に施行すること（産科と内科が別の施設は1~3ヶ月内に内科を受診すること）、④1ヶ月健診以降も定期的な検査や診察を受けること、⑤日常生活での自己管理法を指導しておくこと、などが重要である、と考えられた。

#### E. 結論

妊娠糖尿病と診断された場合、特に非妊時からの肥満、早い妊娠週数に診断された場合、妊娠中の耐糖能異常、インスリン分泌能低下例、若い時の妊娠時に診断された場合は、将来糖尿病になりやすく、分娩後も定期検査や診察などの管理を続けることが重要と考えられた。しかし、上記について、未だ十分に広まっておらず、脱落症例は多く、将来完全な糖尿病および糖尿病合併症になってしまうことが懸念される。

これらの脱落症例を減らすために、GDMと診断された女性の分娩後の管理、定期検査や診察を受ける重要性を妊娠中から周知徹底するツールの一つとして、この研究結果を元に、

パンフレットを作成した。

#### 参考文献

- 1) O' Sullivan JB: Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn :174, 1981
- 2) O' Sullivan JB: Diabetes mellitus after GDM. Diabetes 40:131-135, 1991
- 3) Bellamy L, et al: Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 373:1773-1779, 2009
- 4) O' Sullivan JB: Body weight and subsequent diabetes mellitus. JAMA 248:949-952, 1982
- 5) Coustan DR, et al: Gestational diabetes: Predictor of subsequent disordered glucose metabolism. Am J Obstet Gynecol 168:1139-1145, 1993
- 6) 日本糖尿病・妊娠学会 妊娠糖尿病診断基準検討委員会: 妊娠糖尿病診断基準変更に関する委員会報告. 糖尿病と妊娠, 10:21, 2010
- 7) 葛谷 健, 他: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 42 : 385-404, 1999
- 8) Kjos SL, et al: Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Diabetes 44: 586-591, 1995
- 9) Damm P, et al: Predictive factors for the development of diabetes in women previous gestational diabetes mellitus. Am J Obstet gynecol 167:607-616, 1992
- 10) Pirkola J, et al: Prepregnancy overweight and gestational diabetes as determinants of subsequent diabetes and hypertension after 20-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 95:772-778, 2010
- 11) Schaefer-Graf UM, et al: How do we reduce the number of cases of missed postpartum diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus? Diabetes Care 32: 1960-1964, 2009
- 12) Golden SH, et al: Antepartum glucose tolerance test results as predictors of type 2 diabetes mellitus in women with a history of gestational diabetes mellitus: a systematic review. Gen Med 6: 109-122, 2009
- 13) ACOG: Committee Opinion Postpartum screening for abnormal

glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 113:1419-1421, 2009

G. 研究発表  
1. 論文発表  
本年度はなし

2. 学会発表  
和栗雅子. 糖尿病と妊娠における新たな展開: 糖代謝異常妊婦のフォローアップの現状と問題点. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 2011.5:札幌, シンポジウム

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

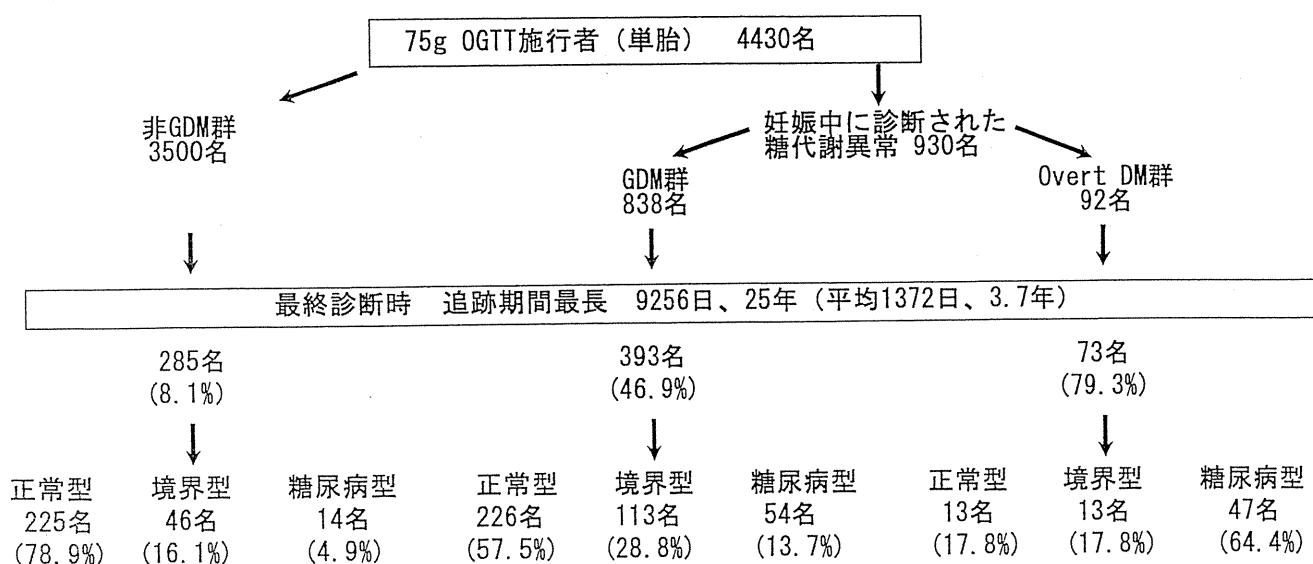


図1. 分娩後の追跡調査結果

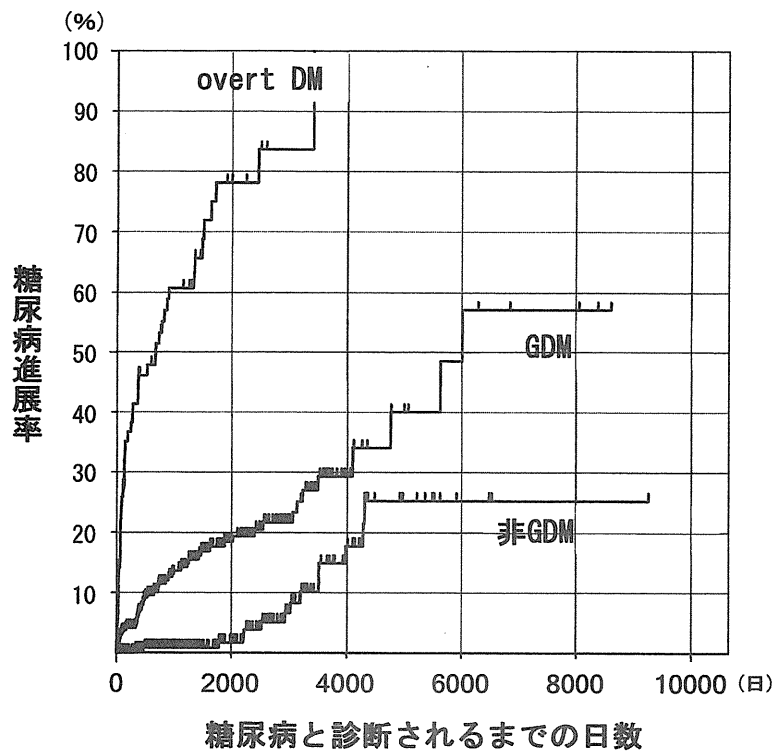


図2. 糖尿病進展率  
 ~非GDM、GDM、overt DMに分けて検討した場合~

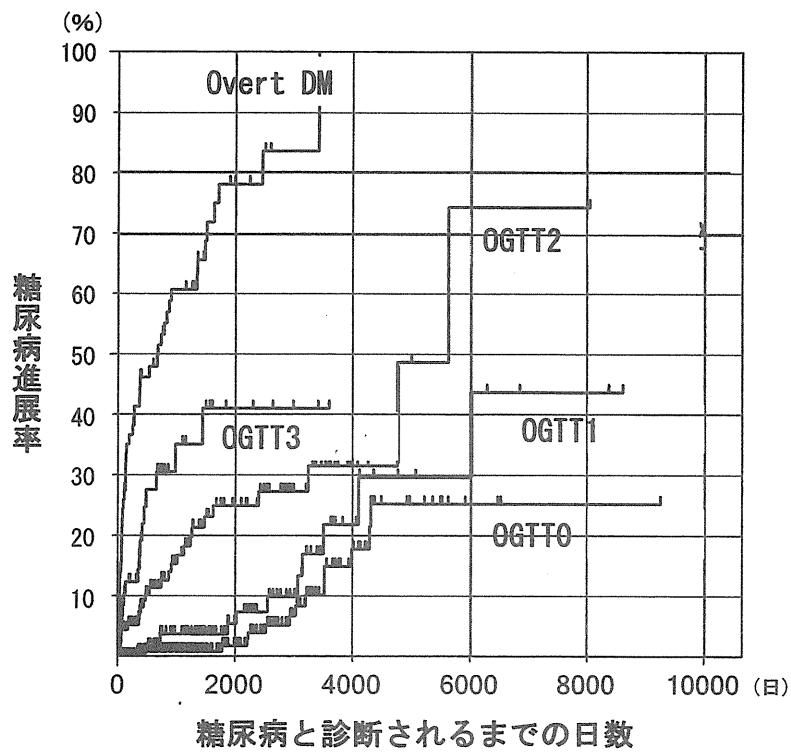


図3. 糖尿病進展率  
 ~OGTTで0-3ポイント陽性とovert DMに分けて検討した場合~

表1. 分娩後最終診断時の群別 非妊時および妊娠中の臨床像

	分娩後最終診断時の診断		
	正常型	境界型	糖尿病型
総人数, n	464	172	115
年齢, years	31.7±4.6	33.0±5.1*	32.3±4.9
非妊時体重, kg	59.0±13.9	60.9±14.9	66.8±13.8*
非妊時BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.7±5.2	24.6±5.6	26.9±5.2*
診断時期, weeks	24.4±7.3	23.7±8.3	20.1±8.3*
OGTT PG-0, mg/dl	84.9±9.4	89.1±14.3*	104.4±30.4*
PG-60, mg/dl	161.3±35.0	178.4±35.2	210.0±51.1*
PG-120, mg/dl	139.9±29.7	156.7±32.8*	191.4±63.0*
II (ΔI30/ΔG30)	0.90±0.67	0.65±0.49*	0.45±0.89*
HOMA-IR	2.04±2.03	2.20±1.81	2.44±1.88
診断時HbA1c(JDS), %	4.9±0.5	5.1±0.5*	5.9±1.5*

\*p < 0.01 vs 正常型

表2. 糖尿病進展に関連すると考えられるリスク因子

説明変数	P	オッズ比 95%信頼区間
分娩時年齢, ≥35歳	0.009643	0.3730 0.1768 ~ 0.7871
非妊時BMI, ≥25	0.000017	4.2129 2.1888 ~ 8.1087
診断週数, ≤20週	0.003194	2.4494 1.3503 ~ 4.4432
OGTT		
PG0分値≥92	0.010624	2.5924 1.2483 ~ 5.3838
PG60分値≥180	0.468481	0.7528 0.3493 ~ 1.6222
PG120分値≥153	0.000925	3.4515 1.6583 ~ 7.1838
診断時HbA1c(JDS) > 5.0	0.007501	2.4149 1.2654 ~ 4.6089
II <sub>30</sub> , < 0.4	0.000143	3.6616 1.8757 ~ 7.1477
HOMA-IR, ≥2.5	0.128888	0.5615 0.2665 ~ 1.1827
追跡時年齢, ≥40歳	0.084853	2.0600 0.9055 ~ 4.6864

表3. 糖尿病進展の危険因子

妊娠前	肥満（上半身・内臓脂肪型、W/H比）
妊娠中	GDMの診断時期（早期） 空腹時高血糖 OGTT2時間後高血糖 HbA1c高値 インスリン初期分泌（I130）の低下 総インスリン分泌低下 プロインスリン-インスリン比高値
早産	
分娩後	出産後早期のOGTT異常 出産からの期間 追跡時の内臓脂肪型肥満（W/H比）

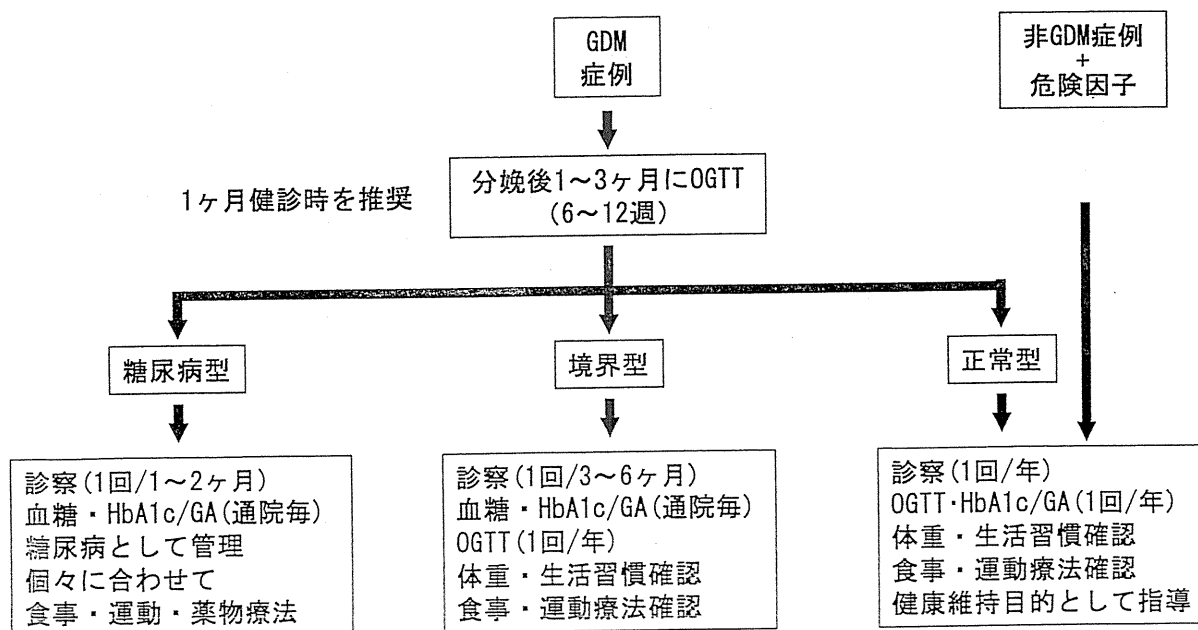


図4. 妊娠糖尿病の分娩後管理の手順

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

妊娠糖尿病・妊娠高血圧症候群の発症予測および妊娠中イベント合併女性とその児の分娩  
後 5 年時の生活習慣病予後の臨床的検討

- 研究分担者 荒田尚子 国立成育医療研究センター母性医療診療部代謝・内分泌内科  
医長
- 研究分担者 関沢明彦 昭和大学医学部産婦人科学教室 准教授
- 研究分担者 坂本なほ子 国立成育医療研究センター研究所成育疫学研究 室長
- 研究分担者 堀川玲子 国立成育医療研究センター内分泌代謝科 医長
- 研究協力者 小川浩平 国立成育医療研究センター 周産期センター
- 研究協力者 左勝則 国立成育医療研究センター 成育社会医学研究部
- 研究協力者 青木宏明 国立成育医療研究センター 周産期センター
- 研究協力者 三戸麻子 国立成育医療研究センター 母性医療診療部
- 研究協力者 八代智子 国立成育医療研究センター 薬剤部
- 研究協力者 入江聖子 国立成育医療研究センター 母性医療診療部
- 研究協力者 羊利敏 国立成育医療研究センター 成育疫学研究室
- 研究協力者 松岡 隆 昭和大学医学部産婦人科学教室 講師
- 研究協力者 目時弘仁 東北大学 大学院医学系研究科 助教
- 研究協力者 今井 潤 東北大学 大学院薬学研究科 教授
- 研究協力者 村島温子 国立成育医療研究センター 母性医療診療部 部長
- 研究協力者 市原淳弘 東京女子医科大学高血圧内分泌内科主任教授

研究要旨

妊娠糖尿病・妊娠高血圧症候群の発症予測および妊娠中イベント合併女性とその児の分娩後 5 年時の生活習慣病予後の臨床的検討を行った。まず、2003 年 10 月から 2 年半にわたり登録の行われた当センターの出生コホート研究である成育コホート研究登録者 1701 名をのうち当センターで分娩管理を行われた単胎妊娠 1503 例妊を対象に、娠初期および妊娠中期(妊娠 20 週)の血圧値と妊娠高血圧症候群発症とその他の妊娠結果の関連性を検討した。妊娠初期に一度でも収縮期血圧 130mmHg 以上、拡張期血圧値 85mmHg 以上の正常高値血圧値以上を示した場合は PIH 発症ハイリスク群であり、さらに、妊娠 20 週の血圧値は正常血圧値であっても PIH 発症ハイリスクとして注意が必要であることを明らかにした。次に、国立成育医療研究センターで 2006 年から 2009 年の間に妊娠分娩管理を行われた単胎妊婦のうち、耐糖能異常妊婦 146 名(妊娠糖尿病(GDM) 65 名、1 点異常(OAV) 81 名) および、正常耐糖能妊婦 220 例を対象とし、母体の妊娠中の自記式問診票から収集した自身の出生体

重を低出生体重（2499 g 以下）、正常出生体重（2500-3999g）および macrosomia（4000g 以上）に分類し、異常出生体重（低出生体重と macrosomia）の妊娠中耐糖能異常発症リスクを検討し、年齢、妊娠前BMI、糖尿病家族歴および原因不明の習慣性流早産で調整した正常出生体重を基準とした低出生体重の妊娠中の耐糖能異常発症に対するオッズ比は、6.12（95%CI: 2.13-17.60）であり、母体低出生体重は妊娠中耐糖能異常発症の有意なリスクとなることを示した。一方、母体 macrosomia は有意な妊娠中の耐糖能異常発症リスク因子ではなかった。

最後に、成育医療研究センターの出生コホート研究参加者と昭和大学病院総合周産期母子医療センターで分娩した 1673 名の女性を対象に、妊娠高血圧症候群、胎児発育異常、早産などの妊娠中のイベントがその後の生活習慣病（高血圧症・糖尿病・脂質異常症）の発症にどのように関与するかを母児の産後 5 年健診を行い、妊娠中のイベントと 5 年後の生活習慣病発症とその指標との関連を検討した。

妊娠高血圧症候群は産後 5 年後すでに高血圧発症リスクを 5 から 8 倍に上昇させ、5.4 人に 1 人の割合で高血圧症を発症し、正常高値血圧を含めると 3 人に 1 人の割合で異常血圧を認めることが明らかになった。このリスクは、年齢、BMI、家族歴等で調整後も同様であり、妊娠高血圧症候群発症女性の産後血圧フォローの重要性が示唆された。SGA 児分娩女性は産後 5 年の追跡調査においては血圧、糖代謝指標、メタボリック症候群指標、脂質異常の出現はみとめられなかったが、LGA 児分娩女性は妊娠前からある肥満傾向がさらに 5 年後に助長された。早産は PIH 発症に関連して 5 年後の高血圧発症リスクを上昇させたが、独立したリスクではなかった。5 歳時の妊娠高血圧症候群、胎内発育異常 (SGA, LGA)、早産による 5 歳時への代謝、血圧への影響は明らかではなかった。妊娠糖尿病合併者の少ない集団であり、妊娠糖尿病のその後の母児への生活習慣病予後への検討はできなかった。

#### A. 研究目的

近年、妊娠高血圧症候群、胎児発育遅延、早産、妊娠糖尿病などが妊娠中に発現した場合は、母体にその後、高血圧症、糖代謝障害、脂質代謝異常症をベースとした動脈硬化性疾患が発症する危険性の高いことが海外で明らかにされ始めている。一方、我が国では、そのうちの一部は産後早期に高血圧症、糖尿病、脂質代謝異常症を発症し、さらには心疾患や脳血管障害に発展していることが日常診療で経験されているが、実態は明らかにされていない。まず、妊娠中の高血圧・糖代謝異常の発症因子として、

①妊娠高血圧症候群発症予測因子としての妊娠前半の血圧値、②妊娠糖尿病の発症因子として、母体自身の出生体重について検討した。その上で、③2005 年 4 月から 2008 年 12 月に国立成育医療研究センターもしくは昭和大学病院の施設において出産し、妊娠高血圧症候群、胎児発育異常、早産、耐糖能障害（妊娠糖尿病）などを合併した女性について、出産後約 5 年経過時の高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症などの生活習慣病の指標を調査し、その関連性を明らかにした（妊娠中イベント合併女性とその児の分娩後 5 年時の生活習慣病予後の臨床的



検討)。

## B. 研究方法

### 1) 妊娠初期ならびに中期 (妊娠 20 週) 血圧値による妊娠高血圧症候群の発症予測

2003 年 10 月から 2 年半にわたり登録の行われた当センターの出生コホート研究である成育コホート研究登録者 1701 名のうち当センターで分娩管理を行われた単胎妊娠 1504 例を対象に、妊娠初期および妊娠中期 (妊娠 20 週) の血圧値と妊娠高血圧症候群発症とその他の分娩予後の関連性を検討した。

### 2) 母体の出生体重と妊娠中の耐糖能異常発症との関連性に関する研究

国立成育医療研究センターで 2006 年から 2009 年の間に妊娠分娩管理を行われた単胎妊婦のうち、耐糖能異常妊婦 146 名 (妊娠糖尿病 (GDM) 65 名、1 点異常 (OAV) 81 名) および、正常耐糖能妊婦 220 例を対象とし、母体の妊娠中の自記式問診票から収集した自身の出生体重を低出生体重 (2499 g 以下)、正常出生体重 (2500-3999g) および macrosomia (4000g 以上) に分類し、異常出生体重 (低出生体重と macrosomia) の妊娠中耐糖能異常発症リスクを検討した。

### 3) 妊娠中イベント合併女性とその児の分娩後 5 年時の生活習慣病予後の臨床的検討

#### 1. 対象

2003 年 10 月から 2005 年 12 月の間に妊娠 16 週未満で国立成育医療研究センターの出生コホート研究である成育コホート研究に登録された 1701 名の妊婦のうち、転院や流産・死産を除き 1546 名が成育医療研究

センターで分娩管理を行った。そのうち単胎出産であった 1499 名と同時期に昭和大学病院産婦人科総合周産期母子医療センターで分娩管理を行った PIH 合併、胎児発育遅延合併、妊娠糖尿病合併などを合併した 174 単胎妊娠の母児を対象とした。妊娠前や妊娠 20 週以前から高血圧を認めていた高血圧合併妊娠および糖尿病合併妊娠は除外した。(Fig.1)。

妊娠中イベントにより、妊娠高血圧症候群発症 (早期胎盤剥離、HELLP 症候群も含める)、胎児発育異常、早産、妊娠糖尿病妊娠合併の妊娠中イベント群を下記で定義した。

- ✓ **妊娠高血圧症候群発症** 日本妊娠高血圧学会、2004、日本産婦人科学会、2005 に従って診断する。加重型妊娠高血圧腎症例は除外する。常位早期胎盤剥離、HELLP (Hemolytic Elevated Liver enzymes Low Platelet) 症候群も含める。
- ✓ **胎児発育異常** SGA 児 (出生体重および出生身長が在胎週数別出生時体格基準表 (新基準 2010 年[板橋ら]) の 10%タイル未満とする) を分娩 (SGA 群)。LGA 児 (出生体重および出生身長が在胎週数別出生時体格基準表 (新基準 2010 年[板橋ら]) の 90%タイル以上とする) を分娩 (LGA 群)。
- ✓ 早産: 37 週未満の分娩 (自然も計画も含む)
- ✓ **妊娠糖尿病** 日本糖尿病学会 (糖尿病診断基準検討委員会: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 42: 375-401, 1999), 日本産

科婦人科学会（妊婦の糖尿病診断基準ならびに管理検討小委員会：栄養代謝問題委員会報告：妊娠糖尿病、糖尿病合併妊娠の管理指針（案）．日本産科婦人科学会雑誌37：473-477，1985）の診断基準に従って診断された女性。1点異常も含める。

## 2. 方法

調査対象者に妊娠前情報（妊娠前身長・体重、基礎疾患、既往歴、嗜好等）について妊娠時に自記式問診票による調査を実施した。電子カルテより同対象者の基本情報（生年月日、家族歴、分娩歴等）、妊娠・分娩経過（分娩年月日、分娩週数、妊娠合併症等）、新生児情報（出生体重、生後一ヶ月での栄養、）について抽出した。本研究対象者に産後5年後健診を周知するための案内状を、児の5歳の誕生日±3ヶ月以内のタイミングで送付し、健診に参加/不参加の意志を葉書にて成育医療研究センターで受領した。参加希望の方のみに健診日時についての詳細な案内を送付し、成育医療研究センターにて5年後健診をおこなった。また、5年後健診時での基本情報（合併症、家族歴、妊娠状況、嗜好等）は案内状送付時に問診票を同封し、自記したものを持参してもらった。

2-1. 母の5年後の検診内容と診断基準  
厚生労働省の標準的な健診・保健指導に関するプログラム（確定版）を参照して身長・体重・腹囲測定・体脂肪率測定・血圧測定・採血・検尿を行った。

血圧異常、糖代謝異常、脂質異常、メタボリック症候群の診断基準は下記を用いた。

- ✓ 血圧：日本高血圧学会による診療ガイドライン（JSH2009）に準じて、上記の方法で測定した血圧値 140/90 mmHg 以上を高血圧、130/85 mmHg 以上を正常高値血圧とした。
- ✓ 糖代謝：日本糖尿病学会の診断基準に準じて、空腹時血糖 126 mg/dl 以上または HbA1c (JDS) 6.1% 以上を糖尿病発症、空腹時血糖 110 mg/dl 以上を境界型糖尿病、米国糖尿病学会の基準に準じて空腹時血糖 100 mg/dl 以上または HbA1c (JDS) 5.2% 以上を糖尿病スクリーニング陽性とした。
- ✓ 脂質：HDL-C 40 mg/dl 未満、TG 150 mg/dl 以上を脂質異常症スクリーニング陽性とした。
- ✓ メタボリックシンドローム：厚生労働省の診断基準に準じて腹囲 90cm 以上に加えて脂質異常、高血圧、高血糖の2項目以上陽性をメタボリックシンドローム、1項目陽性をスクリーニング陽性と診断した。

### 2-2. 5歳時の児健診内容

体格：身長・体重、腹囲、血圧：

採血：(随時)血糖、ヘモグロビン A1c (JDS)、インスリン、中性脂肪、HDL-コレステロール

## 3. 解析

妊娠中、授乳中の女性を除外した5年後健診を受けた女性とその児を、妊娠高血圧症候群発症群、SGA群、LGA群、早産群、妊娠糖尿病発症群の各妊娠中イベント群に分類し、5年後健診時の母親の高血圧、正常高値血圧以上、糖尿病、耐糖能異常（境界型+糖尿病）、脂質異常、メタボリック症候群、メタボリック症候群スクリーニング陽

性の有病率をそれぞれの妊娠中非イベント群と比較した。児は体格、各種代謝指標の妊娠中イベント群と非イベント群で比較した。各評価項目の頻度について妊娠中のそれぞれのイベント+の各群と対照群間で $\chi^2$ 乗検定を行った。また、連続変数については妊娠中のイベント群と対照群間でt検定もしくはノンパラメトリック検定を行った。リスク要因となる交絡因子を調整して検討するためロジスティック回帰分析を行った。P<0.05を統計学的有意とした。

### C. 研究結果

#### 1) 妊娠初期ならびに中期血圧値による妊娠高血圧症候群の発症予測

妊娠初期血圧は、1503例中1009例(67.1%)で測定され、その内25例(2.5%)でPIHを発症した。妊娠中期(妊娠20週)血圧は、1503例中1487例(98.9%)で測定され、38例(2.6%)でPIHを発症した。初期血圧において、至適血圧値群(収縮期血圧値(以下sBP)<120mmHgかつ拡張期血圧値(以下dBP)<80mmHg)、正常血圧値群(sBP120~129mmHgまたはdBP80~84mmHg)、正常高値血圧値群(sBP130~139mmHgまたはdBP85~89mmHg)、高血圧値群(sBP140mmHg以上またはdBP90mmHg以上)のPIH発症頻度はそれぞれ1.4、2.0、12.7、21.4%であった。年齢、妊娠前BMI、初経産、妊娠前の糖尿病、高血圧、腎疾患合併を全て調整した後の至適血圧値群を基準としたPIH発症のオッズ比は、正常血圧値群、正常高値血圧値群、高血圧値群で1.54(0.47-5.03)、4.96(1.50-16.35)、10.95(1.99-60.38)と正常高値血圧値群、高血圧値群で有意にリスクが高かった。中期血圧(妊娠20週)

では、至適血圧値群、正常血圧値群、正常高値血圧値群、高血圧値群それぞれのPIH発症頻度は1.4、5.0、10.5、33.3%であり、同様に調整した後の至適血圧値群を基準としたPIH発症のオッズ比は、正常血圧値群、正常高値血圧値群、高血圧値群でそれぞれ3.79(1.68-8.58)、6.84(2.22-21.07)、24.24(4.99-117.7)と、血圧値の増加でPIHの発症リスクは有意に増大した(p<0.01)。

#### 2) 母体の出生体重と妊娠中の耐糖能異常発症との関連性に関する研究

年齢、妊娠前BMI、糖尿病家族歴および原因不明の習慣性流産で調整した正常出生体重を基準とした低出生体重の妊娠中の耐糖能異常発症に対するオッズ比は、6.12(95%CI: 2.13-17.60)であり、母体低出生体重は妊娠中耐糖能異常発症の有意なリスクとなった。一方、母体macrosomiaは有意な妊娠中の耐糖能異常発症リスク因子ではなかった。また、出生体重と妊娠中の耐糖能異常発症の間に有意な負の相関をみとめた(p=0.001)。

#### 3) 妊娠中イベント合併女性とその児の分娩後5年時の生活習慣病予後の臨床的検討

産後5年時に、成育医療研究センターで単胎出産をした1499名中849名(追跡率56.6%)、昭和大学より28名(16.1%)、計877名が実際に5年後健診に参加した。健診時妊娠中の30名、授乳中の26名、二次性高血圧と高血圧合併妊娠6名とデータ不備例を除いた計814名で解析を行った(図1)。妊娠糖尿病診断例は1点の異常を含めても8例と例数が少なく解析を行わなかった。

1) 妊娠高血圧症候群発症既往群 (PIH 発症群) と非 PIH 発症群の女性とその児の分娩後 5 年時生活習慣病予後

5 年後健診では PIH 発症群と非発症群の間に、母親の年齢、身長、体重、BMI、高血圧家族歴に有意差はなかった。平均血圧値は PIH 群で収縮期血圧 119.8 mmHg (±19.2)、拡張期血圧 77.4 mmHg (±14.3)、非 PIH 群で収縮期血圧 108.7 mmHg (±10.6)、拡張期血圧 69.3 mmHg (±8.6) と有意 ( $p=0.00$ ) に PIH 群で有意に高い値を示した。高血圧発症 (検診時治療中を含む) は PIH 発症群で 5 名 (PIH 発症群中 18.5%)、PIH 非発症群で 23 名 (PIH 非発症群中 2.9%) と PIH 発症群で 5 年後高血圧発症率が有意に高かった ( $p=0.03$ )。また、正常高値血圧発症 (検診時治療中を含む) は PIH 発症群で 9 名 (PIH 発症群中 33.3%)、PIH 非発症群で 48 名 (PIH 非発症群中 6.1%) と PIH 発症群で 5 年後正常高値血圧発症率は有意に高かった ( $p=0.03$ )。糖尿病発症 (検診時治療中を含む) は PIH 発症群で 0 名、PIH 非発症群で 7 名 (PIH 非発症群中 0.9%)、境界型糖尿病は PIH 発症群で 0 名、PIH 非発症群で 4 名 (PIH 非発症群中 0.5%)、糖尿病スクリーニング陽性は PIH 発症群で 8 名 (PIH 発症群中 29.6%)、PIH 非発症群で 184 名 (PIH 非発症群中 23.5%)、脂質異常症 (検診時治療中を含む) は PIH 発症群で 0 名、PIH 非発症群で 23 名 (PIH 非発症群中 2.9%) といずれも PIH 発症群と非発症群で有意な差を認めなかった。また、メタボリックシンドローム陽性者は PIH 発症群で 0 名、PIH 非発症群で 3 名 (PIH

非発症群中 0.38%)、メタボリックシンドロームスクリーニング陽性者は PIH 発症群で 3 名 (PIH 発症群中 11.1%)、PIH 非発症群で 39 名 (PIH 非発症群中 5.0%) と両者に差を認めなかった。空腹時血糖、HbA1c、空腹時インスリン値や HOMA-R、HDL コレステロール、中性脂肪値にも両群間に差はなかった。

産後 5 年後有病率に明らかな差を認めた高血圧と正常高値以上血圧に関し、ロジスティック回帰分析を行ったところ、PIH 群の 5 年後高血圧発症リスクの粗オッズ比は 7.5 (95%CI: 2.6~21.7  $p=0.000$ ) であった。説明因子のうち 5 年後高血圧発症と有意な相関を認めた 5 年後健診時年齢、健診時 BMI、高血圧家族歴、健診時合併症 (腎疾患、糖尿病、甲状腺疾患) を調整したところ、PIH 発症群の PIH 非発症群に対する 5 年後高血圧発症オッズ比は 4.9-7.8、5 年後正常高値以上血圧発症オッズ比は 6.1-8.0 といずれも有意に高値を認めた。(表 4, 5)

また、5 年後健診時の児の身長、体重、肥満度、血圧値、HbA1c 平均随時血糖、脂質は PIH 群の児と非 PIH 群の児で明らかな差を認めなかった。(表 3)

2. SGA 児および LGA 児分娩女性とその児の 5 年後の生活習慣病予後

5 年後健診参加女性の母体の周産期背景因子を、SGA 児分娩群 (N45)、AGA 児分娩群 (N738)、LGA 児分娩群 (N26) に分けて比較した (表 1)。母体身長は SGA 児分娩群で AGA 児分娩群、LGA 児分娩群に比較して低値であり、妊娠前体重および妊娠前 BMI、