

201315037A

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

妊娠を起点とした将来の女性および次世代の  
糖尿病・メタボリック症候群発症予防のための研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 荒田 尚子

(独立行政法人国立成育医療研究センター)

平成 26 (2014) 年 3 月

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

妊娠を起点とした将来の女性および次世代の  
糖尿病・メタボリック症候群発症予防のための研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 荒田 尚子

(独立行政法人国立成育医療研究センター)

平成 26 (2014) 年 3 月

# 目次

## I. 総括研究報告

1. 妊娠を起点とした将来の女性および次世代の糖尿病・メタボリック症候群発症予防のための研究  
荒田尚子 ..... 1

## II. 分担研究報告

1. 妊娠糖尿病および妊娠高血圧症候群合併女性の糖代謝予後に関する研究  
～産後フォローアップを推進する医療者の研修プログラム作成～  
和栗雅子 ..... 19
2. 妊娠糖尿病既往女性の産褥早期の耐糖能異常のリスク因子に関する研究  
安日一郎 ..... 35
3. 妊娠糖尿病既往女性における授乳の産後糖代謝・膵臓 $\beta$ 細胞機能への影響  
荒田尚子 ..... 39
4. 出産イベントと長期的健康に関する母子手帳研究  
坂本なほ子 ..... 48
5. 日本人妊娠糖尿病発症女性における糖尿病・妊娠糖尿病関連遺伝子に関する研究  
宮越 敬 ..... 58
6. 妊娠中糖代謝異常スクリーニング陽性女性における産後の母児検診  
出生コホートを用いた前向き研究-乳児期代謝指標と母体因子との関連に関する研究  
堀川玲子 ..... 68

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 75

## IV. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 81



# I. 総括研究報告書

平成 25 年度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)  
総括研究報告書

妊娠を起点とした将来の女性および次世代の糖尿病・メタボリック症候  
群発症予防のための研究

研究代表者 荒田尚子

独立行政法人国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター母性内科 医長

研究要旨

妊娠を起点とした、母児双方の将来の糖尿病や肥満、メタボリック症候群のハイリスクアプローチ方法を確立することが、本研究班における最終目的である。本年度は、初年度に行った妊娠糖尿病(GDM)・妊娠高血圧症候群(PIH)の産後フォローに関する全国調査から、一般内科医によるフォローが重要と考えられたため、一般内科医のための産後フォローアップを推進する研修プログラムを作成した。第7回日本プライマリ・ケア連合学会・秋季生涯教育セミナー(2013/11/16-17、大阪)で実際に参加型セミナーを実施した。

また、分担研究者の2つの施設において、GDM既往女性の産直後(産後1~3か月以内)の糖代謝異常には妊娠中のインスリン治療が強く関連し(オッズ比 5.6; 3.1)、GDM診断時のインスリン初期反応低値(insulinogenic index 0.04未満)(オッズ比 3.4)も関連することを明らかにし、GDM既往女性のうち、特にインスリン治療を要した女性と診断時のインスリン初期反応低値の女性は特に耐糖能異常発症ハイリスク群としてフォローアップする必要があると考えられた。さらに、産後早期の時点での完全母乳は非完全母乳群に比較してインスリン感受性と膵β細胞機能を改善させることを示した。

母子手帳を用いた妊娠中の血圧値やPIH発症、尿蛋白、尿糖、児出生時体重や早産の有無と25~45年後の女性の高血圧や糖尿病、脳血管障害や虚血性心疾患、腎臓病などの健康状態の関連について480女性を対象に解析し、PIHと脳卒中の既往・現病と関連が見られ(オッズ比 3.4)、収縮期血圧が高いことは高血圧のリスクを高くし(オッズ比 2.1)、尿糖はその後の糖尿病発症と、尿蛋白はその後の腎臓病と関連していることを明らかにすることができた。

日本人妊婦728名(うちGDM:174名)を対象に2型糖尿病関連候補遺伝子(計14遺伝子)の一塩基多型(SNP)解析を行い、インベーター法を用いてアレルの塩基配列を同定した。日本人2型糖尿病関連候補遺伝子の全てがGDMと関連しているわけではないこと、解析遺伝子の一つであるHematopoietically expressed homeoboxはGDMと正常

耐糖能でアレル頻度差を示すことを明らかにすることができた。

さらに、生後 1 歳の児の発育・代謝に対する妊娠中母体および児のビタミン D の関与を検討し、児の臍帯血の血中ビタミン D は、妊娠時の母体と生後 1 歳時の血中ビタミン D 濃度と正相関を示すが、1 歳時の血中ビタミン D 濃度は児の成長・代謝因子に対する有意な影響は認めなかった。

#### 【分担研究者氏名】

宮越 敬 慶應義塾大学医学部産婦人科  
専任講師

坂本なほ子 順天堂大学医学部公衆衛生  
学教室非常勤講師

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

安日 一郎 国立病院機構長崎医療セン  
ター賛辞婦人科 部長

堀川 玲子 国立成育医療センター内分  
泌代謝科 医長

#### A. 研究目的

世界的に肥満の増加に伴い糖尿病は急増しており、我が国でも男性においては肥満の増加とともに糖尿病有病率が急増している。一方で、日本人女性は、いずれの年齢層においても肥満の率は減少しているにもかかわらず、糖尿病有病率は着実に増加を示しており(国民健康・栄養調査)、BMI や腹囲を基準とした現在の特定健診でのスクリーニング法は、女性の糖尿病発症ハイリスク群の選別法として不十分である可能性がある。同様に、我が国における妊娠糖尿病の頻度も若い女性のやせ傾向に反して増加を示しているが<sup>1) 2)</sup>、その妊娠糖尿病既往女性は将来の糖尿病発症予備軍であり<sup>3) 4)</sup>、その危険率は国際的なメタアナリシスによると非妊娠糖尿病女

性の約 7 倍と報告されている<sup>3)</sup>。国内からは、旧基準で妊娠糖尿病と診断された女性が糖尿病を発症する頻度は平均 5 年で 41%といわれ<sup>4)</sup>、新基準での妊娠糖尿病と診断された女性での糖尿病発症頻度は 5 年後で約 20%との単一施設からの報告がある<sup>5)</sup>。これらは、外来受診のデータであることから実際の危険率は不明であり、さらに、2010 年から使用されている新基準での妊娠糖尿病から糖尿病発症の頻度に関する詳細な報告はない。生涯の負荷試験といわれている“妊娠”中の耐糖能異常など、妊娠を起点とした糖尿病発症ハイリスクグループ(妊娠糖尿病既往、肥満、妊娠高血圧症候群既往女性など)を対象に、検診での産後の糖尿病発症頻度を明らかにし、同発症リスク因子を明らかにすることは女性の健康増進に重要と考えられる。

また、我が国において、若年女性のやせの増加に関連して低出生体重児の増加、さらには生後過栄養による肥満児の増加が問題となっており、我が国の疫学研究からも、低体重で生まれたものは正常体重で出生したものに比較して糖尿病発症リスクが約 2 倍<sup>6)</sup>、妊娠糖尿病発症リスクが約 8 倍に増加していることが示されている<sup>7)</sup>。次世代の健康という点においては、胎内での低栄養とともに胎内での高血糖曝露や高体重で出生した児も、将来肥満、メタボ

リック症候群や糖尿病発症の高リスク群であることが海外では明らかにされている。

以上より、妊娠を起点とした、母児双方の将来の糖尿病や肥満、メタボリック症候群のハイリスクアプローチ方法を確立することが、本研究班における最終目的である。本年度は、まず、初年度に行った妊娠糖尿病(GDM)・妊娠高血圧症候群(PIH)の産後フォローに関する全国調査から、プライマリ・ケア医によるフォローが重要と考えられたため、産後フォローアップを推進する研修プログラムを作成し、実施した。次に、日本人妊娠糖尿病既往女性の産褥早期の耐糖能異常の発症と関連する妊娠母体のリスク因子を検討し、産褥早期の耐糖能指標に授乳が与える影響についても検討した。また、妊婦の出生時の母子健康手帳のデータを用いて妊娠中の血圧、尿蛋白、尿糖、分娩週数、児の出生体重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した。さらに、日本人妊婦において、既知の糖尿病関連候補遺伝子(計13遺伝子)について多型情報を取得し、妊娠糖尿病との関連を検討した。最後に、児の生後の発育・代謝に対する妊娠中の母体および児のビタミンDの関与を検討した。

## B. 研究方法

1. 妊娠糖尿病および妊娠高血圧症候群合併女性の糖代謝および血圧予後に関する研究~産後フォローアップを推進する医療者への研修プログラム作成~(分担:和栗雅子)

妊娠糖尿病および妊娠高血圧症候群既往女性の一般医療者への研修プログラムを実際に作成の上実施し、さらに実施後に理解度を把握し参加者からの意見を収集した。

2. 日本人妊娠糖尿病既往女性の産褥早期の耐糖能異常の発症と関連する妊娠母体のリスク因子に関する研究(分担:安日一郎)

妊娠中に妊娠糖尿病(GDM)と診断され、産褥早期(産褥6~8週)に診断的耐糖能試験(75gOGTT)を施行し得た169例のGDM既往女性を対象とした後方視的観察研究を行った。耐糖能異常発症と妊娠中の母体の様々な因子(年齢、非妊時肥満度、GDM診断時の75gOGTTの血糖値、HbA1c値、空腹時インスリン値、insulinogenic index (II)、Homeostasis assessment model (HOMA)-insulin resistance (IR)、HOMA- $\beta$ 、および妊娠中のインスリン治療)との関連を検討した。

3. 妊娠糖尿病既往女性における授乳の産後糖代謝・膵臓 $\beta$ 細胞機能への影響(分担:荒田尚子)

2004年6月から2013年3月までに当センターで妊娠糖尿病(新基準)と診断された単胎妊娠442例のうち、産後1-3か月に75g糖負荷試験(GTT)を施行した263例(追跡率59.5%)を対象とし、産後1-3ヶ月時点において、完全母乳の有無(完全母乳群、非完全母乳群(人工栄養+混合栄養))で、産後GTTでの糖代謝指標、糖代謝異常(糖尿病型+境界型)の発症頻度を比較検討した。

#### 4. 出産イベントと長期健康に関する母子健康手帳研究（分担：坂本なほ子）

2010年12月から2013年9月にかけて国立成育医療研究センター産科において妊娠分娩管理した妊婦のうち、出生コホート研究に参加した妊婦とその母親（児の祖母）に関する母子健康手帳情報と母親への健康に関する質問票調査情報を解析した。

#### 5. 日本人妊娠糖尿病発症女性における糖尿病・妊娠糖尿病関連遺伝子に関する研究（分担：宮越 敬）

2011年1月以降に慶応義塾大学病院で周産期管理を行い、本研究について同意の得られた日本人単胎妊婦728名（GDM：174名、正常耐糖能（NGT）：554名）である。GDMの診断には2010年7月に発表されたいわゆる新診断基準を用い、明らかな糖尿病合併例は対象から除外した。なお、対象例の臨床情報は当院の周産期データベースより抽出した。分娩後に母体末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出し、得られたDNAを用いて、既知の計13遺伝子のSNP（*HHEX*および*ADIPOQ*については2箇所のSNP）についてInvader法（Third Wave Technologies社）により塩基配列解析を行った。塩基配列解析結果をもとに、GDMおよびNGTにおいてアレル頻度を比較検討した（ケース・コントロール関連解析）。

#### 6. 出生コホートを用いた前向き研究 - 乳児期代謝指標と母体因子との関連に関する研究（担当：堀川玲子）

出生コホート参加 494組の母児のうち

児の1歳時に血中ビタミンDを測定した236児において、生後1歳の児の発育・代謝に対する妊娠中母体および児のビタミンDの関与を検討した。

（倫理面への配慮）

上記の臨床研究については、個人名などの個人情報と同定されないように氏名、住所などの個人情報を匿名化し、参加者のプライバシーを遵守した。集積した個人データは個人情報保護法を遵守した方法で主な研究者の施設内の情報管理室で管理する。多施設研究実施の際には、あらかじめ各研究者が所属する施設と共同研究の相手先である医療機関の双方での倫理審査委員会などに申請し、許諾、承諾などを得た上で研究を実施した。すべての研究でインフォームド・コンセントを取得し、厳正かつ適正に遂行する。本研究実施にあたって、国立成育医療研究センターや実施施設の倫理委員会にて適宜承認を受けた。ヒトゲノム・遺伝子解析については、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、研究分担者の所属機関である慶応義塾大学医学部の倫理審査委員会の承認を得て実施された

#### C. 研究結果

##### 1. 妊娠糖尿病および妊娠高血圧症候群合併女性の糖代謝および血圧予後に関する研究～産後フォローアップを推進する医療者への研修プログラム作成～（分担：和栗雅子）

これまでの報告をもとに、産後フォローアップを推進する研修プログラムを作成



し、本プログラムを実際の研修（日本プライマリ・ケア連合学会に属する医師・薬剤師向けの生涯教育セミナー）で実施した。産後フォローアップが大切であること、具体的なフォローアップ方法などを一般内科医に広く周知徹底することが可能であった。

2. 日本人妊娠糖尿病既往女性の産褥早期の耐糖能異常の発症と関連する妊娠母体のリスク因子に関する研究（分担：安日一郎）

169例のGDM既往女性に産褥早期（平均産褥6.9週）に58例（34%）が耐糖能異常（境界型＋糖尿病型）と診断された。単変量ロジスティック回帰分析では、妊娠中のGTT1時間値（ $p < 0.005$ ）、HbA1c値（ $p < 0.005$ ）、インスリノジェニック・インデックス（II）（ $p < 0.02$ ）、および妊娠中のインスリン治療（ $p < 0.001$ ）が産褥早期耐糖能異常と関連した。これらの全てのリスク因子候補を予測変数として含む多変量ロジスティック回帰モデルでは、II（ $p < 0.05$ ）およびインスリン治療（ $p < 0.0001$ ）のみが産褥早期耐糖能異常の独立関連因子であり、II低値（0.04未満）および妊娠中のインスリン治療の産褥耐糖能異常発症オッズ比は、各々5.6（95%信頼区間、1.56-20.39）および3.43（1.03-12.6）であった。

3. 妊娠糖尿病既往女性における授乳の産後糖代謝・膵臓β細胞機能への影響（分担：荒田尚子）

産後1-3ヶ月後の糖代謝指標のうち、非

完全母乳群に比較して完全母乳群で1/HOMA-IRが有意に高く、DIが有意に高かった。産後1-3ヶ月後の糖代謝異常発症頻度は、非完全母乳群で152人中29人（19.1%）であったのに対して、完全母乳群では111人中15人（13.5%）と完全母乳群で多い傾向にはあったが、非完全有意差はなく、非完全母乳群を基準とした完全母乳の糖代謝異常発症リスクは、粗オッズ比0.67（95%信頼区間0.34-1.32）、調整後オッズ比0.80（0.54-2.85）であった。また、糖代謝発症リスク因子は、妊娠20週までの診断、妊娠中のインスリン使用であり、授乳状態は有意なリスク因子ではいえなかった。

4. 出産イベントと長期健康に関する母子健康手帳研究（分担：坂本なほ子）

妊婦の母親（児の祖母）に関する妊娠中の母子健康手帳情報と母親への現在の健康に関する質問票調査情報の解析から、母親の早産と、現在の母親の糖尿病/高血圧/高脂血症/心疾患/脳卒中/腎臓病の罹患との関連は見られなかった。妊娠高血圧症候群（PIH）に関しては脳卒中と関連が見られ（OR=3.4（95%CI；1.2-9.6,  $P=0.02$ ））、妊娠中の収縮期血圧値は高血圧と脳卒中罹患に関連し、拡張期血圧値は高血圧と慢性疾患の罹患と関連した。児の出生体重2500g未満を基準とした場合、2500g以上において腎臓病罹患のオッズ比は0.11（95%CI；0.02-0.6,  $p=0.008$ ）と児が低出生体重児であることがそうでない場合に比較して将来の女性の腎臓病罹患と強く関連した。妊娠中の尿蛋白は腎臓病罹患と関

連が見られ、陰性を基準とした場合、陽性（++ $\geq$ ）のOR 12.9（95%CI；1.2-142.6,  $p=0.04$ ）が見られた。妊娠中の尿糖は糖尿病罹患と関連が見られ、陰性を基準とした場合、陽性（++ $\geq$ ）のOR 4.8（95%CI；1.2-18.7,  $p=0.025$ ）、 $P_{\text{Trend}} = 0.019$ であった。

#### 5. 日本人妊娠糖尿病発症女性における糖尿病・妊娠糖尿病関連遺伝子に関する研究 （分担：宮越 敬）

本検討では、全例において異なるアレルが明瞭に分離され、塩基配列の同定が可能であった。ケース・コントロール関連解析の結果、インスリン感受性に関連する3遺伝子（*PPAR $\gamma$* 、*FTO*、*ADIPOQ*）のSNPについては、両群間でアレル頻度に偏りを認めなかったが、膵 $\beta$ 細胞関連の遺伝子（*HHEX*、*KCNJ11*、*TCFL2*、*IGFBP2*、*GCK*、*CDKAL1*、*CDKN2A*、*KCNJ15*、*KCNQ1*、*SCL30A8*）に関しては、*HHEX*のみに両群間でアレル頻度に偏りを認めた。

#### 6. 出生コホートを用いた前向き研究 - 乳児期代謝指標と母体因子との関連に関する研究（担当：堀川玲子）

児の臍帯血の血中ビタミンDは、妊娠時の母体と生後1歳時の血中ビタミンD濃度と正相関を示すが、1歳時の血中ビタミンD濃度は児の発達・成長・代謝因子に対する有意な影響は認めなかった。

### D. 考察

#### 1. 妊娠糖尿病および妊娠高血圧症候群合併女性の糖代謝および血圧予後に関する

研究～産後フォローアップを推進する医療者への研修プログラム作成～（分担：和栗雅子）

今回の研修プログラムは具体的でわかりやすいという意見も多かったが、難しかったという意見もあり、今後改良を加えることで、十分効果が期待できると考えられた。

#### 2. 日本人妊娠糖尿病既往女性の産褥早期の耐糖能異常の発症と関連する妊娠母体のリスク因子に関する研究（分担：安日一郎）

本研究で明らかとなった産褥早期 AGT耐糖能異常の独立関連因子である妊娠中のインスリン治療あるいは低II値を示す女性は、将来の糖尿病発症のハイリスク群であり、その分娩後フォローアップは、将来の糖尿病発症予防戦略として一層重要である。

#### 3. 妊娠糖尿病既往女性における授乳の産後糖代謝・膵臓 $\beta$ 細胞機能への影響（分担：荒田尚子）

本研究は、主に日本人を対象とした単施設による後ろ向きの検討であるが、海外での報告と同様に、非完全母乳群に比較して完全母乳群でGTTでのインスリン感受性指標および膵 $\beta$ 機能指標（disposition index）は有意に高値であり、産後1-3ヶ月と短期の時期において、授乳はインスリン感受性および膵 $\beta$ 細胞機能を改善させたことを明らかにした。産後糖代謝異常発症の授乳による予防効果に関しては、症例数を増やしての更なる検討が必要と考え

られた。さらに、授乳の長期に渡る産後耐糖能異常発症予防効果についての検討も重要である。

#### 4. 出産イベントと長期健康に関する母子健康手帳研究（分担：坂本なほ子）

妊娠高血圧症候群既往女性はその 25～45 年の長期経過後に、妊娠高血圧症候群既往のない女性に比較して脳卒中が 3.4 倍発生していることが明らかとなった。また、妊娠中の収縮期血圧、拡張期血圧高値は 25～45 年後の高血圧と関連が見られ、妊娠中の尿蛋白とその後の腎臓病、妊娠中の尿糖とその後の糖尿病の関連が明らかであった。今回は、数十年前の妊婦期の健康状態との関連を単純に調べたものであり、他の要因の交絡等の調整を行っていないことから、今後、既往・現病を限定して詳細な調査をすすめ、出産イベントのインパクトを明らかにする必要がある。

#### 5. 日本人妊娠糖尿病発症女性における糖尿病・妊娠糖尿病関連遺伝子に関する研究（分担：宮越 敬）

日本人 T2DM との関連が指摘されている遺伝子すべてが GDM と強く関連するわけではなかったことから、既知の T2DM 関連遺伝子の中には日本人 GDM と強い関連を示す因子が存在し、SNP 解析による GDM 感受性候補遺伝子特定が日本人 GDM の病態解明に結びつく可能性が示された。

#### 6. 出生コホートをを用いた前向き研究 - 乳児期代謝指標と母体因子との関連に関する研究（担当：堀川玲子）

妊娠中の母体、出生時や 1 歳時の児の血中ビタミン D 濃度は 1 歳時の成長発達・代謝への影響は確認できなかったが、今後児の生後成長や代謝系への関与と母体の糖代謝との関連も検討していく必要がある。

#### D. 結論

1. 妊娠糖尿病および妊娠高血圧症候群合併女性の糖代謝および血圧予後に関する研究～産後フォローアップを推進する医療者への研修プログラム作成～（分担：和栗雅子）

今後このプログラムを用いた研修が全国的に普及し、妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群から真の糖尿病、高血圧、さらにはその合併症にならないように管理・指導する医療者を育てる一助になることを期待する。

2. 日本人妊娠糖尿病既往女性の産褥早期の耐糖能異常の発症と関連する妊娠母体のリスク因子に関する研究（分担：安日一郎）

GDM 既往女性で、妊娠中の低 II 反応およびインスリン治療は、産褥早期の耐糖能異常の独立関連リスク因子であり、GDM 既往女性のフォローアップを行なう際に、将来の糖尿病発症のよりハイリスクな一群として認識すべきである。

3. 妊娠糖尿病既往女性における授乳の産後糖代謝・膵臓  $\beta$  細胞機能への影響（分担：荒田尚子）

産後 1 から 3 か月の時点での授乳は日本人においてもインスリン感受性および膵

β細胞機能を改善させ、糖代謝異常発症の予防効果も期待できる。長期の授乳の妊娠糖尿病既往女性での糖尿病発症予防効果に関してはさらなる検討が必要である。

#### 4. 出産イベントと長期健康に関する母子健康手帳研究 (分担: 坂本なほ子)

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。

#### 5. 日本人妊娠糖尿病発症女性における糖尿病・妊娠糖尿病関連遺伝子に関する研究 (分担: 宮越 敬)

日本人妊婦を対象に既知の糖尿病関連候補遺伝子(計 13 遺伝子)について多型情報を取得し、GDM との関連を検討した。ケース・コントロール関連解析の結果、膵臓形成に関与する遺伝因子“*HHEX*”が日本人 GDM 発症に関与する有力な候補遺伝因子と考えられた。

#### 6. 出生コホートを用いた前向き研究 - 乳児期代謝指標と母体因子との関連に関する研究 (担当: 堀川玲子)

児の1歳時の血中ビタミン D 濃度は児の成長・代謝因子に対する有意な影響は認めなかった。

#### E. 参考文献

- 1) 佐中真由美: 糖尿病と妊娠 5 : 37-41, 2005
- 2) 日下秀人他: 糖尿病と妊娠 5 : 74-78, 2005
- 3) Bellamy, et al., Lancet 373: 1173-9,

2009

4) 和栗雅子他: 糖尿病と妊娠 5 : 50-55, 2005

5) 和栗雅子: 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金「女性における生活習慣病戦略の確立—妊娠中のイベントにより生活習慣病ハイリスク群をいかに効果的に選定し予防するか」H23 年度総括・分担報告書、2012

6) Anazawa S, et al., Diabetes Care 26: 2210-2211, 2003.

7) 八代智子他: 糖尿病と妊娠 10 : 73-78, 2010

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Sugiyama T, Waguri M, et al: Pregnancy outcomes of gestational diabetes mellitus according to pre-gestational BMI in a retrospective multi-institutional study in Japan (EJ13-0541). the Endocrine Journal (submitted).
- Seung Chik Jwa, Takeo Fujiwara, Akira Hata, Naoko Arata, Haruhiko Sago, Yukihiro Ohya: BMI mediates the association between low educational level and higher blood pressure during pregnancy in Japan. BMC Public Health. 2013;13:389
- Saisho Y, Miyakoshi K, Ikenoue S,

- et al. Marked decline in beta cell function during pregnancy leads to the development of glucose intolerance in Japanese women. *Endocr J.* 2013;60:533-539.
- Ikenoue S, Miyakoshi K, Saisho Y, et al. Clinical impact of women with gestational diabetes mellitus by the new consensus criteria: two year experience in a single institution in Japan. *Endocr J.* 2014, in press.
  - Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One.* 2013;8(3):e60105.
  - 和栗雅子：【妊娠糖尿病】妊娠糖尿病の血糖管理法の実際. 日本産科婦人科学会雑誌. 2013 ; 65(3) : 1140-1146 (2013. 03)
  - 河田理永, 和栗雅子, 山本周美, 山田佑子, 和田芳直, 中西功: 妊娠初期の continuous glucose monitoring とカーボカウント導入が、その後のより安定した血糖コントロールに有効だった1型糖尿病合併妊婦2症例. 糖尿病と妊娠. 2013 ; 13(1) : 115-121 (2013. 08)
  - 和栗雅子：【妊娠糖尿病の最先端】妊娠糖尿病における目標血糖値. 月刊糖尿病. 2013 ; 5(6) : 37-40 (2013. 06)
  - 和栗雅子：【診断と検査】妊娠糖尿病の説明. 日本医事新報. 2013 ; No.466 6 : 22-27 (2013. 9)
  - 和栗雅子：【糖尿病の病態・検査】妊娠糖尿病の管理 出産前と出産後. 糖尿病ケア. 2013 ; Vol(No.) : 32-41 (2013. 09) 秋季
  - 和栗雅子. 妊婦の糖尿病. 今日の治療指針2014
  - 和栗雅子：【先天異常・糖代謝異常妊娠の合併症】胎児合併症. 「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス. 金芳堂, 京都, 2013 ; 118-122 (2013. 5)
  - 和栗雅子：【当センターにおけるGDMフォロー 糖代謝異常妊娠の管理】GDMのフォロー. 「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス, 金芳堂, 京都, 2013 ; 217-220 (2013. 5)
  - 和栗雅子：【糖代謝異常妊娠の管理】運動療法. 「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス, 金芳堂, 京都, 2013 ; 188-194 (2013. 5)
  - 和栗雅子. 妊娠糖尿病合併女性の糖代謝予後に関する研究～5年以内糖尿病進展例との比較～. 妊娠を起点とした将来の女性および次世代の糖尿病・メタボリック症候群発症予防のための研究. 平成24年度 総括・分担研究報告. 2013. 3 ; 67-73. 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
  - 安日一郎. 糖尿病と DOHaD. 産科と婦人科 80(5) : 595-598, 2013.



- ・ 安日一郎. 妊娠糖尿病における SU 剤・メトホルミン投与の影響. 日本医事新報 2013; 4655(2013. 7. 13): 65-66.
  - ・ 安日一郎. 妊娠糖尿病および肥満 2 型糖尿病妊婦の食事療法. 糖尿病 56:623-625, 2013.
  - ・ 安日一郎. 妊娠糖尿病における血糖自己測定法 (SMBG) の有用性. 糖尿病と妊娠 13(1): 8-12, 2013
  - ・ 安日一郎. 海外における臨床研究の現状: 妊娠糖尿病のエビデンスを中心に. 糖尿病と妊娠 13(1): 69-72, 2013.
  - ・ 山下洋、釘島ゆかり、福田雅史、渡邊剛志、水谷佳敬、楠目晃子、橋本崇史、杉見創、梅崎靖、菅 幸恵、楠田展子、安日一郎. 妊娠糖尿病にはインスリン抵抗性およびインスリン分泌能の両者が独立して関与している. 糖尿病と妊娠 13(1): 76-79, 2013.
  - ・ 橋本崇史、山下洋、厨源平、山内祐樹、渡邊剛志、水谷佳敬、楠目晃子、杉見創、梅崎靖、菅 幸恵、釘島ゆかり、福田雅史、楠田展子、安日一郎. 妊娠中に発現した抗インスリン抗体のため血糖コントロールに苦慮した妊娠前糖尿病の 1 例. 糖尿病と妊娠 13(1): 111-114, 2013.
  - ・ 荒田尚子: 糖尿病合併妊娠における臨床研究: 内科的観点から. 糖尿病と妊娠. 2013;13(1):73-75
  - ・ 八代智子, 荒田尚子: 妊娠・授乳中の糖尿病薬物療法の選択. 糖尿病と妊娠. 2013;13(1):20-27
  - ・ 荒田尚子: 【妊娠糖尿病の最先端】日本における糖代謝異常妊娠に関する今後の臨床研究の方向性. 月刊糖尿病. 2013 ; 5(6) : 67-71
  - ・ 宮越敬, 税所芳史, 吉村泰典. 産後のフォローアップ. 月刊糖尿病. 東京: 医学出版社; 2013. p. 61-66.
  - ・ 宮越敬, 池ノ上学, 春日義史, et al. 妊娠時の代謝の変化 1. 母体の変化 A. 糖代謝の変化 2) インスリン感受性の観点から. In: 難波光義, 杉山隆, editors. 「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス. 京都: 金芳堂; 2013. p. 38-42.
  - ・ 税所芳史, 宮越敬, 吉村泰典, et al. ホルモン療法実践マニュアル「糖尿病・妊娠糖尿病」. In: 青木大輔, 金山尚裕, 百枝幹雄, 若槻明彦, editors. 産科と婦人科. 東京: 診断と治療社; 2013. p. 57-66.
  - ・ 池ノ上学, 宮越敬, 税所芳史, et al. 当院における新診断基準導入後の妊娠糖尿病の臨床像に関する検討. 糖尿病と妊娠. 2013;13:84-87.
  - ・ 宮越敬, 税所芳史, 池ノ上学, et al. 妊娠糖尿病既往女性における産後早期糖代謝異常の発症に関する検討. 糖尿病と妊娠. 2013;13:88-92.
  - ・ 堀川玲子 思春期の女性のやせ、摂食障害, 臨床婦人科産科 2013; 67(7):663-670.
2. 学会発表
- ・ Asako Mito, Naoko Arata, Dongmei

- Qui, Naoko Sakamoto, Yukihiro Oya, Ryu Matsuoka, Akihiko Sekizawa, Atsuhiko Ichihara, Atsuko Murashima, Michihiro Kitagawa : Blood Pressure at 20 Weeks' Gestation is Predictive of Hypertensive Disease in Pregnancy and is Independently Associated With 5-year Hypertensive Morbidity Post Delivery American Heart Association High Blood Pressure Research Scientific session ; New Orleans. 2013.9.12
- I. Yasuhi, H. Yamashita, M. Fukuda, Y. Kugishima, T. Watanabe, Y. Mizutani, A. Kuzume, T. Hashimoto, S. Sugimi, Y. Umesaki, S. Suga, N. Kusuda. Cord serum C peptide levels in large-for-gestational age infants in diabetic and non-diabetic mothers. 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of Society of Maternal Fetal Medicine (SMFM), Feb 11-16, 2013, San Francisco, US.
  - Y. Kugishima, I. Yasuhi, H. Yamashita, M. Fukuda, T. Watanabe, Y. Mizutani, A. Kuzume, T. Hashimoto, S. Sugimi, Y. Umesaki, S. Suga, N. Kusuda. Risk factors associated with postpartum impaired glucose tolerance at the first postpartum screening in women with gestational diabetes. 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of Society of Maternal Fetal Medicine (SMFM), Feb 11-16, 2013, San Francisco, US.
  - Ichiro Yasuhi, Hiroshi Yamashita, Masashi Fukuda, Yukari Kugishima, Takeshi Watanabe, Yoshinori Mizutani, Akiko Kuzume, Takashi Hashimoto, So Sugimi, Yasushi Umezaki, Sachie Suga, Nobuko Kusuda, Is IADPSG criteria associated with large-for-gestational age infants in Japanese women? The 7<sup>th</sup> International Diabetes In Pregnancy Symposium: Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome & Pregnancy. March 13-16, 2013, Florence, Italy.
  - Yukari Kugishima, Ichiro Yasuhi, Hiroshi Yamashita, Akiko Kuzume, So Sugimi, Yasushi Umezaki, Sachie Suga, Masashi Fukuda, Nobuko Kusuda. Early postpartum abnormal glucose tolerance in women diagnosed as having gestational diabetes by using IADPSG criteria. 23<sup>rd</sup> Asian & Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology (AOCOG). Oct. 20-23<sup>rd</sup>, 2013, Bangkok, Thailand.
  - Naoko Arata, Tomoko Yatsushiro, Naoko Sakamoto, Atsuko Murashima ; Low birth weight is a risk factor for impaired glucose tolerance during pregnancy in Japanese women. The 7<sup>th</sup> International Diabetes in Pregnancy (DIP) Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome, and Pregnancy. Florence, 2013. 3. 15 (3/13-16)
  - Hiroaki Aoki, Naoko Arata, et

- al ; Woman in delivered with low birth weight have a risk of pregnancy-induced hypertension especially gestational hypertension in pregnancy of herself. The 8<sup>th</sup> World Congress on Developmental Origins of Health and Disease, Singapore 2013. 11. 17-20
- Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. Fuke T, Miuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013. 9. 19)
  - Maternal thyroid function during early pregnancy and neurodevelopmental outcome at 6 years. Naiki Y, Takahashi C, Miyashita K, Nishigaki S, Mizuno Y, Horikawa R. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013. 9. 20)
  - Long-term metabolic effects of two growth hormone (GH) doses in short Japanese children born small for gestational age (SGA). Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T, Ogawa Y, Kiyomi F, Kappelgaard A.M. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013. 9. 19)
  - 三戸麻子、荒田尚子、坂本なほ子、宮越敬、和栗雅子、長村杏奈、釘島ゆかり、村島温子、安日一郎、目時弘仁；妊娠高血圧症候群の出産後血圧診療の実際～全国アンケート調査中間報告～. 第23回腎と妊娠研究会. つくば. 2013. 3. 2
  - 黒川理永、和栗雅子、和田芳直、中西功；妊娠初期・妊娠中後期にCGM施行した1型糖尿病合併妊婦5症例から分かること. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会；熊本. 2013. 5, ポスター
  - 管 沙織、西本裕紀子、森元明美、加嶋倫子、寺内啓子、藤本素子、川原央好、和栗雅子、高岸和子；血糖管理が旅行な妊娠糖尿病患者の栄養状態と出生児の体格の検討. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会；熊本. 2013. 5, 一般口演
  - 杉山 隆、目時弘仁、岩間憲之、菅原準一、八重樫伸生、森川 守、水上尚典、板倉敦夫、吉田 純、竹田善治、中林正雄、宮越 敬、吉村泰典、竹田 省、牧野康男、松田義雄、小川浩平、荒田尚子、左合治彦、永石匡司、山本樹生、正岡直樹、田中守、奥田美加、高橋恒男、牧野田知、神元有紀、池田智明、日下秀人、光田信明、成瀬勝彦、小林 浩、増山 寿、平松祐司、寺本秀樹、前田和寿、苛原 稔、阿部恵美子、洲脇尚子、山下 洋、安日一郎、上妻友隆、堀 大蔵、鮫島 浩、上塘正人、佐川典正、全国妊娠糖尿病研究グル

- ープ：妊娠糖尿病 1 点異常に対する管理に関する後方視的研究 JGSG study. 第 65 回日本産科婦人科学会. 札幌 2013. 5. 11
- ・ 池ノ上学, 宮越敬, 春日義史, et al. 妊娠糖尿病の血糖プロファイルならびにインスリン導入予測因子に関する検討. 第 65 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会, 2013 年 5 月, 札幌.
  - ・ 全国妊娠糖尿病研究グループ. 妊娠糖尿病 1 点異常に対する管理に関する後方視的検討: JGSG study. 第 65 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会, 2013 年 5 月, 札幌.
  - ・ 池ノ上学, 宮越敬, 春日義史, et al. 当院における基準改定後の妊娠糖尿病 Screening の現状. 第 49 回日本周産期新生児医学会総会・学術集会, 2013 年 7 月, 横浜.
  - ・ 三戸麻子, 荒田尚子, 坂本なほ子, 宮越 敬, 和栗雅子, 長村杏奈, 釘島ゆかり, 目時弘仁, 村島温子, 安日一郎: 妊娠高血圧症候群の出産後血圧診療の実際 全国アンケート調査結果報告. 第 2 回日本高血圧学会臨床高血圧フォーラム. 東京. 2013. 5. 25
  - ・ 三戸麻子, 荒田尚子, 邱 冬梅, 坂本なほ子, 村島温子, 大矢幸弘, 松岡 隆, 関沢明彦, 市原淳弘, 北川道弘; 妊娠関連血圧が出産 5 年後高血圧発症に与える影響について. 第 2 回日本高血圧学会臨床高血圧フォーラム. 東京. 2013. 5. 25
  - ・ 荒田尚子, 和栗雅子, 宮越 敬, 釘島ゆかり, 三戸麻子, 安日一郎: 内科医を対象とした妊娠糖尿病を合併した女性の管理・フォローアップに関する全国調査報告. 第 49 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会; 横浜. 2013. 7, 一般口演
  - ・ 宮越 敬, 安日一郎, 釘島ゆかり, 三戸麻子, 和栗雅子, 荒田尚子: アンケート調査からみた妊婦健診時の耐糖能異常スクリーニングと妊娠糖尿病管理の現状. 第 49 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会; 横浜. 2013. 7, 一般口演
  - ・ 三戸麻子, 荒田尚子, 宮越 敬, 和栗雅子, 釘島ゆかり, 目時弘仁, 村島温子, 安日一郎: 妊娠高血圧症候群の出産後血圧診療の実際～全国アンケート調査結果報告～. 第 49 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会: 横浜. 2013. 7, 一般口演
  - ・ 釘島ゆかり, 山下洋, 水谷佳敬, 渡邊剛志, 楠目晃子, 橋本崇史, 杉見創, 梅崎靖, 菅幸恵, 福田雅史, 楠田展子, 安日一郎. 妊娠糖尿病の新診断基準例の産褥早期予後. 第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 2013. 7. 14-16, 横浜市
  - ・ 釘島ゆかり, 山下 洋, 菅 幸恵, 渡辺剛志, 水谷佳敬, 藤田 愛, 三好康広, 楠目晃子, 杉見 創, 梅崎靖, 福田雅史, 楠田展子, 安日一郎. 新診断基準によって診断された妊娠糖尿病のインスリン治療予測因子.

- 第36回日本母体胎児学会，  
2013.8.24-25, 宮崎市
- ・ 和栗雅子：糖尿病網膜症の管理・治療で連携・共有すべき全身情報～糖尿病合併妊娠の血糖管理と眼底管理の問題点～第19回日本糖尿病眼学会総会；神戸. 2013.8, シンポジウム
  - ・ 三戸麻子, 荒田尚子, 邱 冬梅, 坂本なほ子, 大矢幸弘, 松岡 隆, 関沢明彦, 市原淳弘, 村島温子, 北川道弘:妊娠20週血圧値を用いた妊娠高血圧症候群と出産後5年後高血圧発症の解析. 第34回日本妊娠高血圧学会. 富山. 2013.10.5
  - ・ 三戸麻子, 荒田尚子, 邱 冬梅, 坂本なほ子, 大矢幸弘, 松岡 隆, 関沢明彦, 市原淳弘, 村島温子, 北川道弘:妊娠20週血圧値は妊娠高血圧症候群と出産5年後高血圧の発症を予測する. 第34回日本高血圧学会総会. 大阪. 2013.10.25
  - ・ 荒田尚子；「糖尿病と妊娠にかかわる科学的根拠に基づく医療の推進プロジェクト」の提案. 第29回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 岐阜. 2013.11.1
  - ・ 宮越 敬, 安日一郎, 釘島ゆかり, 三戸麻子, 和栗雅子, 坂本なほ子, 長村杏奈, 荒田尚子；全国分娩取り扱い施設を対象とした耐糖能異常スクリーニングおよび妊娠糖尿病管理に関するアンケート調査報告. 第29回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 岐阜. 2013.11.1 一般口演
  - ・ 荒田尚子, 和栗雅子, 安日一郎, 宮越 敬, 釘島ゆかり, 長村杏奈, 三戸麻子, 坂本なほ子；内科医を対象とした妊娠糖尿病を合併した女性の管理・フォローアップに関する全国アンケート調査. 第29回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 岐阜. 2013.11.1 一般口演
  - ・ 川崎麻紀, 荒田尚子, 佐藤志織, 小川浩平, 坂本なほ子, 山田未歩子, 近藤純子, 西澤真紀, 高橋美恵子, 島田 朗, 村島温子；妊娠糖尿病既往女性における授乳の産後糖代謝・膵β細胞機能への影響. 第29回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 岐阜. 2013.11.1
  - ・ 濱田裕貴, 杉山 隆, 目時弘仁, 森川 守, 水上尚典, 板倉敦夫, 吉田純, 竹田善治, 中林正雄, 宮越 敬, 池ノ上学, 小川正樹, 牧野康男, 松田義雄, 佐中真由実, 穴澤園子, 本田正志, 大崎 綾, 橋本頁士, 小川浩平, 荒田尚子, 左合治彦, 永石匡司, 山本樹生, 中島義之, 正岡直樹, 五十嵐豪, 田中 守, 高橋 純, 奥田美加, 高橋恒男, 神元有紀, 池田智明, 福本まりこ, 細井雅之, 石井桂介, 光田信明, 和栗雅子, 中西 功, 成瀬勝彦, 小林 浩, 延本悦子, 増山 寿, 寺本秀樹, 前田和寿, 苛原稔, 清水一紀, 阿部恵美子, 洲脇尚子, 山下 洋, 安日一郎, 川崎英二, 上妻友隆, 堀 大臓, 児玉由紀, 鮫島 浩, 上塘正人, 鈴木奈津子, 大森安恵, 佐川典正, 平松祐司；妊娠糖尿病1点異常に対する管理に関



- する後方視的研究. 第 29 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 岐阜. 2013. 11. 1
- ・ 荒田尚子: 妊娠中の糖代謝異常に対するそれぞれの発信はひとつに結ばれる. 第 2 回日本くすりと糖尿病学会学術集会. 品川. 2013. 11. 24
  - ・ 和栗雅子. プレ妊娠からの療養指導を考える～耐糖能異常患者のプレ妊娠からの療養指導～. 第29回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会; 岐阜. 2013. 11, シンポジウム
  - ・ 葛谷実和, 和栗雅子. 小森綾乃, 山田佑子, 別所恵, 和田芳直, 光田信明, 中西功: 胃重全摘術後、後期ダンピング症候群を伴う妊婦の血糖管理にCGMが有効であった1例. 第29回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会; 岐阜. 2013. 11, 一般口演
  - ・ 山本周美, 和栗雅子, 加嶋倫子, 和田芳直, 中西功. 1型糖尿病合併妊婦における2種の異なる食事療法の血糖管理効果－カーボ表と食品交換表を用いた場合の比較－. 第29回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会; 岐阜. 2013. 11, 一般口演
  - ・ 加嶋倫子, 西本裕紀子, 森元明美, 五郎畑美穂, 藤本素子, 恵谷ゆり, 和栗雅子: 低炭水化物食を行った妊娠糖尿病患者の血糖管理および栄養状態についての検討. 第29回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会; 岐阜. 2013. 11, ポスター
  - ・ 釘島ゆかり, 山下洋, 三好康広, 藤田愛, 渡邊剛志, 水谷佳敬, 楠目晃子, 杉見創, 梅崎靖, 菅幸恵, 福田雅史, 楠田展子, 安日一郎. 妊娠糖尿病の新診断基準例の産褥早期予後とそのリスク因子. 第 29 回日本糖尿病・妊娠学会. 2013. 11. 1-2, 岐阜市
  - ・ 早田知子, 浦川敦子, 泉美穂子, 岡本弘子, 徳永多美子, 梅崎靖, 釘島ゆかり, 山下洋, 安日一郎. 妊娠糖尿病既往女性の母乳哺育と産褥 1 年間の耐糖能異常発症の予防効果. 第 29 回日本糖尿病・妊娠学会. 2013. 11. 1-2, 岐阜市
  - ・ 高橋千恵, 服部淳, 内田登, 山本晶子, 内木康博, 堀川玲子; 1 歳児の脂質代謝マーカーと体格・乳児期の栄養法についての検討-母子コホート研究から 第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 (東京, 2013 年 10 月 10 日)
  - ・ 堀川玲子, 田中敏章, 横谷進, 小川憲久, 清見文明, Kappelgaard Anne-Marie; 日本人 SGA 性低身長症における長期成長ホルモン治療の代謝への影響 第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 (東京, 2013 年 10 月 11 日)
  - ・ 山本晶子, 服部淳, 高橋千恵, 内田登, 内木康博, 堀川玲子; 本邦乳児におけるビタミン D の充足状況とその影響 第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 (東京, 2013 年 10 月 11 日)
  - ・ 内木康博, 宮下健悟, 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 荒田尚子, 堀川

玲子；妊娠時母体が甲状腺機能異常  
を指摘された児の 6 歳時の予後  
第 86 回日本内分泌学会学術総会(仙  
台, 2013 年 4 月 26 日)