

Ⅱ. 分担研究報告書

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)
分担研究報告書

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～

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

これまでに妊娠糖尿病は産後糖尿病に進展しやすいことやその進展率、5 年以内に進展した例と、5 年後以降に進展した例や最終診断時の糖尿病未進展例とのリスク因子等の違いについて検討してきた。また、妊娠高血圧症候群が将来の高血圧・脳心血管病のリスクファクターであることや妊娠高血圧症候群罹患女性は出産後 5 年後すでに高血圧発症リスクが高いことなどもわかっている。しかし、現在ではまだ、産後フォローアップ率は低く、産科医、内科医、妊娠出産にかかわるコメディカル、患者さんへの教育が必要と考えられるが、これまでに適切な研修プログラムはない。

そこで、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た。また、その研修プログラムを用い、研修した結果も加えて報告する。

研究協力者

三戸麻子 (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 医師)

A. 研究目的

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必要と考えられ、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することを目的とした。

B. 研究方法

妊娠糖尿病 (gestational diabetes

mellitus ; 以下 GDM) については、妊娠糖尿病症例の妊娠中経過と産後 1 ヶ月時の OGTT 結果を提示し、資料 1 のスライドで説明をいれながら、質問 Q1～4 について、3～4 名のグループ内で話し合い、発言・発表してもらう時間も入れる参加型の研修プログラムを作成した。妊娠高血圧症候群(Pregnancy induced hypertension:以下 PIH)についても、スライドを用いた研修プログラムを作成した。

質問

Q1 1 ヶ月健診時に、この女性にどのような説明をするか？

Q2 この女性に対してどのように管理をしていくか？一般的に妊娠糖尿病を合併した場合、その女性の予後は？

Q3 一般的に妊娠糖尿病を合併した女性の児の将来の予後は？

Q4 一般的に妊娠糖尿病を合併した女性の管理は誰が、どのような間隔で、どのような方法でやるのがよいか？

C. 研究結果

日本糖尿病学会の研修カリキュラムの中で今回の産後フォローアップに関する5. 糖尿病の分類と成因の5 妊娠糖尿病の定義、7. 治療総論の2-4 妊娠糖尿病と糖尿病合併妊娠、12. 糖尿病と妊娠などの研修ができるような内容にした（上記12を分娩後を中心に一部改変した一般目標、到達目標として資料2-1に示す）。また、一般内科医が妊娠高血圧症候群に罹患した女性の出産後高血圧診療や長期フォローを行う際に必要と考えられる研修カリキュラムを作成し（資料2-2）、カリキュラムに沿った研修をおこなった。

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において、上記内容の研修プログラムを用いてセミナーを実施した。研修後、研修内容の感想などのアンケートを回収した。

研修には医師61名、薬剤師3名が参加し、受講後の感想は、

- ・問題点や課題点がわかりやすかった
- ・具体的で分かりやすかった
- ・症例を通して考えることが出来た

- ・新しい知見を得ることが出来た
- ・最近の考え方や専門医からの視点での一般医に対する講義内容が非常に充実していた

という意見が多かったが、反面

- ・一般医には難しかった
 - ・もう少し、プライマリで良く出会う事について具体的な話も聞きたかった
 - ・普段高齢者ばかり診療しているので問題が非常に難しかった
- という意見もあった。

研修後、妊娠糖尿病の産後フォローアップに関するアンケートもとり、48の回答を得た。ただ、39名(81.3%)が一般内科医、7名(14.6%)がその他(整形外科・腎臓内科・循環器科・外科・精神科)であり、「普段GDMを全く管理してない」が39名、「年間管理数5例以下」が6名、「年間管理数6~10例」が1名であり、GDM管理している者でも、「産後フォローアップしていない」が4名（うち2名は「一般検診を定期的に受けることを勧める」と回答）、その他は無回答であった。産後診断時に正常型であった場合、産後の長期フォローは「どこで行うのが良いか」との問いには、内科：36名(75.0%)、糖尿病専門医：7名(14.6%)、検診として行政：7名(14.6%)、職場の検診や>40歳の特定健診：4名(8.3%)、産婦人科：3名(6.3%)の順であった（複数回答可）。「どのような対象者に行うのが良いか」の問いには、新基準でGDMと診断された全例が31名(64.6%)、GDMのうち糖尿病発症ハイリスク群が15名(31.3%)、GDMのうちイン

スリン療法群が 12 名(25.0%)の順だった(複数回答可)。「どのくらいの間隔で行うのが良いか」との問いには、1 年毎が 36 名(75.0%)、3 年毎が 7 名(14.6%)で、「どのような検査で行うのが良いか」の問いには、空腹時血糖および/または HbA1c 測定が 23 名(47.9)、75 g OGTT(血糖のみ)が 13 名(27.1%)で、75 g OGTT(血糖+インスリン値)は 6 名(12.5%)と少なかった。「GDM 既往女性に関して、どのレベルから糖尿病専門医がフォローアップまたは管理をすべきか」の問いには、産後診断時に境界型か糖尿病型になった症例が 15 名(31.3%)、産後診断時に糖尿病型になった症例のみが 14 名(29.2%)、産後 OGTT の病型にかかわらず、GDM と診断された場合全てが 11 名(22.9%)という結果であった。

PIH の産後フォローアップに関するアンケートには 44 の回答を得た。解析の結果、「妊娠高血圧症候群を将来の脳・心血管病や高血圧のリスクファクターとして扱っている」と回答したのは 53.5% (23/43)、扱っていないと回答したのは 46.5% (20/43)であった。

「PIH が後の脳・心血管病のリスクファクターであることを患者に伝えている」と回答したのは 34.9% (15/43)、「伝えていない」と回答したのは 53.5% (23/43)であった。

「出産後の高血圧を実際に診療している」と回答したのは 4.5% (2/44)であった。そのうち出産後高血圧に使用する降圧薬は Ca 拮抗薬、中枢神経抑制薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬が占めていた。

授乳中の降圧薬使用については「降圧薬使用中は授乳を中止させる」と回答したのは 60.0% (4/12)、「降圧薬を使用して授乳も行わせる」と回答したのは 30.0% (3/10)であった。

PIH の出産後外来フォロー期間については、「降圧薬がいらなくなるまで」と答えたのは 60.0% (6/10)、「降圧薬がなくなっても続けている」と答えたのは 30.0% (3/10)であった。

D. 考察

これまでに、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 1)2)、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 3)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 (diabetes mellitus ; 以下 DM) に進展しやすいことも報告されている 4)5)。

以前より我々は GDM と診断された女性の分娩後追跡調査を継続して施行しており、特に非妊時からの肥満 (BMI \geq 25)、早い妊娠週数 (\leq 20 週) に診断された場合、妊娠中の耐糖能異常 (OGTT PG0 分値 \geq 92mg/dl、PG120 分値 \geq 153mg/dl、診断時 HbA1c(JDS) $>$ 5.0%)、インスリン分泌能低下例 (II30 $<$ 0.4)、若い時の妊娠時に診断された場合 (分娩時年齢 $<$ 35 歳) は、将来 DM になりやすいこと 6)や、早期 (5 年以内) に進展するか否かは、妊娠中および分娩後 1 年内の再診断時での耐糖能 (75gOGTT の血糖値と HbA1c 値)

が予測の一助になること、糖尿病に進展するか、最終的にも糖尿病未進展のままかは妊娠中の指標である非妊娠時・分娩時体重、妊娠糖尿病の診断時期、耐糖能(75gOGTTの血糖値とHbA1c値)では判断しづらいが、分娩後1年内の再診断時でのインスリン分泌能とインスリン抵抗性が予測の一助になると考えられること7)などを報告してきた。

また、「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医療者および医療機関への実態調査」において、わが国における糖尿病専門医および周産期医療施設内内科医を対象とした実態調査の結果、回答した内科医の約95%は「妊娠糖尿病と診断された女性に『将来糖尿病になりやすい』という情報を伝えてはいるが、実際の長期フォローアップの方法については確立されておらず、実施も不十分と考えられ、分娩後1年以内に再診断を実施しても、結果が正常型であった場合の長期フォローアップに関しては約70%が確実なフォローを行っていないのが現状であった8)。

また、以前よりPIHは出産後血圧が正常化しても、産後10-20年で高血圧症や脳心血管病の発症率が高いことが報告されている9)10)。また、我々の研究では出産5年後という比較的早期の時点での高血圧症の有病率がPIH罹患群では18.5%、正常血圧群では2.9% ($p<0.01$)と、PIHに罹患した女性では非常に高く、PIHの産後5年後高血圧症発症リスク(対正常血圧妊娠群)は関連因子を調整したのちも4.9~7.8倍と有意に高いことを明らかにした

11)。しかし、PIHに罹患した女性の産後血圧フォローについては具体的な方法が各国のガイドラインにも示されていない状況である。また、「妊娠高血圧症候群を合併した女性の管理・フォローアップに関する医療者および医療機関への実態調査」において、わが国における高血圧専門医および周産期医療施設内内科医を対象とした実態調査の結果、PIHが脳・心血管病やのちの高血圧症のリスクファクターであることは約85%の医師に認知されていたにもかかわらず、産後の血圧診療では約67%の医師が血圧正常化の後にはフォローを終了している実態が明らかとなり12)、本邦においてPIHに罹患した女性の長期的なリスクを考慮した産後フォローは行われていないことが予想される。

そこで、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必要と考えられ、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で使用した。

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、内容の変更はないが、はじめに基礎知識の説明を多くし、その後質問に答えてもらった後、追加説明するなどの改良を加えれば、十分効果が期待できると考えられた。

研修後のGDMの産後フォローアップに関するアンケートの結果からは、一般内科医ではGDMの管理および産後フォローアップをすることは殆どないが、産後長

期的なフォローアップは内科ベースのクリニックで、新基準で GDM と診断された全例に 1 年毎に空腹時血糖および/または HbA1c 測定をするのがよいと考えている医師が多かった。また、GDM 既往女性に関して、糖尿病専門医がフォローアップまたは管理をすべきかは、産後診断時に境界型か糖尿病型になった症例、糖尿病型になった症例のみと考えている医師が GDM と診断された場合全てより多く、手間と費用、糖尿病専門医の数などを考えて、フォローアップすべき例の選別やフォローアップの間隔・方法・施設などを検討すべきと考えられた。

PIH の産後フォローアップに関するアンケートの結果からは、PIH が後の高血圧症や脳・心血管病のリスクファクターであることは、高血圧専門医や周産期医療施設内内科医と比較すると一般医のあいだでは認知度が低いことが明らかとなり、研修の意義があると考えられた。また、実際に PIH の産後高血圧診療を行っているとは回答した一般医の割合は非常に少なく、後の高血圧症のリスクファクターである PIH 既往女性の長期フォローを、一般医と連携して行っていくことは今後の課題と考えられた。

E. 結論

普段、妊娠・出産に関わらない一般内科医にとって、妊娠糖尿病既往女性になぜフォローアップが必要か、また具体的にどのようにフォローしていけばいいのかなど、知られていない場合が多い。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く、内容の変更はないが、はじめに基礎知識の説明を多くし、その後に質問に答えてもらった後、追加説明するなどの改良を加えた。

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ればと考えている。

F. 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. 和栗雅子. 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. 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率的に選定し予防するか. 平成 23 年度 総括・分担研究報告書, 2012. 3;40-46, 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
7. 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糖尿病未進展例との比較～. 平成 24 年度 総括・分担研究報告書, 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
 8. 坂本なほ子. 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医療者および医療機関への実態調査. 平成 24 年度 総括・分担研究報告書, 2013. 3;40-51, 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
 9. Bellamy L: Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 335:974, 2007
 10. Mannisto T: Elevated Blood Pressure in Pregnancy and Subsequent Chronic Disease Risk. *Circulation*. 127: 681-19, 2013
 11. 関沢明彦、三戸麻子. 妊娠高血圧症候群発症既往女性とその児の分娩後 5 年時生活習慣病予後の検討. 平成 23 年度総括・分担研究報告書, 2012. 3;23-34 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
 12. 荒田尚子、三戸麻子. 妊娠高血圧症候群の産後高血圧治療の実際. 平成 24 年度分担研究報告書, 2013. 3;52-62 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」
- 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).
 - 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
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 ; ニューオリンズ. 2013年9月
 - ・ 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
 - ・ 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
 - 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
 - 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：胃下垂全摘術後、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
 - 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報告. 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
 - 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, 一般口演
 - 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. 日本高血圧学会；大阪。2013年10月
 - 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年5月

- ・ 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年5月
- 本年度はなし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

本年度はなし

2. 実用新案登録

本年度はなし

3. その他

《定 義》 妊娠中の糖代謝異常

1. 糖尿病合併妊娠
糖尿病が妊娠前から存在している
2. 妊娠中に発見される糖代謝異常
 - ・妊娠糖尿病（GDM）
妊娠中にはじめて発見または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常。
あきらかな糖尿病は含めない。
 - ・妊娠時に診断されたあきらかな糖尿病

《診断基準》 75gOGTTで以下の1点以上を満たす場合をGDMとする

空腹時 ≥ 92 1時間値 ≥ 180 2時間値 ≥ 153 mg/dl

明らかな糖尿病とは、以下のいずれかを満たした場合

- ① 空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl
- ② HbA1c $\geq 6.5\%$
- ③ 随時血糖値 ≥ 200 mg/dl、あるいは
75gOGTTで2時間 ≥ 200 mg/dl
(いずれの場合も空腹時血糖がHbA1cで確認)
- ④ 糖尿病網膜症が存在する場合

非妊娠時の糖代謝異常

- ①糖尿病型：空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl または
75gOGTT2時間値 ≥ 200 mg/dl
あるいは随時血糖値 ≥ 200 mg/dl
- ②正常型：空腹時 < 110 mg/dl かつ
2時間値 < 140 mg/dl
- ③境界型：糖尿病型でも正常型でもないもの

これらの基準値は静脈血漿値である。
持続的に糖尿病型を示すものを糖尿病と診断する。

境界型はADAやWHOのIFG (impaired fasting glucoseあるいはimpaired fasting glycaemia) とIGT (impaired glucose tolerance) とを合わせたものに一致し、糖尿病型に移行する率が高い。

境界型は糖尿病特有の合併症は少ないが、動脈硬化症の危険は正常型よりも大きい

GDMからの2型糖尿病進展

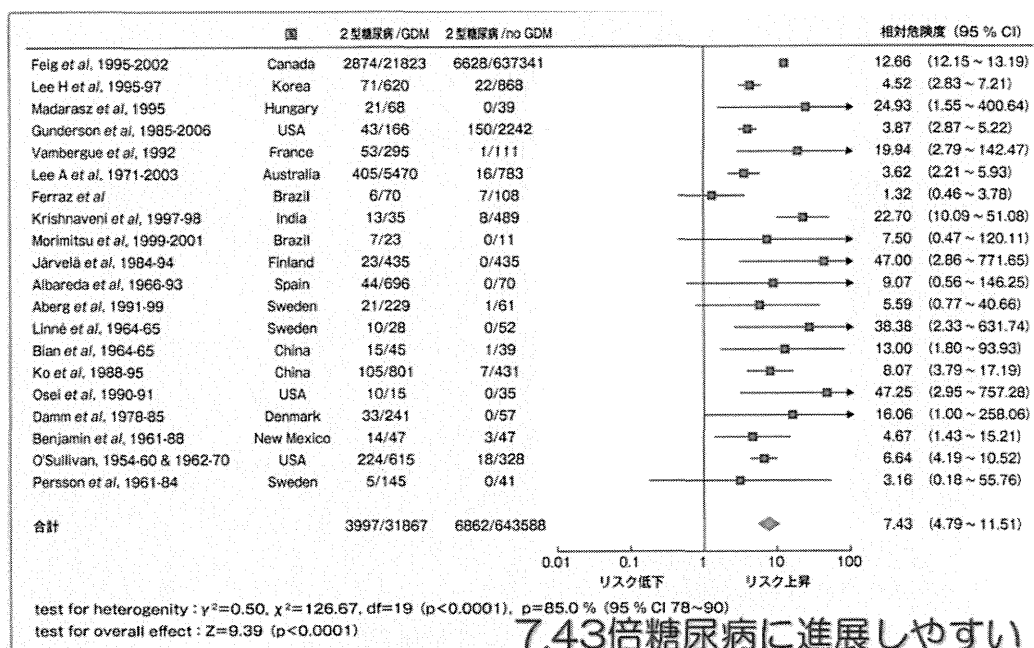
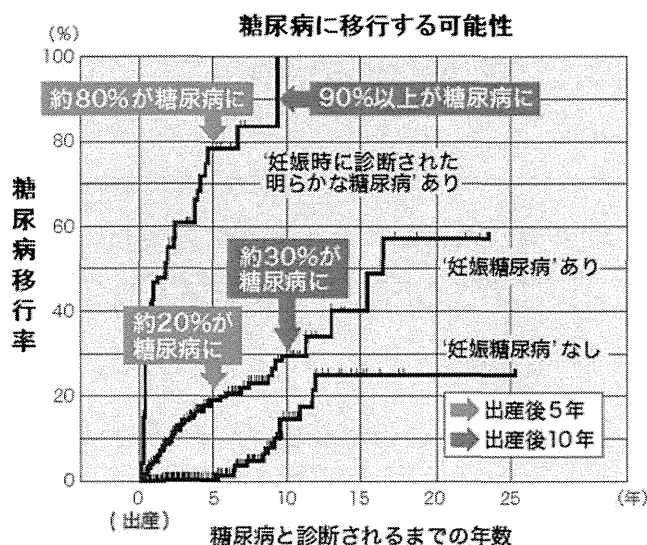


図3 GDMからの糖尿病発生(文献11)
 GDM既往女性の2型糖尿病発症の相対危険率は、妊娠中の正常血糖女性の7.43倍(95%信頼区間 4.79~11.51)である。

Bellamy L et al. Lancet. 2009;373:1773-1779

妊娠中の耐糖能異常の産後の糖尿病への移行率

1982年から2010年6月までに大阪母子医療センターで分娩
 43,247名 分娩後フォローアップ751名の解析



和栗雅子: 「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・分担研究報告書、リーフレットより

糖尿病発症の危険因子

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（I.I.30）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）

GDMフォローアップに関する海外での リコメンデーションに関する献サマリー

○米国糖尿病学会、米国産婦人科学会

妊娠糖尿病既往女性において、産後6から12週間に75g糖負荷試験かFPG測定を行い、その後は3年毎に評価を行うことを推奨（ACOGは産後は75gGTTを推奨2009ACOG。血糖が正常の場合は、その後は空腹時血糖でよいとしている（2001ACOG））

○カナダ糖尿病学会

妊娠糖尿病既往女性において、産後6から6か月に75g糖負荷試験を行い、その後は3年毎に空腹時血漿グルコース値を測定、その値が100~108mg/dlの際には75g糖負荷試験を行うことを推奨

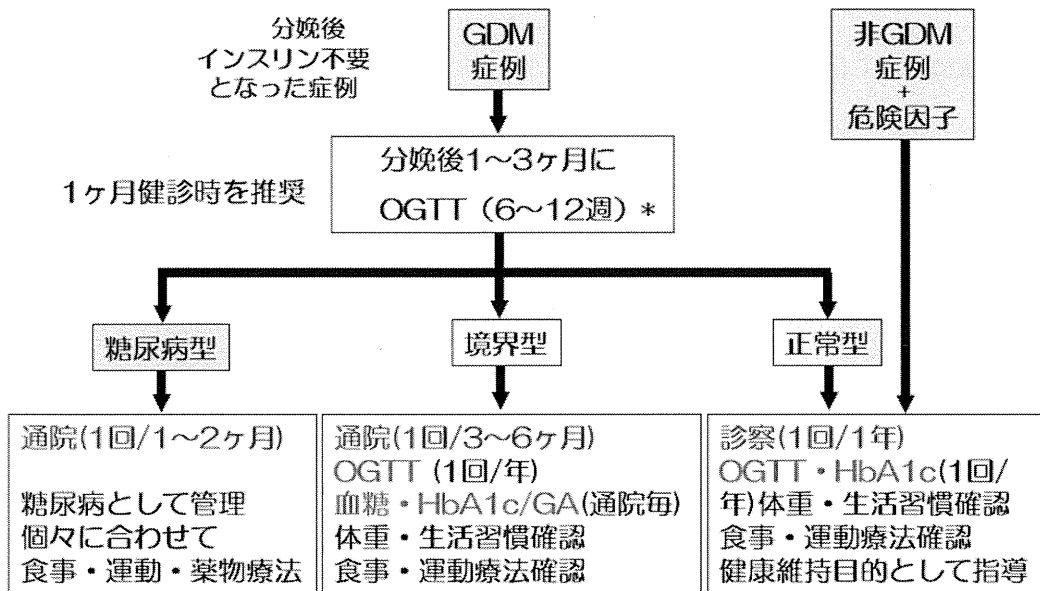
○英国ガイドライン（NICE）

妊娠糖尿病既往女性において、産後6週に空腹時血漿グルコース値を測定、以後1年毎に測定することを推奨

○日本産婦人科学会（「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」）（日本糖尿病学会

妊娠糖尿病既往女性において産後6から12週間に75g糖負荷試験を行うことを推奨

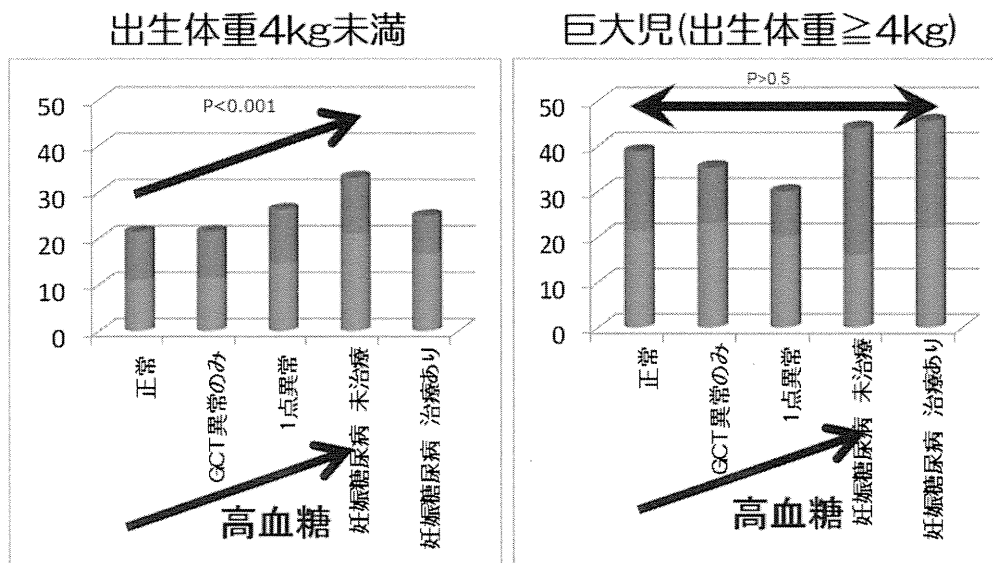
妊娠糖尿病の分娩後のフォローアップ手順



*日本糖尿病学会は分娩後1~3ヶ月に、日本産科婦人科学会は6~12週にOGTT施行を推奨

児の出生体重が4kg以下の場合には妊娠中の母体血糖値が高くなるにつれて5歳~7歳の児の肥満が増える
児が巨大児の場合は母体血糖値に関係なく児の肥満が多い

■ 子どもの体重 85~95%の頻度 ■ 子どもの体重 95%~の頻度

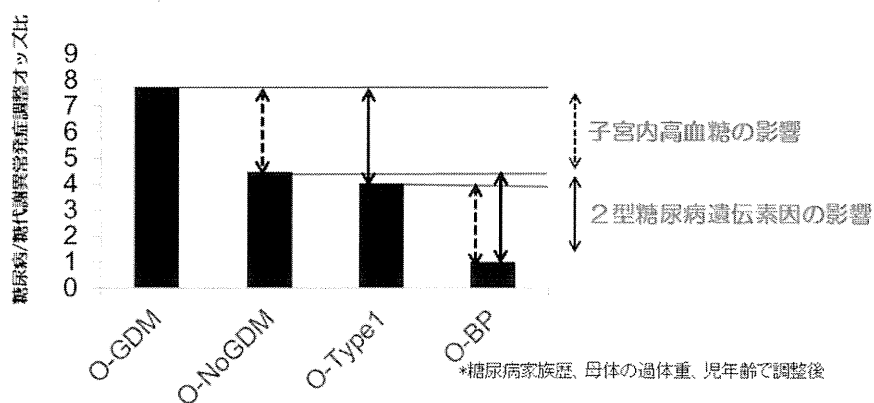


(Hillier TA et al, Diabetes Care 30(9): 2287-2292, 2007)

胎内高血糖の有無と遺伝的背景による 児の糖尿病/糖代謝異常発症調整*オッズ比 (18-27 歳)

デンマークの研究、2h75gGTTは597名の基本的にコーケシアンである18-27歳の男女に行われた。

Diabetes Care 2008; 31: 340-346



妊娠中の母体血糖と遺伝的2型糖尿病ハイリスク因子によって4つのグループに分けた。食事療法のための妊娠糖尿病母体の児 (O-GDM)、遺伝的ハイリスクかつGTT正常母体の児 (O-NoGDM)、1型糖尿病母体の児 (O-Type1)、健常対照母体の児 (O-BP)。

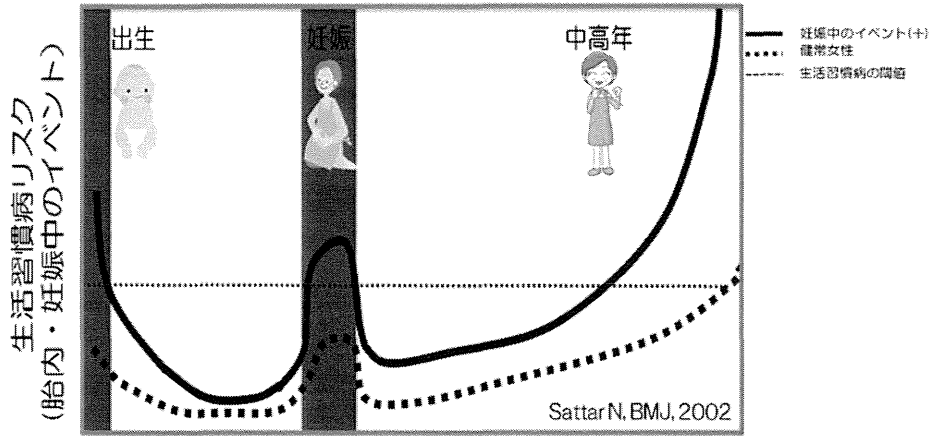
T2DM/prediabetesのパーセントはそれぞれ、21、12、11、4%

妊娠糖尿病の診療と産後のフォローアップに関する全国の医療機関での調査結果

- 妊娠糖尿病 (GDM) 診療に関して、全国の産婦人科医療施設 (総施設数 2722施設)、日本糖尿病専門医490名と周産期研修施設の内科担当医646名に質問票を郵送し、1140施設、157名、206名から回答を得た (回答率はそれぞれ42%、32%、32%)。
- 産直後のフォローアップに関しては、約30%の施設では産科医が携わっており、残りの施設では内科医のもとでの産後の糖負荷試験が行われていた。
- 内科医師が妊娠糖尿病を管理している場合には、65~70%の内科医師は、新基準での妊娠糖尿病例に対しほぼ1年以内に産後の糖負荷試験を実施していた。
- 産後の糖負荷試験結果が正常型であった場合の長期フォローアップに関しては、約60~70%の内科医師は確実なフォローアップを行っていない。

平成24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) 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

女性と生活習慣病

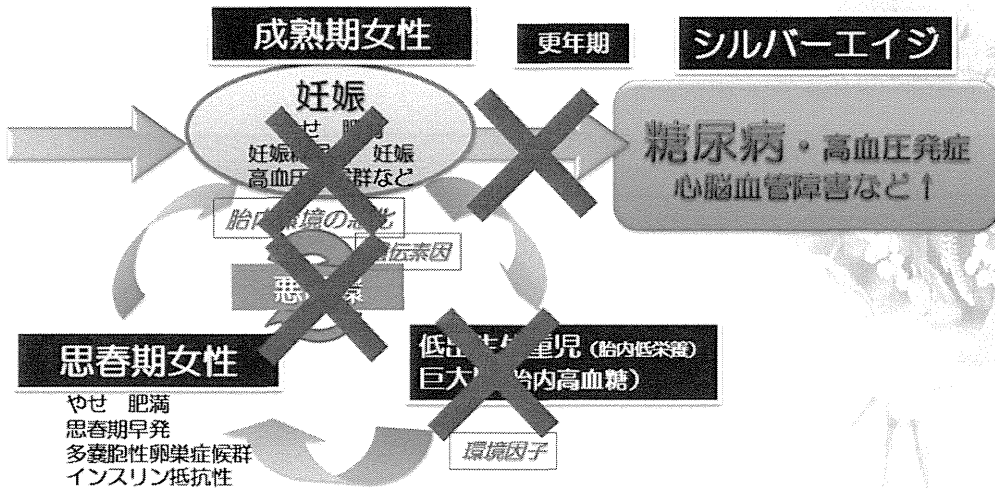


加齢 ➔

女性において“妊娠”は生涯の健康に対する負荷試験である
 良好な胎内環境が将来の子どもの健康と関連する

Sattar N, BMJ 325:157, 2002

成熟期女性の健康は次世代への生活習慣病 素因の連鎖を断ち切ることができる！



資料 2 - 1 妊娠糖尿病合併女性の産後フォローアップに関する研修カリキュラム案

【一般目標】

妊娠糖尿病合併した妊娠において、出産後の母児の健康を保つために、女性とその児の糖代謝異常等に関する長期的予後を理解し、出産後の妊娠糖尿病合併女性の長期フォローアップ方法を身につける。

妊娠糖尿病の出産後管理

1. 妊娠糖尿病の定義および診断
2. 妊娠糖尿病合併女性の出産後の糖代謝の評価方法
3. 妊娠糖尿病合併女性およびその児の産後の長期的な糖代謝異常等に関するリスク

到達目標

1. 妊娠糖尿病の定義および診断基準について詳細に説明できる。
2. 妊娠糖尿病の病態を理解し、自ら診断することができる。
3. 妊娠中に明らかとなった糖尿病、糖尿病合併妊娠の定義および診断について詳細に説明できる。
4. 分娩後の糖代謝の評価方法について説明できる。
5. 産後長期的な妊娠糖尿病既往の女性とその児の糖代謝異常等に関する長期的なリスクを説明できる。
6. 産後長期的な妊娠糖尿病既往女性のフォローアップ方法を説明できる。

資料 2 - 2 妊娠高血圧症候群合併女性の産後フォローアップに関する研修カリキュラム案

【一般目標】

妊娠高血圧症候群を合併した女性の出産後の合併症を防止し、母児の健康を保つために産後の血圧変化について理解し、出産後長期的な血圧管理の方法を身につける。

妊娠高血圧症候群の出産後管理

1. 産褥期や産後高血圧の病態
2. 治療法・血圧コントロール目標
3. 長期管理

到達目標

1. 産褥期の高血圧発症率について理解し、詳細に説明することができる。
2. 産褥期の高血圧の病態を理解し、自ら診断することができる。
3. 産褥期の高血圧の血圧コントロール目標について理解し、治療を行う能力を身につける。
4. 授乳中に使用可能な降圧薬を理解し、詳細に説明できる。
5. 産後長期的な血圧管理の重要性について理解し、実践する能力を身につける。

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)
分担研究報告書

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

研究分担者 安日一郎 国立病院機構長崎医療センター産婦人科部長

研究要旨

妊娠糖尿病診断時のインスリン初期反応低値（オッズ比 5.6）および妊娠中のインスリン治療（同 3.43）は、妊娠糖尿病既往女性の産褥早期の耐糖能異常に関連した独立関連リスク因子である。これらの因子を有する GDM 既往女性の産褥フォローアップはよりいっそう重要である。

研究協力者

釘島ゆかり（国立病院機構長崎医療センター産婦人科、レジデント）

A. 研究目的

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus [GDM]) 既往女性は、将来高率に糖尿病（主に 2 型糖尿病）を発症することが知られている。しかし、その発症に関連する妊娠中の母体のリスク因子については明確ではない。そこで、日本人 GDM 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することを目的とした。

B. 研究方法

妊娠中に 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 GDM 既往女性を対象とした後方視的観察研究を行った。妊娠中に診断された明らかな糖尿病症例は対象から除外した。産褥早期の耐糖能異常 (AGT) は、

WHO 診断基準で境界 (IGT) 型および糖尿病型のいずれかと定義した。AGT 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- β 、および妊娠中のインスリン治療）との関連を検討した。本研究は院内倫理委員会で承認された。

C. 研究結果

169 例の GDM 既往女性に産褥早期（産褥 6.9 ± 1.5 週）に OGTT を施行した結果、58 例 (34%) が AGT 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 OGTT 1 時間値 ($p < 0.005$)、HbA1c 値 ($p < 0.005$)、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 AGT と関連していた。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（母体年齢、

非妊時肥満度、および OGTT 各血糖値で補正)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 AGT の独立関連因子であった。II 低値 (0.04 未満) および妊娠中のインスリン治療の産褥 AGT 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。

D. 考察

GDM 既往女性が将来の糖尿病発症のハイリスク群であることはすでに確立したエビデンスであるが、肥満以外のリスク因子については十分な研究がない。特に日本人における研究は皆無である。本研究は、妊娠中の GDM 診断時の II および妊娠中のインスリン治療が、日本人における GDM 既往女性の産褥早期の耐糖能異常の独立関連予測因子であることを初めて明らかにした。

産褥早期 AGT は、将来の糖尿病発症予測の最も良い指標とされており (Kjos SL, et al. Diabetes 1995; 44: 586-591)、その産褥早期 AGT の妊娠中の予測因子を同定する意義は大きい。

2010 年に GDM 診断基準が改定され、新診断基準の導入によってわが国の GDM 頻度は増加している。GDM 既往女性は、将来の糖尿病発症のハイリスク群であり、近年の世界的な糖尿病パンデミックを背景として、GDM 既往女性の分娩後のフォローアップは益々重要な課題となっている。しかしながら、わが国においては、そのフォローアップ体制はきわめて不備である。本研究で明らかとなった産褥早期 AGT 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。

E. 結論

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る。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。

G. 研究発表

論文発表

1. 安日一郎. 糖尿病と DOHaD. 産科と婦人科 80(5): 595-598, 2013.
2. 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.
3. 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.
4. 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
5. 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.
6. 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.

7. 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.

学会発表

1. 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. 33rd Annual Meeting of Society of Maternal Fetal Medicine (SMFM), Feb 11-16, 2013, San Francisco, US.
2. 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. 33rd Annual Meeting of Society of Maternal Fetal Medicine

(SMFM), Feb 11-16, 2013, San Francisco, US.

3. Ichiro Yasuhi, Hiroshi Yamashita, Masashi Fukuda, Yukari Kugishima, Takeshi Watanabe, Yoshinori Mizutan, 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 7th International Diabetes In Pregnancy Symposium: Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome & Pregnancy. March 13-16, 2013, Florence, Italy.
4. 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
5. 釘島ゆかり、山下洋、菅幸恵、渡邊剛志、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
6. Yukari Kugishima, Ichiro Yasuhi, Hiroshi Yamashita, Akiko Kuzume, So Sugimi, Yasushi Umezaki, Sachie Suga, Masashi Fukuda, Nobuko Kusuda. Early postpartum abnormal glucose