

tolerance in women diagnosed as having gestational diabetes by using IADPSG criteria. 23rd Asian & Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology (AOCOG). Oct. 20-23rd, 2013, Bangkok, Thailand.

7. 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
8. 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

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
本年度はなし

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における授乳の産後糖代謝・膵臓 β 細胞機能への影響

研究分担者 荒田尚子 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長

研究要旨

妊娠糖尿病既往女性における産後短期間（1-3 ヶ月時点）での、授乳の産後糖代謝および膵 β 細胞機能への影響を明らかにするために、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。非完全母乳群に比較、完全母乳群で 1/HOMA-IR が有意に高く、DI が有意に高く、完全母乳群でインスリン感受性と膵 β 機能の改善が示された。産後糖代謝異常発症の頻度は、非完全母乳群 19.1%に対し、完全母乳群では 13.5% と低い割合はあったが有意差はなく、症例数を増やしての更なる検討が必要と考えられた。

研究協力者

川崎麻紀 (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 臨床研究員)

A. 研究目的

妊娠糖尿病既往女性における産後短期間（1-3 ヶ月時点）での、授乳の産後糖代謝および膵 β 細胞機能への影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

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 GTT を施行した 263 例(追跡率 59.5%)を

対象とした。また、リトドリン使用中の GTT 施行は除外した。

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))で以下の 4 点を比較した。

- 1) GTT の糖代謝指標を比較した。インスリン感受性指標としては、Matsuda index, 1/HOMA-I, インスリン分泌指標としては Insulinogenic index (II), Insulin secretion(the AUC for insulin/the AUC for glucose), 膵 β 細胞機能としては Disposition Index(DI)を検討した。
- 2) 完全母乳の有無で糖代謝異常(糖尿病型+境界型) の発症頻度を比較した。

3) 非完全母乳を基準とした完全母乳の糖代謝異常発症リスクを、以下の調節因子で調節し検討した。調節因子としては、年齢、妊娠前 BMI、△体重(kg)、初経産、妊娠糖尿病診断時の妊娠週数、妊娠中のインスリン使用の有無、糖尿病家族歴とした。

4) 妊娠前の BMI 別で糖代謝異常発症頻度を比較した。

統計的解析は 2 群間の比較は t 検定、頻度の比較は χ^2 乗検定を行い、リスク因子の検定は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。臨床情報収集や解析の際、研究結果の医学雑誌、学会などでの公表の際には、個人情報をも特定できないよう十分に配慮した。

C. 研究結果

産後 1-3 ヶ月時点での GTT を施行した 263 名の患者背景を示す (表 1)。平均年齢は、 36.6 ± 4.3 歳(完全母乳群 36.2 ± 4.2 歳、非完全母乳群(人工栄養+混合)で 37.1 ± 4.1 歳)、BMI は 22.4 ± 4.0 (完全母乳群 $22.0 \pm 4.4 \text{kg/m}^2$ 、非完全母乳群(人工栄養+混合) $22.4 \pm 3.3 \text{kg/m}^2$)であり、年齢、BMI ともに両群で有意差を認めなかった。初産婦の割合は完全母乳群で 44.1%、非完全母乳群で 68.4%と、完全母乳群で有意に少なかった($p=0.0001$)。糖尿病家族歴、妊娠中のインスリン使用、妊娠 20 週までの診断の割合は両群で有意差は認めなかった。

1) 完全母乳の有無での産後 1-3 ヶ月後の糖代謝指標 (表 2)

産後 1-3 ヶ月後の糖代謝指標を示す。完全母乳群で 1/HOMA-IR が有意に高く、DI が有意に高かった。

2) 完全母乳の有無での糖代謝異常(糖尿病型+境界型)発症頻度の比較 (表 3)。

産後 1-3 ヶ月後の糖代謝異常の頻度を示す。

糖代謝異常発生頻度は、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%)であり、非完全母乳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 $0.67(95\% \text{信頼区間 } 0.34-1.32)$ 、調整後オッズ比 $0.80(0.54-2.85)$ であった。

3) 非完全母乳を基準とした完全母乳の糖代謝異常発症リスク (表 4)。

糖代謝発症リスク因子は、妊娠 20 週までの診断、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なかった。

4) 妊娠前の BMI 別で糖代謝異常発症頻度の比較 (表 5)。

妊娠前の BMI 別で、糖代謝異常の頻度を示す。妊娠前の BMI によって、産後 1-3 ヶ月の糖代謝発症頻度に差は認めなかった。

D. 考察

妊娠糖尿病既往女性では、妊娠中耐糖能正常女性に比較して産後の膵 β 細胞機能が低下していることが北米から報告されている¹⁾。また、妊娠糖尿病既往女性の 2 型糖尿病発症相対危険度は妊娠中耐糖能

正常女性の 7.43 倍と高いことがメタアナリシスで示された²⁾。近年、妊娠糖尿病既往女性において、産後 3 ヶ月の短期において、女性自身が授乳することにより膵β細胞機能、インスリン感受性を改善させるという報告³⁾、授乳により産後糖尿病の発症リスクを減少させる報告が欧州から報告された。具体的には、産後 6-9 週の糖代謝異常発症が完全母乳群で 27.9%であったのに対して、人工栄養で 45.2%と糖代謝異常発症相対リスク 0.61⁴⁾、さらに、産後 4 年の産後糖尿病発症が授乳期間 10 ヶ月未満では 42.6%であったのに対し、授乳期間 10 カ月以上では 21.0%と産後糖尿病発症相対リスク 0.49⁵⁾ あった。

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 DI 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β細胞機能を改善させていた。産後糖代謝異常発症の頻度は、非完全母乳群 19.1%に対し、完全母乳群では 13.5% と低い割合ではあったが有意差はなく、症例数を増やしての更なる検討が必要と考えられた。また、体格別の頻度は、妊娠前 BMI 正常女性では、完全母乳群と非完全母乳群で糖代謝異常発症率はそれぞれ 14.3%と 14.7% とほぼ同率であったが、やせ群 (BMI<18.5) ではそれぞれ 5.0%と 19.0%、肥満群 (BMI>25) ではそれぞれ 19.1%と 33.3%であり、有意差はみられなかったが、妊娠前 BMI でやせまたは肥満の女性においてより授乳の

妊娠糖尿病既往女性の産後耐糖能異常発症予防効果の認められる可能性が考えられ、この点においてもさら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必要である。

E. 結論

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。

F. 参考文献

- 1) Retnakaran R. Diabetes Care, 2010, 33(8);1798-1804
- 2) Bellamy L. Lancet 373;1773-1779, 2009
- 3) Ruth M. Metabolism 50(6);715-719, 2001
- 4) Anette-G. Diabetes. 61;3167-71, 2012
- 5) Sarah Nhouinarf C. European Journal of Endocrinology, 2013 168:515-523

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Seung Chik Jwa, Takeo Fujiwara, Akira Hata, Naoko Arata, Haruhiko Sago, Yukihiko Ohya: BMI mediates the association between low educational level and higher blood pressure during pregnancy in

- Japan. BMC Public Health. 2013;13:389
- 2) 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
 - 3) 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
 - 4) 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
2. 学会発表
- 1) 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 7th International Diabetes in Pregnancy (DIP) Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome, and Pregnancy. Florence, 2013. 3. 15 (3/13-16)
 - 2) Asako Mito, Naoko Arata, Dongmei Qiu, Naoko Sakamoto, Yukihiro Oya, Ryu Matsuoka, Akihiko Sekizawa, Atsuhiko Ichihara, Atsuko Murashima ; Blood Pressure at 20weeks Gestation is Predictive of Hypertensive Disease in Pregnancy and is independently Associated with 5-year Hypertensive Morbidity Post delivery. High Blood Pressure Research 2014 Scientific sessions. San Fancisco, 2013. 9. 12
 - 3) 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 8th World Congress on Developmental Origins of Health and Disease, Singapore 2013. 11. 17-20
 - 4) 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
 - 5) 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

- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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. 横浜. 2013. 7. 15
- 9) 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. 横浜. 2013. 7. 15
- 10) 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. 横浜. 2013. 7. 16
- 11) 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
- 12) 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の予測する. 第34回日本高血圧学会総会. 大阪. 2013. 10. 25
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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

1 6) 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

1 7) 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, 佐中眞由実, 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 大臈, 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

1 8) 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

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
本年度はなし

表 1

産後1-3ヶ月後 患者背景

	完全母乳 (n=111)	非完全母乳 (人工栄養+混合) (n=152)	P value
年齢(歳)	36.2±4.2	37.1±4.1	0.1154
BMI(kg/m ²)	22.0±4.4	22.4±3.3	0.2592
初産(%)	44.1	68.4	0.0001*
糖尿病家族歴(%)	50.5	56.6	0.501
妊娠中インスリン使用(%)	22.5	32.9	0.073
妊娠20週までの診断(%)	20.7	19.7	0.877
妊娠中OGTT施行日(日)	175.2±42.3	175.4±38.8	0.9565
血糖0分(mg/dl)	85.0±7.6	85.4±8.2	0.3089
血糖30分(mg/dl)	155.5±19.4	156.3±21.9	0.3899
血糖60分(mg/dl)	179.6±23.2	181.7±26.9	0.2565
血糖120分(mg/dl)	158.2±26.1	162.0±23.4	0.2298
インスリン0分(IU/ml)	8.5±4.8	9.2±5.8	0.3089
インスリン30分(IU/ml)	59.6±30.4	61.9±42.8	0.3159
インスリン60分(IU/ml)	85.2±46.6	88.2±62.3	0.3423
インスリン120分(IU/ml)	92.5±48.8	107.7±77.0	0.0798
1/HOMA-IR	0.78±0.55	2.00±1.4	0.282
II	0.74±0.40	0.70±0.44	0.5427
AUC (Insulin/Glu)	0.44±0.22	0.48±0.32	0.3254
Matsuda index	5.5±8.9	4.4±2.3	0.1523
DI AUC * Matsuda index	1.7±0.48	1.7±0.50	0.7609

表 2

産後1-3ヶ月後膵β細胞機能

	完全母乳 (n=111)	非完全母乳 (人工栄養+混合) (n=152)	P value
BM(kg/m ²)	22.1±3.3	22.1±3.5	0.9256
妊娠前からの体重(kg)	-0.30±7.8	-0.87±6.6	0.5248
甲状腺炎(%)	9.6	7.7	0.635
産後1-3ヶ月OGTT施行日	62.5±31.0	59.0±20.9	0.2694
血糖0分(mg/dl)	87.1±6.5	91.2±9.0	0.0001*
血糖30分(mg/dl)	141.6±27.0	148.9±31.3	0.052
血糖60分(mg/dl)	140.0±34.0	143.2±40.0	0.4821
血糖120分(mg/dl)	113.2±25.6	119.6±27.6	0.0582
インスリン0分(IU/ml)	4.20±2.30	5.33±3.60	0.0042*
インスリン30分(IU/ml)	38.1±20.9	43.5±31.3	0.1233
インスリン60分(IU/ml)	42.5±25.1	47.1±30.0	0.1844
インスリン120分(IU/ml)	30.8±24.0	38.3±27.0	0.0214*
HOMAR	0.91±0.52	1.22±0.91	0.0016*
insulinogenic index(II)	0.74±0.62	0.87±1.4	0.3798
AUS(Insulin/Glu)	0.25±0.13	0.28±0.14	0.201
Matsuda index 3点	11.2±5.3	9.8±6.6	0.0707
DI(3点) AUC * Matsuda index 3点	2.4±0.80	2.1±0.76	0.0124*
DI(3点) IGI * Matsuda index 3点	8.33±7.34	9.48±38.9	0.7644

表 3

産後1-3ヶ月後 糖代謝異常の頻度

授乳	糖代謝異常 (IGT+DM)		発症率 (%)	Crude		Adjusted †	
	No (n=219)	Yes (n=44)		OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
非完全母乳	123	29	19.1	1.00		1.00	
完全母乳	96	15	13.5	0.67 (0.34-1.32)	0.237	0.80 (0.54-2.85)	0.697

†:年齢,妊娠前BMI,△体重(kg),経産,妊娠糖尿病診断時の妊娠週数,妊娠中のインスリン使用の有無,糖尿病家族歴で調整

表 4

産後1-3ヶ月後 糖代謝発症リスク因子

	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR † (95%CI)
授乳		
非完全母乳	1	1
完全母乳	0.67 (0.34-1.32)	0.800 (0.54-2.85)
年齢	1.04 (0.96-1.13)	0.333 (0.95-1.15)
妊娠前BMI	1.06 (0.99-1.13)	1.06 (0.948-1.19)
△体重	0.98 (0.94-1.03)	1.02 (0.942-1.10)
初経産	1	1
初産	1.58 (0.83-3.02)	1.17 (0.52-2.64)
経産		
診断週数		
20週未満	1	1
20週以降	0.40 (0.197-0.824)	0.43 (0.058-3.2)
インスリン使用		
なし	1	1
あり	2.5 (1.28-4.87)	3.08 (1.39-6.52)
糖尿病家族歴		
なし	1	1
あり	1.04 (0.46-2.37)	1.04 (0.47-2.31)

†:年齢,妊娠前BMI,△体重(kg),経産,妊娠糖尿病診断時の妊娠週数,妊娠中のインスリン使用の有無,糖尿病家族歴で調整

産後糖代謝異常の発症リスク因子は、妊娠20週までの診断、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なかった。

表5

産後1-3ヶ月後 糖代謝異常の頻度 - 妊娠前BMI別

妊娠前BMI	授乳	境界型糖尿病発症		発症率(%)
		なし (NGT)	あり (IGT+DM)	
BMI<18.5	完全母乳	19	1	5.0
	非完全母乳	17	4	19.0
18.5≦BMI<25	完全母乳	60	10	14.3
	非完全母乳	86	15	14.7
BMI≧25	完全母乳	17	4	19.1
	非完全母乳	20	10	33.3

妊娠前BMIによって、産後1-3ヶ月後の糖代謝異常発症頻度に差は認めなかった。

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

分担研究課題

出産イベントと長期的健康に関する母子健康手帳研究

研究分担者 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

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 22 年 12 月から平成 25 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(BOSHI コホート)に参加した方とその母親(児の祖母)に関する母子健康手帳情報と質問票調査情報を解析した。その結果、PIH と脳卒中の既往・現病と関連が見られ、OR=3.4(95%CI; 1.2-9.6, P=0.02)であった。また、収縮期血圧が高いことは、高血圧の OR を 2.8 (95%CI; 1.5-5.0, p=0.001)に上げていた。同様に、拡張期血圧が高いことは、高血圧の OR を 2.1 (95%CI; 1.2-3.7, p=0.007)に上げていた。さらに、尿糖に関しては糖尿病と関連が見られ、陰性を基準とした場合、陽性(≥++)の OR が 4.8 (95%CI; 1.2-18.7, p=0.025)と高いことが明らかとなった。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したい。

研究協力者

荒田尚子(国立成育医療研究センター 周産期・母性医療センター 母性内科)
羊利敏(国立成育医療研究センター 小児がん疫学・臨床疫学センター)

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、国立成育医療研究センターで妊娠・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、尿蛋白、尿糖、分娩週数、出生時体重、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。

B. 研究方法

1. 対象

平成 22 年 12 月から平成 25 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 (BOSHI コホート) に参加した方とその母親を対象とする。

2. 資料

祖母が研究参加者を妊娠していた際の母子健康手帳情報と質問票で収集した情報を用いた。母子健康手帳情報は BOSHI コホート研究において収集されているので、それを利用した。質問票は参加者から、参加者の母親に渡され、回答後に返送された。BOSHI コホート参加者 2,293 名のうち、母子健康手帳研究参加者 1,034 名に質問票を配布し、480 名から郵送にて回答を得た (回収率は 46.4%)。

3. 方法

既往・現病と妊娠中の健康状態との関連はロジスティック回帰分析を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。解析には SPSS ver. 21 を使用した。

C. 研究結果

1. 記述統計

回答者の平均年齢は 63.6 ± 5.0 歳であった。母子健康手帳から得られた妊婦期の健康状態を表 1 にまとめた。

表 1 妊婦期の健康状態

	Mean/ %	SD
妊娠時年齢 (yr)	27.5	3.1
在胎週数 (w)	40.0	2.7

早産 (%)	2.1	
児の出生体重 (g)	3183.8	414.4
2500g未満	2.9%	
2500~3999g	93.1%	
4000g以上	3.1%	
SBP (mmHg)	114.2	9.3
DBP (mmHg)	64.4	8.3
PIH (n=452)	21.2%	
尿蛋白 (n=473)		
陰性	50.7%	
陽性 (+/-)	33.4%	
陽性 (+)	14.4%	
陽性 ($\geq ++$)	1.5%	
尿糖 (n=397)		
陰性	76.6%	
陽性 (+/-)	14.1%	
陽性 (+)	5.3%	
陽性 ($\geq ++$)	4%	

表 2 祖母の既往・現病

	%	N
糖尿病	5.2	477
高血圧	28.9	477
高脂血症	29.7	462
心疾患	5.3	475
脳卒中	3.2	472
腎臓病	2.1	471
がん	9.1	461
慢性疾患*	51.8	454

*慢性疾患とは、糖尿病/高血圧/高脂血症/心疾患/脳血管関連/腎臓病のいずれか (以下、同様)

2. 早産およびPIHと現在の既往・現病

早産およびPIH(妊娠高血圧症候群)の有無と既往・現病の関連を調べた(表3、表4)。早産に関しては、有意な関連は見られなかった。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)であった。

表3 早産と既往・現病

既往・現病	早産	OR	95%CI		P
			下限	上限	
糖尿病*	なし	NA			
	あり	NA			
高血圧*	なし	NA			
	あり	NA			
高脂血症	なし	1			
	あり	1.026	0.261	4.028	0.97
心疾患	なし	1			
	あり	2.023	0.246	16.63	0.51
脳卒中	なし	1			
	あり	3.524	0.417	29.75	0.25
腎臓病*	なし	NA			
	あり	NA			
がん	なし	1			
	あり	1.1	0.136	8.91	0.93

*早産のケースが0件もため計算不可

慢性疾患					
	なし	1			
	あり	0.391	0.1	1.53	0.18

表4 PIHと既往・現病

既往・現病	早産	OR	95%CI		P
			下限	上限	
糖尿病	なし	1			
	あり	1.244	0.48	3.227	0.65
高血圧	なし	1			
	あり	1.61	0.998	2.598	0.05
高脂血症	なし	1			
	あり	1.155	0.702	1.9	0.57
心疾患	なし	1			
	あり	0.762	0.253	2.295	0.63
脳卒中	なし	1			
	あり	3.401	1.201	9.631	0.02
腎臓病	なし	1			
	あり	0.402	0.05	3.212	0.39
がん	なし	1			
	あり	0.941	0.417	2.123	0.88
慢性疾患	なし	1			
	あり	1.525	0.96	2.423	0.07

3. 血圧と現在の既往・現病

収縮期血圧と拡張期血圧によって対象者を4群化した。各血圧と既往・現病のロジスティック回帰分析の結果を表5、表6に示す。収縮期血圧と関連が見られたものは、高血圧と脳卒中であった。高血圧は、高レベル群においてOR=2.8 (95%CI; 1.5-5.0, p=0.001)、 $P_{Trend} < 0.001$ であった。脳卒中については、低レベル群に脳卒中ケースが0件であったため、Q1とQ2群を合併した。OR=3.6

(95%CI; 1.0-12.6, p=0.05)、 $P_{Trend} = 0.049$ であった。

拡張期血圧と関連が見られたものは、高血圧と慢性疾患であった。高血圧は、高レベル群においてOR=2.1 (95%CI; 1.2-3.7, p=0.007)、 $P_{Trend} = 0.005$ であった。慢性疾患については高レベル群において、OR=1.7 (95%CI; 1.0-2.9, p=0.043)が見られたが、トレンドは有意ではなかった。

表5 収縮期血圧レベルと既往・現病

既往・現病	血圧群 (mmHG)	OR	95%CI		P
			下限	上限	
糖尿病	Q1 81.0-108.3	1			
	Q2 108.4-114.4	0.991	0.279	3.518	0.989
	Q3 114.5-119.2	1.222	0.362	4.119	0.747
	Q4 119.3-158.0	1.849	0.601	5.692	0.284
高血圧 ^{s1}	Q1 81.0-108.3	1			
	Q2 108.4-114.4	1.568	0.854	2.879	0.147
	Q3 114.5-119.2	1.587	0.864	2.914	0.137
	Q4 119.3-158.0	2.763	1.54	4.959	0.001
高脂血症	Q1 81.0-108.3	1			
	Q2 108.4-114.4	0.9	0.519	1.561	0.708
	Q3 114.5-119.2	0.75	0.427	1.317	0.316
	Q4 119.3-158.0	0.569	0.319	1.016	0.057
心疾患	Q1 81.0-108.3	1			
	Q2 108.4-114.4	1.189	0.353	4.01	0.78
	Q3 114.5-119.2	1.189	0.353	4.01	0.78
	Q4 119.3-158.0	1.6	0.508	5.043	0.422

脳卒中 ^{*2}					
	Q1and Q2	1			
	Q3 114.5-119.2	2.027	0.498	8.252	0.324
	Q4 119.3-158.0	3.61	1.035	12.591	0.044
腎臓病					
	Q1 81.0-108.3	1			
	Q2 108.4-114.4	1.983	0.177	22.171	0.578
	Q3 114.5-119.2	5.089	0.585	44.254	0.14
	Q4 119.3-158.0	1.966	0.176	21.979	0.583
がん					
	Q1 81.0-108.3	1			
	Q2 108.4-114.4	1.912	0.733	4.985	0.185
	Q3 114.5-119.2	1.95	0.748	5.087	0.172
	Q4 119.3-158.0	0.955	0.324	2.814	0.933
慢性疾患					
	Q1 81.0-108.3	1			
	Q2 108.4-114.4	1.261	0.743	2.14	0.39
	Q3 114.5-119.2	1.077	0.634	1.827	0.785
	Q4 119.3-158.0	1.173	0.693	1.985	0.552

\$1 $P_{Trend} = 0.001$

\$2 $P_{Trend} = 0.049$

表6 拡張期血圧レベルと既往・現病

既往・現病	血圧群 (mmHG)	OR	95%CI		P
			下限	上限	
糖尿病					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	0.919	0.273	3.098	0.892
	Q3 64.1-68.9	0.69	0.19	2.51	0.573
	Q4 69.0-137.6	1.804	0.635	5.131	0.268
高血圧 [*]					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	1.041	0.571	1.897	0.897
	Q3 64.1-68.9	1.326	0.745	2.358	0.337
	Q4 69.0-137.6	2.138	1.228	3.725	0.007

高脂血症					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	1.186	0.676	2.08	0.553
	Q3 64.1-68.9	0.978	0.555	1.723	0.939
	Q4 69.0-137.6	0.835	0.473	1.476	0.535
心疾患					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	3.553	0.937	13.472	0.062
	Q3 64.1-68.9	2.636	0.665	10.446	0.168
	Q4 69.0-137.6	2.159	0.528	8.838	0.284
脳卒中					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	5.708	0.656	49.63	0.114
	Q3 64.1-68.9	4.283	0.472	38.898	0.196
	Q4 69.0-137.6	5.354	0.616	46.531	0.128
腎臓病					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	1.111	0.22	5.622	0.899
	Q3 64.1-68.9	0			0.996
	Q4 69.0-137.6	1.404	0.307	6.409	0.662
がん					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	1.02	0.444	2.345	0.962
	Q3 64.1-68.9	0.533	0.205	1.39	0.198
	Q4 69.0-137.6	0.582	0.232	1.461	0.249
慢性疾患					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	1.352	0.8	2.284	0.26
	Q3 64.1-68.9	1.104	0.653	1.866	0.713
	Q4 69.0-137.6	1.709	1.017	2.871	0.043

\$ P_{Trend} = 0.005

表7 尿蛋白と既往・現病

既往・現病	尿蛋白	OR	95%CI		P
			下限	上限	
糖尿病					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.287	0.542	3.055	0.567
	陽性 (+)	0.573	0.125	2.626	0.474
	陽性 (≥++)	3.153	0.351	28.317	0.305
高血圧					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	0.968	0.617	1.519	0.889
	陽性 (+)	1.493	0.846	2.634	0.167
	陽性 (≥++)	1.027	0.194	5.422	0.975
高脂血症					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.271	0.815	1.983	0.29
	陽性 (+)	1.027	0.561	1.879	0.932
	陽性 (≥++)	1.037	0.196	5.484	0.965
心疾患					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.133	0.466	2.754	0.784
	陽性 (+)	0.879	0.241	3.21	0.845
	陽性 (≥++)	3.125	0.348	28.068	0.309
脳卒中					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	0.588	0.181	1.91	0.377
	陽性 (+)	0.341	0.043	2.712	0.309
	陽性 (≥++)	0	0	.	0.999
腎臓病					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	2.544	0.599	10.8	0.206
	陽性 (+)	1.19	0.122	11.63	0.881
	陽性 (≥++)	12.889	1.165	142.632	0.037

がん					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	0.736	0.356	1.52	0.407
	陽性 (+)	0.268	0.062	1.166	0.079
	陽性 (≥++)	3.433	0.631	18.671	0.153
慢性疾患					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.041	0.689	1.572	0.85
	陽性 (+)	1.357	0.78	2.362	0.28
	陽性 (≥++)	2.5	0.475	13.156	0.279

表8 尿糖と既往・現病

既往・現病	尿糖	OR	95%CI		P
			下限	上限	
糖尿病 ^s					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.588	0.503	5.014	0.431
	陽性 (+)	2.294	0.484	10.874	0.296
	陽性 (≥++)	4.764	1.216	18.656	0.025
高血圧					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.752	0.968	3.17	0.064
	陽性 (+)	2.437	0.956	6.209	0.062
	陽性 (≥++)	0.387	0.086	1.739	0.215
高脂血症					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.421	0.767	2.631	0.264
	陽性 (+)	2.288	0.898	5.832	0.083
	陽性 (≥++)	2.542	0.924	6.996	0.071
心疾患					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	0.895	0.195	4.112	0.887
	陽性 (+)	1.272	0.157	10.305	0.822
	陽性 (≥++)	0	0	.	0.999

脳卒中					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.436	0.296	6.957	0.653
	陽性 (+)	2.154	0.439	10.561	0.344
	陽性 (≥++)				
腎臓病					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	2.506	0.55	11.408	0.235
	陽性 (+)				
	陽性 (≥++)	1			
がん		1.117	0.407	3.06	0.83
	陰性	1.005	0.287	3.516	0.994
	陽性 (+/-)				
	陽性 (+)				
	陽性 (≥++)	1			
慢性疾患		1.593	0.874	2.903	0.128
	陰性	2.806	0.975	8.073	0.056
	陽性 (+/-)	1.799	0.637	5.079	0.268
	陽性 (+)				
	陽性 (≥++)	1			

\$ P_{Trend} = 0.019

4. 出生体重と既往・現病

出生体重の 3 カテゴリーと既往・現病の関連を調べたところ、腎臓病のみ有意な関連が見られた。腎臓病ケースが少数であったため、2500g 未満と以上の 2 カテゴリーで検討を行った。2500g 未満を基準とした場合、2500g 以上において OR=0.11 (95%CI; 0.02-0.6, p=0.008)が得られた。

5. 尿蛋白および尿糖と既往・現病

尿蛋白に関しては腎臓病と関連が見られ、陰性を基準とした場合、陽性(≥++)の OR

12.9 (95%CI; 1.2-142.6, p=0.04)が見られたが、トレンドは有意ではなかった(表7)。

尿糖に関しては糖尿病と関連が見られ、陰性を基準とした場合、陽性(≥++)の OR 4.8 (95%CI; 1.2-18.7, p=0.025)、P_{Trend} = 0.019であった(表8)。

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、母子健康手帳情報

を利用した。

平成 18 年国民健康・栄養調査¹⁾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、本調査の対象は、糖尿病 5.2%、高血圧 28.9%となっており、約半分と低く、高脂血症に関しては 29.7%とやや高率であることが分かる。

母子健康手帳に記載された情報のうち、早産に関しては、早産数が非常に少数であったため解析できない既往・現病があった。また、有意な関連が見られるものはなかった。PIH に関しては、脳卒中が 3.4 倍発生していることが明らかとなった。PIH と高血圧については、OR 1.6 (95%CI; 1.0-2.6, p=0.051)であり、統計学的に有意な結果は見られなかった。

収縮期血圧、拡張期血圧ともに高血圧と関連が見られたことは、非常に理解しやすい結果である。同様に、尿蛋白と腎臓病、尿糖と糖尿病の関連も非常に受け入れやすい。尿糖と糖尿病に関してはトレンドも有意であり、今後の妊娠管理のポイントとなる可能性が高い。一方、尿蛋白と腎臓病に関しては有意な関連が得られてはいるものの、95%信頼区間の大きさからサンプルサイズを大きくしての再検討が必要と考えられる。

本研究で対象としている既往・現病は生活習慣病と呼ばれる疾患群で、生活習慣が発

生に大きく影響している。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。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したい。

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。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したい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表