

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- $\beta$ 、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  $6.9 \pm 1.5$  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 D0HaD. 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. 33<sup>rd</sup> 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. 33<sup>rd</sup> 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

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