

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 二乗検定を行い、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%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, Yukihiro 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 Francisco, 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

16) 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

17) 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

18) 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, Δ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, 糖尿病家族歴で調節

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)
Δ体重	0.98 (0.94-1.03)	1.02 (0.942-1.10)
初経産		
初産	1	1
経産	1.58 (0.83-3.02)	1.17 (0.52-2.64)
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, Δ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, 糖尿病家族歴で調節

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。