

平成 26 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確立のために、最終年度である平成 26 年度は、妊娠糖尿病 (GDM) 既往女性とその児の産褥および産後 1 年半、産後 5 年以内、産後 3~15 年 (平均 6.5 年) の妊娠糖尿病既往女性の母体糖代謝予後とそのリスク因子を、多施設のプールデータや呼び出し検診、母子手帳記載データなどを用い明らかにした。また、日本人 GDM 発症と 2 型糖尿病関連遺伝子との関連も明らかにした。

GDM 既往女性の糖代謝予後に関し、4 施設 1041 名の産後 5 年までの連続データを解析した。GDM 女性は、分娩後 5 年時に旧基準では 30%、新基準では 20%が、非 GDM 女性では、旧基準で 6%、新基準では 1%のみ糖尿病に進展し、新たに新基準で診断された GDM も分娩後 5 年で 8%が糖尿病へ進展しており、新基準の GDM 診断は、5 年後の糖尿病進展ハイリスク女性の選別に適していることが示された。GDM (新基準) 既往女性において、妊娠前 BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 、妊娠中のインスリン注射使用量 20U/日、GDM 診断時の 75g 糖負荷試験 (OGTT) の 60 分血糖値 $180\text{mg}/\text{dl}$ 、120 分血糖値 $153\text{mg}/\text{dl}$ 、GDM 診断時の HbA1c (NGSP) 5.6%、分娩時年齢 35 歳未満の場合に糖尿病進展の独立した有意なリスクであり、糖尿病に進展しやすいリスクレベル別に管理徹底することで、効率のよいフォローアップが可能にあると考えられた。

3 施設において、産後 3 年から 15 年経過した妊娠中耐糖能正常群 60 例、GDM 群 202 例に呼び出し検診を行った。糖代謝異常発症率は、妊娠中耐糖能正常群で 8.0%、GDM 群 47.0% ($p<0.001$) であり、糖尿病発症率は、妊娠中耐糖能正常群で 0%、GDM 群 29.0% ($p<0.001$) と、いずれの発症も妊娠中耐糖能正常群に比較して GDM 群において有意に高値であった。調整後の糖代謝異常発症のハザードリスクは、GDM 既往が 6.3、検診時 BMI (per $1\text{kg}/\text{m}^2$) が 1.2 と有意なリスクであった。フォローアップ中断群 (前回の 75g 糖負荷試験から呼び出し検診まで 1000 日以上の間隔がある) は全体の 78.7% と高率であり、非中断群に比較して中断群において有意に糖尿病・耐糖能異常発症率が高値であり、3 年以上のフォローアップ中断は耐糖能悪化のリスクになることが明らかになった。

単施設 (長崎) において、GDM 既往日本人女性の産褥早期の耐糖能異常の実態とその妊娠中の関連リスク因子、および分娩後平均 1.5 年の産褥中期予後とその妊娠中のリスク因子との関連について検討した。分娩後初回 (産褥 6~8 週) に OGTT を施行した 169 例の検討で 34.3% が境界型以上の耐

糖能異常 (AGT) を示し、この産褥早期の AGT の独立関連因子は insulinogenic index (II) および妊娠中のインスリン治療であった。産褥平均 68 週のフォローアップを行った 307 例の検討では、10 % の糖尿病 (型) と 38% の境界型耐糖能異常を認め、糖尿病 (型) 発症の独立関連因子は、GDM 診断時の OGTT 2 時間血糖値 (183 mg/dl) および HbA1c 値 (5.6%) であった。

胎生期の母体代謝環境が児の小児期における代謝にどのような影響を及ぼすのかを明らかにすることを目的とし、母体の糖代謝と児の 5 歳、9 歳における代謝指標との関連を検討した。GDM の母から生まれた児は、5 歳の時点で肥満度に有意差はないものの腹囲が有意に大きく、9 歳では肥満度も腹囲も GDM+群で大きい傾向にあった。HbA1c が 5 歳では有意差はなかったものの 9 歳時に GDM+群で有意に高値であり、小児期から前思春期にかけて糖代謝異常の形質が形成される可能性が考えられた。

女性自身の出生時の母の妊娠中の状態と女性が妊娠した際の肥満や妊娠高血圧症候群 (PIH) 発症との関連を明らかにするため、2010 年から 2013 年にかけて国立成育医療研究センターで妊娠分娩管理した妊婦の自身出生時の母子健康手帳情報を解析した。その結果、PIH の発症は、世代間 (母娘) で継承されていることが日本人においても明らかとなったが、娘の妊娠時年齢・妊娠前 BMI・初経産で調整すると、娘の PIH 発症に対しては妊娠前 BMI のみが、独立して関連している傾向を認めた。また、女性の妊娠前肥満のリスク因子は、母 (祖母) が妊娠期に尿糖陽性であること、母 (祖母) の妊娠前 BMI が大きいことであることが明らかとなった (オッズ比はそれぞれ、約 5 と 1.5)。

日本人 GDM 女性において 2 型糖尿病関連遺伝子 (73 遺伝子 : SNP 125 箇所) の遺伝子型を解析したところ、10 遺伝子 (SNP 12 箇所) において GDM および正常耐糖能間でアレル頻度に有意差を認めた (オッズ比 : 1.41-2.15)。また、10 遺伝子中 5 遺伝子はこれまで未報告の GDM 関連遺伝子であり、SNP 解析が日本人女性における GDM 発症の病態解明につながる可能性が示唆された。

【分担研究者氏名】

和栗 雅子 (大阪府立母子保健総合医療センター 母性内科 部長)

安日 一郎 (国立病院機構長崎医療センター 産婦人科 部長)

堀川 玲子 (国立成育医療研究センター 生体防御系内科部 内分泌代謝科 医長)

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)

宮越 敬 (慶應義塾大学医学部産婦人科 専任講師)

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^{1) 2)}、その GDM 既往女性は将来の糖尿病発症予備軍であり^{3) 4)}、その危険率は国際

的なメタアナリシスによると非 GDM 病女性の約 7 倍と報告されている³⁾。国内からは、旧基準で GDM 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⁴⁾、新基準での GDM 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⁵⁾。これらは、単一施設の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 GDM 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 (GDM 既往など) 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⁶⁾、GDM 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⁷⁾。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。

最終年度は、2010 年の GDM の定義・診断基準の改訂以前より旧基準での 1 ポイント異常や非 GDM ではあるが糖尿病家族歴や肥満などの糖尿病ハイリスクと考えられている症例を GDM 診

断例と同様に産後定期的にフォローアップを行っている 4 施設(大阪府和泉市、東京都品川区、東京都世田谷区、長崎市)における糖代謝異常ハイリスク妊婦を新旧の定義・診断基準であらためて診断し直し、診断基準の相違による分娩後の 5 年の糖尿病進展率の相違、および新基準での GDM 既往女性における糖尿病進展に関連する妊娠中に明らかとなるリスク因子について検討した。東京、大阪の 3 施設において、産後 3 年から 15 年経過した新診断基準における GDM に該当した女性とその児を対象として、郵便で検診の呼びかけを行い、承諾の得られたものを対象に検診を実施し、産後 3 年から 15 年の糖尿病発症または耐糖能異常発症頻度を出生コホート検診の対照女性の検診結果と比較し、GDM 既往女性においては耐糖能異常発症のリスク因子を明らかにした。児においても同様に体格や採血などの代謝指標を比較した。長崎市の単施設において、新基準での GDM 既往女性の妊娠中の糖代謝指標と産褥早期および産後約 1 年での糖代謝異常発症リスクを検討した。

東京都世田谷区の単施設において妊娠・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収集し、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した。疾患の発症には遺伝要因と環境要因が関わっていることから、糖尿病関連遺伝因子の SNP 解析を日本人妊娠糖尿病および正常耐糖能 (NGT) 女性において行い、日本人女性における GDM の遺伝要因を検討した。

B. 研究方法

1. 新基準によって診断された GDM 既往女性の糖

代謝予後に関する研究

～4施設における産後5年までの連続データの解析結果～（分担：和栗雅子）

1995年から2014年2月までの間に4施設（成育医療研究センター、大阪府立母子保健総合医療センター、長崎医療センター、昭和大学病院）で分娩したGDM症例およびGDMと診断されなかったが旧基準での1ポイントの異常や糖尿病家族歴や肥満、妊娠中の高血糖など、糖尿病発症高リスクと考えられ産後にOGTTによるフォローアップを行われた1041症例を対象とし、分娩後追跡時の最終診断時のデータを用い、旧基準と新診断基準でのGDMの有無での産後5年の糖尿病進展率の相違を後方視的に検討した。また、新診断基準でGDMと診断された症例における糖尿病進展に関与する妊娠中のリスク因子を検討した。分娩後追跡時のOGTTでの糖代謝異常の定義・診断基準は日本糖尿病学会の委員会報告⁸⁾に従い、糖尿病型、境界型、正常型に分けた。分娩時・追跡時年齢、妊娠前体重・BMI、妊娠中インスリン注射（20U/日）使用の有無、妊娠中の診断時期（初期・中期）、妊娠中75gOGTT（血糖0・60・120分値）、糖尿病家族歴（第1親等＋同胞）の有無、妊娠中GDM診断時のHbA1c(NGSP)などについて比較し、将来糖尿病になりやすいリスク因子について検討した。

2．GDM既往女性における3年から15年後の耐糖能異常のリスク因子に関する研究

（分担：荒田尚子）

GDM群は、成育医療研究センター（東京都世田谷区）、大阪府立母子保健総合医療センター（大阪府和泉市）、昭和大学病院（東京都品川区）の3施設において、妊娠中にGDMのスクリーニングを施行され、新基準でGDMと診断された女

性のうち、産後3から15年経過した女性に対して、封書にて検診（身体測定、血圧測定、糖負荷試験や空腹時血糖等の血液検査や尿検査）の案内を行い、検診参加承諾の得られた症例を対象とした。また、妊娠中糖代謝正常群は、成育医療研究センターで既に実施されている出生コホート研究などの研究参加者へ研究参加協力の案内文を配布してノミネートした（産後5年～10年）。検診時に、身長、体重、腹囲計測、血圧測定、HbA1cを測定し、既に糖尿病と診断されていないことや糖尿病の症状がないことを確認した後OGTTを行った。既に糖尿病と診断され、管理されている場合には、その診断時期、診断根拠、診断時の体重、現在の治療状況、糖尿病合併症の有無について問診にて調査し、75g糖負荷試験は行わず糖尿病を診断した。妊娠中糖代謝正常群とGDM群において、糖尿病発症、または糖尿病・耐糖能異常発症の頻度を比較した。これらの発症のリスク要因となる交絡因子を最終的に調整した。

3．GDM既往女性の産褥耐糖能異常のリスク因子に関する研究（分担：安日一郎）

長崎医療センターにて診断されたGDM既往女性の分娩後のフォローアップを行った。フォローアップ検査には75gOGTTを用い、産褥6-8週に初回のフォローアップOGTTを施行し、その後6～12ヶ月ごとにOGTTを施行した。妊娠中の母体背景（年齢、非妊時肥満度、糖尿病家族歴など）、GDM診断時の75gOGTT検査所見（検査回数、血糖値、HbA1c値、IRI値、Insulinogenic Index(II)など）、および妊娠中のインスリン治療などの種々の因子と、産褥早期（産褥6～8週）、および②中期（産褥1～3年）の耐糖能異常の発症との関連を検討した。

4. 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・出生コホートをを用いた前向き研究-小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(成育コホート)及び母体 GDM コホート参加者 1125 名を対象とした。母体 GDM の有無、年齢により 5 歳児(4.6-7.8 歳) 1064 名、GDM:非 GDM(50 名:1014 名)、9 歳児(8 歳-12.2 歳) 111 名、GDM:非 GDM(14:97)。成育コホート研究参加者(5 歳、9 歳)を健常コントロール群とした。身長、体重、肥満度、腹囲、血圧、採血にて WBC、BG、HbA1c、グリコアルブミン(GA)、LDLC、HDLc、IGF-I、インスリンを 5 歳および 9 歳で母体 GDM 群、非 GDM 群の 4 群に分けて比較した(5YGDM-, 5YGDM+, 9YGDM-, 9YGDM+)。

5. 出産イベントと長期的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方とその母親を対象とし、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既往・現病に関する情報を用いた。多胎出産を除き、2 つの母子手帳情報が揃った件数は 1334 件であった。母と娘の PIH 発症の関連、娘を妊娠中の母の尿糖出現と娘の肥満との関連を明らかにした。

6. 日本人 GDM 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~2013 年末までに慶応義塾大学病院で周産期管理を行った日本人単胎妊娠のうち、母体年齢をマッチさせた GDM193 例と正常耐糖

能(NGT)328 例を解析対象とした。なお、GDM の診断には新診断基準を用い、明らかな糖尿病合併例は対象から除外した。また、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。母体末梢血から DNA を抽出し、Sequenom 社の MassARRAY システムを用いて既知の T2DM 関連遺伝子(75 遺伝子:SNP 142 箇所)の遺伝子型を解析した。MassARRAY システムはマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法(Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: MALDI-TOFMS)を使用し、得られた遺伝子型をもとに case-control 関連解析および logistic 回帰分析を行い、GDM と有意な相関を示す遺伝子を抽出した。

(倫理面への配慮)

全ての研究は、「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、それぞれの研究者の所属機関での倫理審査委員会の承認を得て実施された。また、全ての研究では研究参加者に新たな負担は発生せず、かつ個人情報の保護に万全を期すことにより不利益も生じない。

(倫理面への配慮)

本研究は実施施設における倫理審査委員会の承認を受け、研究対象者からインフォームド・コンセントを書面で得て行った。本研究により得られた成果は学会や論文に発表されるが、個人情報が開示されることはない。個人情報保護について、患者個人のプライバシーが外部に漏れることがないように厳重に取り扱う。

C. 研究結果

1. 新基準によって診断されたGDM既往女性の糖代謝予後に関する研究

～4施設における産後5年までの連続データの解析結果～（分担：和栗雅子）

4施設全ての症例における新基準でのGDM既往女性のフォローアップ率は約67%で、新基準GDMの追跡期間の平均は1049日、中央値は401日であった。新診断基準によるGDMの産後5年の糖尿病または耐糖能異常(DM+IGT)進展率は各々20%、55%であり、非GDMの進展率は各々1%、29%だった($p < 0.001$)。旧診断基準によるGDMおよび非GDMの産後5年の糖尿病進展率は各々30%、6%だった($p < 0.001$)。GDM診断基準で新旧ともに異常であった群では分娩後5年で30%が糖尿病へ進展しているが、新たに新基準で診断されたGDMでは8%が糖尿病へ進展していた($p < 0.001$)。GTT陽性ポイント別の産後5年の糖尿病進展率では、3ポイントとも陰性(OGTT0点陽性)で1%に対し、GDMのなかでも1ポイント陽性で8%、2ポイント陽性では26%、3ポイント陽性では39%が糖尿病に進展していた($p < 0.001$)。多変量ロジスティック解析では、妊娠前BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ (オッズ比3.14(95%信頼区間:1.72-5.74))、インスリン注射使用量20U/日(2.14(1.09-4.17))、OGTTの60分値180mg/dl(2.27(1.00-5.15))、120分値153mg/dl(2.87(1.32-6.21))、診断時HbA1c 5.6%の場合(2.82(1.49-5.32))に、糖尿病進展のリスクが高く、分娩時年齢35歳でリスクが低かった(0.54(0.30-0.99))。妊娠前BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 、インスリン注射使用量20U/日、OGTTの60分値180mg/dl、120分値153mg/dl、診断時HbA1c 5.6%、分娩時年齢35歳に対するGDM既往女性における産後5年の糖尿病進展リスクスコアを算出し(それぞれ

3,1,2,3,3,-2)スコア値を用いて、総リスクスコア3以下をLow risk、4~8をMiddle risk、9以上をHigh riskと3レベルに分類したところ、5年後DMに進展する推定確率は、Low riskが4%、Moderate riskが21%、High riskが55%であり、それぞれ全体の48%、41%、11%であった。

2. GDM既往女性における3年から15年後の耐糖能異常のリスク因子に関する研究

(分担：荒田尚子)

1. 研究参加者の詳細と背景

本研究参加者である妊娠中耐糖能正常群60例、GDM群202例に検診を行い、収集データの解析を行った。糖代謝異常(IGT+IFG+DM)発症率は、妊娠中耐糖能正常群で8.0%、GDM群47.0%($p < 0.001$)であり、糖尿病発症率は、妊娠中耐糖能正常群で0%、GDM29.0%($p < 0.001$)と、いずれの発症も妊娠中耐糖能正常群に比較してGDM群において有意に高値であった。背景で差のあった因子を調節後の糖代謝異常(IGT+IFG+DM)発症のハザードリスクは、妊娠中耐糖能正常群を基準とするとGDM群で6.3(95%CI 1.1-9.2)、検診時BMI(per $1\text{kg}/\text{m}^2$)1.2(95%CI 1.1-1.5)と、GDM既往、検診時肥満が有意なリスクであった。産後フォローアップ中断(検診前1000日以上糖負荷試験施行なし)者と非中断者(検診前999日以内に糖負荷試験を施行している)で糖尿病・耐糖能異常発症の頻度に差はあるかを検討したところ、フォローアップ中断群は78.7%、非中断群は21.3%であった。糖代謝異常(IGT+IFG+DM)発症の頻度を、産後フォローアップ中断の有無で比較してみると、糖代謝異常発症率は、非中断群で23.3%、中断群で53.5%($p < 0.001$)、糖尿病発症率は、非

中断群で7.0%、中断群で37.1%($p < 0.001$)とともに中断群において有意に高値であった。

3. GDM 既往女性の産褥耐糖能異常のリスク因子に関する研究(分担:安日一郎)

産褥早期予後に関する検討

対象となったGDM213症例のうち168例(79%)に産褥早期(産褥 6.9 ± 1.5 週)にOGTTを施行した。そのうち57例(34%)が産褥異常と判定された。単変量回帰では、診断時のOGTT1時間血糖値($p < 0.005$)、HbA1c値($p = 0.0005$)、II値($p < 0.02$)、およびインスリン治療($p < 0.0001$)が産褥耐糖能異常と有意な関連を認めた。この関連因子について、年齢、肥満度、OGTT検査週数、および血糖値(空腹時および2時間値)で補正した多変量モデルでは、IIのみが独立した有意な関連因子として抽出された($p < 0.05$)。IIが0.4未満の場合の産褥OGTT異常に関する補正オッズ比は5.6(95%信頼区間1.56-20.39)であった。

産褥中期予後に関する検討

対象は307例(旧基準116例および新基準191例)で、f/u平均期間 68 ± 61 週(6~292週、中央値57週)で、32例(10.4%)がDMを発症した。単回帰分析では、非妊時body mass index(BMI)、GDM診断時2時間血糖値とHbA1c値、およびインスリン療法がDM発症と関連を認めた。多変量ロジスティック回帰分析では、OGTT2時間値(183mg/dlでDM発症オッズ比[OR]5.0[95%信頼区間2.04-12.4])およびHbA1c値(5.6%でOR5.9[2.15-19.3])が有意な独立関連因子であった。旧基準および新基準でDM発症率(9.4% vs 11.1%)に差を認めなかった。

4. 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・出生コホートをを用いた前向き研究-小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)

肥満度は4群間で有意差はなかったが、9YGDM+群で肥満度が高い傾向があった。腹囲は5YGDM+が5YGDM-に比し有意に大きかった(49.8vs 52.5cm(mean), $P < 0.0001$)。9歳では有意差はないものの、GDM+群で大きい傾向にあった(55.3 vs 57.9cm)。血圧は、5歳においてGDM+群が-群よりも有意に高値であった。9歳では有意差はないもののGDM+群で高値の傾向を示した。HbA1cは、9YGDM+群が9YGDM-, 5YGDM-群よりも有意に高値であった(それぞれMean 5.3, 5.14, 5.06%)。一方、グリコアルブミン(GA)は各年齢での2群間においても4群間においても有意差はなかった。IGF-1は5歳の2群間でGDM+群が有意に高値であった($P < 0.001$)。IGF-1, インスリン値はGDM+群の検討で、年齢と共に有意に上昇していた。

5. 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)

1. PIH解析データの記述統計

1334件のデータセットから、情報欠損のある52件を除いた1282件を解析に用いた。祖母がPIHを発症したのは303件であり、発症しなかった正常血圧妊娠は979件であった。母(祖母)が娘(母)を出産した際にPIHを発症したことは娘のPIH発症のリスク因子であり、粗オッズ比2.2(95%CI: 1.2-4.0)であった。しかし、娘の妊娠前リスク因子(年齢、妊娠前BMI、初経産)で調整すると、有意ではなくなった。娘のPIH発症には、自身の妊娠前BMIの関与がもっとも関連していた。1334件のデータセットから、尿糖記載のない415件および情報欠損のある

919 件を除いた 313 件を解析に用いた。祖母(母)において母子健康手帳の尿糖記載が (+) 以上を 1 回以上認めたケースは 45 件あり、(±)以下は 268 件であった。母(祖母)の尿糖(+以上と母(祖母)の妊娠前 BMI が娘の肥満と関連があった(調整オッズ比 4.8、1.5)。

6. 日本人 GDM 発症女性における糖尿病・GDM 関連遺伝子に関する研究(分担:宮越 敬)

母体末梢血 DNA を用いて 73 遺伝子(SNP 125 箇所)の遺伝子型を決定できた。GDM および NGT 間において、10 遺伝子(インスリン感受性関連: 7 遺伝子, インスリン分泌関連: 3 遺伝子)の SNP 12 箇所においてアレル頻度に有意差を認め、オッズ比は 1.41-2.15 であった。特に 5 遺伝子は case-control 関連解析および logistic 回帰分析の双方において有意差を認めた。

D. 考察

1. 新基準によって診断された GDM 既往女性の糖代謝予後に関する研究

~4施設における産後5年までの連続データの解析結果~(分担:和栗雅子)

GDM 女性は、分娩後 5 年時に旧基準では 30% が糖尿病に進展するのに対し、新基準では 20% が糖尿病に進展し、非 GDM 女性では、旧基準では 6% が糖尿病に進展するのに対し新基準では 1% しか糖尿病に進展しなかった。また、新たに新基準で診断された妊娠糖尿病も分娩後 5 年で 8% が糖尿病へ進展していたことより、新基準の妊娠糖尿病診断は、5 年後の糖尿病発症ハイリスク女性の選別にも適している、と考えられた。

糖尿病に進展しやすいリスク因子として、GDM 既往女性の分娩後5年の糖尿病進展リスクは、妊娠

前肥満(BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$)、妊娠中のOGTT時の60分値 ($180\text{mg}/\text{dl}$)・120分値($153\text{mg}/\text{dl}$)高値、妊娠中診断時のHbA1c(5.6%)高値、インスリン注射使用($20\text{U}/\text{日}$)、分娩時年齢(<35 歳)が独立した有意なリスクであり、これまでの旧基準での報告と一致していた。今回の検討で算出したリスクスコアを用い、Low risk group、Middle risk group、High risk groupに分けると、5年後DMに進展する確率は、各々4%、21%、55%であったことより、リスクレベル別に管理法を変えることはGDM既往女性における糖尿病進展予防により有効な方法であると考えられた。

2. GDM 既往女性における 3 年から 15 年後の耐糖能異常のリスク因子に関する研究

(分担:荒田尚子)

産後 3-15 年の糖代謝異常発症リスクは、妊娠中耐糖能正常と比較して GDM 群で有意に高値でありそのハザード比は GDM 既往が調整後 6.3(95%CI 1.1-9.2)、検診時 BMI (per $1\text{kg}/\text{m}^2$) 1.2 (95%CI 1.1-1.5) であり、GDM 既往は産後 3~15 年の糖代謝異常発症リスクとなることは明らかであった。前回の 75g 糖負荷試験から呼び出し検診まで 1000 日以上の間隔がある症例、すなわちフォローアップ中断群は全体の 78.7% と高率であり、糖尿病発症率は、非中断群で 7.0%、中断群で 37.1%($p<0.001$)と 3 年以上のフォローアップ中断は耐糖能悪化のリスクになることが明らかになった。

3. GDM 既往女性の産褥耐糖能異常のリスク因子に関する研究(分担:安日一郎)

インスリン初期分泌指標である II は、GDM の産褥早期予後の唯一の予測因子であり、妊娠中に測定する意義がある。また、GDM 既往女性の

産褥約1年の糖尿病発症独立関連因子は、GDM診断時の2時間血糖値とHbA1c値で、これらが高値を示す女性のf/uはより厳重に行なう必要がある。新旧診断基準による糖尿病発症に差はなく、新診断基準GDM症例においてもフォローアップは重要である。

4. 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・出生コホートをを用いた前向き研究-小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)

今回の検討では、GDMの母から生まれた児は、5歳の時点で肥満度に有意差はないものの内臓脂肪と密接に関連のある腹囲が有意に大きく、9歳では肥満度も腹囲もGDM+群で大きい傾向にあった。5歳GDM+群では収縮期血圧も有意に高値であり、メタボリック症候群の予備軍となっている可能性が示唆された。糖代謝では、HbA1cが5歳では有意差はなかったものの9歳時にGDM+群で有意に高値であり、小児期から前思春期にかけて糖代謝異常の形質が形成される可能性が考えられた。グリコアルブミンは年齢と共に上昇していたが、GDM+群と-群との間で上昇に有意差はなかった。今回の対象者には、顕性の糖/脂質代謝異常は認めていないが、以上の結果は、これらの変化が特に母体GDMから生まれた児において、小児期早期から潜在性に進行している可能性を示唆している。成人期のメタボリック症候群予防のために、これらハイリスク群への早期介入の必要性があると考えられた。

5. 出産イベントと長期的健康に関する母子健康手帳研究(分担:坂本なほ子)

母子健康手帳情報を解析した。その結果、PIHの発症は、世代間(母娘)で継承されているこ

とが日本人においても明らかとなった。しかし、娘の妊娠時年齢・妊娠前BMI・初経産で調整すると、娘のPIH発症に対しては妊娠前BMIのみが、独立して関連している傾向を認めた。また、妊娠前肥満のリスク因子は、母(祖母)が妊娠機に尿糖陽性であること、母(祖母)の妊娠前BMIが大きいことであることが明らかとなった。

6. 日本人GDM発症女性における糖尿病・GDM関連遺伝子に関する研究(分担:宮越 敬)

平成25年度に行った2型糖尿病関連13遺伝子に着目したSNP解析では、膵臓形成に關与する遺伝因子において日本人GDMおよびNGT間でアレル頻度差を認めた。そこで平成26年度は、より多くの既報2型糖尿病関連遺伝子に着目することとし、既報の2型糖尿病関連遺伝子である75遺伝子(SNP142箇所)を抽出しSNP解析を行った。平成25年度の予備検討時には塩基配列解析にInvader法を採用したが、解析効率を上昇させるためにMassARRAYシステムを採用した。GDMおよびNGT間でアレル頻度に有意差を認めた10遺伝子中7遺伝子はインスリン感受性への関与が推測される遺伝子であり、本研究のGDM例におけるBMI高値・肥満高頻度という母体背景を反映したものと考えられた。また、10遺伝子中5遺伝子はこれまでGDMとの関連が指摘されていない遺伝子であり、SNP解析が日本人女性におけるGDM発症の病態解明につながる可能性が示唆された。

E. 結論

1. 新基準によって診断されたGDM既往女性の糖代謝予後に関する研究

~4施設における産後5年までの連続データの解析結果~(分担:和栗雅子)

新基準によるGDMの診断は、分娩後5年の糖尿病移行という点からも旧診断基準より優れた基準と考えられた。一方で、新基準の採用により、多くの女性がGDMと診断されることになったが、肥満、負荷後高血糖異常、妊娠中インスリン注射使用20単位/日以上、分娩時年齢<35歳のリスク因子を用いた総リスクスコア値によるリスクレベル分類によって、より効率のよいGDM既往女性の分娩後の管理が可能となる。リスクレベル別に分娩後管理を徹底することで、将来の糖尿病および糖尿病合併症予防に繋がると考えられた。

2. GDM 既往女性における3年から15年後の耐糖能異常のリスク因子に関する研究

(分担：荒田尚子)

産後3～15年の糖尿病への進展に対する妊娠中耐糖能正常女性を基準としたGDM既往のハザード比は6.3であった。また、産後少なくとも3年以内毎の定期的通院は、GDM既往女性における3年～15年の糖尿病進展を予防できる可能性が示唆された。

3. GDM 既往女性の産褥耐糖能異常のリスク因子に関する研究 (分担：安日一郎)

インスリン初期分泌指標であるIIは、GDMの産褥早期予後の唯一の予測因子であり、妊娠中に測定する意義がある。また、GDM既往女性の産褥約1年のDM発症独立関連因子は、GDM診断時の2時間血糖値とHbA1c値で、これらが高値を示す女性のフォローアップはより厳重に行なう必要がある。

4. 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・出生コホートをを用い

た前向き研究-小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)

母体 GDM は、幼児期から学童期の前思春期においてすでに、内臓脂肪の蓄積や肥満、血圧、糖代謝異常に潜在的な影響を与えている可能性が示唆され、早期介入による発病予防が必要であると考えられた。

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

母子健康手帳情報の解析の結果、PIH の発症は、世代間(母娘)で継承されていることが日本人においても明らかとなった。しかし、娘の妊娠前 BMI が最も関連しており、妊娠前肥満は正で PIH を予防できる可能性が示唆された。また、妊娠前肥満のリスク因子は、母(祖母)が妊娠機に尿糖陽性であること、母(祖母)の妊娠前 BMI が大きいことであり、体質の遺伝とともに胎内での高血糖曝露が娘の肥満に関連している可能性が示唆された。

6. 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)

今回我々は、日本人妊婦を対象に既知の糖尿病関連候補遺伝子(計 73 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。Case-control 関連解析および logistic 回帰分析により日本人 GDM 発症に關与する有力な候補遺伝子(10 遺伝子)が抽出され、SNP 解析が日本人女性における GDM 発症の病態解明につながる可能性が示唆された。

F. 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

G. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

- Sugiyama T, Metoki H, Hamada H, Nishigori H, Saito M, Yaegashi N, Kusaka H, Kawano R, Ichihara K, Yasuhi I, Japan Gestational Diabetes Study Group. et al: A retrospective multi-institutional study of treatment for mild gestational diabetes in Japan. Diabetes research and clinical practice 2014, 103(3):412-418.
- Sugiyama T, Saito M, Nishigori H, Nagase S, Yaegashi N, Sagawa N, Kawano R, Ichihara K, Sanaka M, Akazawa S, Japan Gestational Diabetes Study Group. et al: Comparison of pregnancy outcomes between women with gestational diabetes and overt diabetes first diagnosed in pregnancy: a retrospective multi-institutional study in Japan. Diabetes research and clinical practice 2014, 103(1):20-25.
- Mito, Arata, Sakamoto, Miyakoshi, Waguri, Osamura, Kugishima, Metoki, Yasuhi; Present status of clinical care for postpartum patients with hypertensive disorders of pregnancy in Japan: findings from a nationwide questionnaire survey. Hypertension in pregnancy 2015
- Kugishima Y, Yasuhi I, Yamashita H, Fukuda M, Yamauchi Y, Kuzume A, Hashimoto T, Sugimi S, Umezaki Y, Suga S, Kusuda N. Risk factors associated with abnormal glucose tolerance in the early postpartum period among Japanese women with gestational diabetes. Intern J Gynecol Obstets Published Online: December 03, 2014 (DOI:10.1016/j.ijgo.2014.09.030)
- Ikenoue S, Miyakoshi K, Saisho Y, Sakai K, Kasuga Y, Fukutake M, 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;61:353-8.
- Migita O, Maehara K, Kamura H, Miyakoshi K, Tanaka M, Morokuma S, et al. Compilation of copy number variants identified in phenotypically normal and parous Japanese women. J Human Genetics. 2014;59:326-31.
- Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S,

- Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. 2014; 80(5): 706-713
- Kappelgaard AM, Kiyomi F, Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T. The impact of long-term growth hormone treatment on metabolic parameters in Japanese patients with short stature born small for gestational age. 2014; 81(4): 272-279
 - Yoshizawa-Ogasawara A, Katsumata N, Horikawa R, Satoh M, Urakami T, Tanaka T. Third-generation Aromatase Inhibitor improved Adult Height in a Japanese Boy with Testotoxicosis. 2014; 23(2): 53-58
 - Takenouchi T, Tsukahara Y, Horikawa R, Kosaki K, Kosaki R. Four-Decade-Old Mummified Umbilical Tissue Making Retrospective Molecular Diagnosis of Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency. American Journal of Medical Genetics part A. 2014; 2679-2681
 - Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinno T, Horikawa R, Amemiya S, Ogata T, Fukami M, Ohtake A. Hypogonadotropic hypogonadism in a female patient previously diagnosed as having Waardenburg syndrome due to a SOX10 mutation. Endocrine. 2014 Oct 2 [Epub ahead of print]
 - Izumi Y, Suzuki E, Kanzaki S, Yatsuga S, Kinjo S, Igarasi M, Maruyama T, Sano S, Horikawa R, Sato N, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Ogata T, Yoshimura Y, Fukami M. Genome-wide copy number analysis and systematic mutation screening in 58 patients with hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril. 2014; 102(4): 1130-1136
 - Horii T, Yamaguchi S, Shinkaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Takayanagi M, Fukao T. Inborn errors of ketone body utilization. Pediatr Int. 2015 Jan 6. [Epub ahead of print]
 - Chida N, Kobayashi I, Takezaki S, Ueki M, Yamazaki Y, Garelli S, Scarpa R, Horikawa R, Yamada M, Betterle C, Notarangelo LD, Yawaka Y, Ariga T. Disease specificity of anti-tryptophan hydroxylase-1 and anti-AIE-75 autoantibodies in APECED and IPEX syndrome. Clin Immunol. 2015 Jan;156(1):36-42.
 - Sugiyama T, Nagao K, Metoki H, Nishigori H, Saito M, Tokunaga H, Nagase S, Sugawara J, Watanabe Y, Yaegashi N, Sagawa N, Sanaka M, Akazawa S, Anazawa S, Waguri M, Sameshima H, Hiramatsu Y, Toyoda N; Japan Diabetes and Pregnancy Study Group: Pregnancy outcomes of gestational diabetes mellitus according to pre-gestational BMI in a retrospective multi-institutional study in Japan. Endocr J 61(4):373-80, 2014
 - Sato T, Sugiyama T, Kurakata M, Saito M, Sugawara J, Yaegashi N, Sagawa N, Sanaka M, Akazawa S, Anazawa S, Waguri M, Sameshima H, Hiramatsu Y, Toyoda N; Japan Diabetes and Pregnancy Study Group :

Pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus in a retrospective multi-institutional study in Japan. *Endocr J* 61(8):759-64, 2014

- ・ 邸冬梅, 坂本なほ子, 荒田尚子, 大矢幸弘; 低出生体重児の母体要因に関する疫学研究. *厚生*の指標. 2014;61(1): 1-8
- ・ 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妊娠糖尿病診療に関するアンケート調査報告. *糖尿病と妊娠* 2014; 14(1): 83-87
- ・ 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: 妊娠糖尿病を合併した女性の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 我が国における糖尿病専門医および周産期医療施設内科医を対象としたアンケート調査. *糖尿病と妊娠* 2014; 14(1): 88-92
- ・ 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. *糖尿病と妊娠* 2014; 14(1): 105-109
- ・ 安日一郎. 妊娠と耐糖能異常. *日本産科婦人科学会雑誌* 2012; 64(8): 1827-31
- ・ 釘島ゆかり, 山下洋, 楠目晃子, 山内祐樹, 橋本崇史, 杉見創, 八並直子, 菅幸恵, 福田雅史, 楠田展子, 安日一郎. 妊娠糖尿病既往女性の産褥フォローアップの重要性. *日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌* 2012; 18(1):59-61
- ・ 釘島ゆかり, 山下洋, 橋本崇史, 杉見創,

片野坂舞, 古賀恵, 八並直子, 梅崎泰史, 菅幸恵, 楠田展子, 安日一郎. 妊娠糖尿病既往女性の産褥フォローアップ: 妊娠糖尿病旧診断基準症例の検討. *糖尿病と妊娠* 2011; 11(1): 91-95

- ・ 堀川玲子, 田中敏章, 横谷進, 清野佳紀, 小川憲久, 清見文明, Anne-Marie kappelgaard. SGA性低身長症に対する成長ホルモン投与における 身長SDS及び IGF-I SDSの相関関係 ホルモンと臨床 2013; 60(12): 小児内分泌学の進歩2013 1011-1014
 - ・ 和栗雅子: 耐糖能異常患者のプレ妊娠からの療養指導. *糖尿病と妊娠* 14(1): 60-66, 2014
 - ・ 和栗雅子: 糖尿病・GDMの病態生理. *臨床助産ケア*. 2014 9・10月号: 39-42, 2014
 - ・ 和栗雅子: GDMのリスクと重症化予防. *臨床助産ケア*. 2014 11-12月号: 82-87, 2014
 - ・ 和栗雅子: 糖尿病・妊娠糖尿病. *調剤と情報*. Vol.20 No.11: 54-58, 2014
 - ・ 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. *糖尿病と妊娠*. 2014; 14(1): 120-125
2. 学会発表
- ・ Asako Mito, Naoko Arata, Dogmei Qui, Naoko Sakamoto, Yukihiro Ohya, Atsuko Murashima, Atsuhiko Ichihara, Michihiro Kitagawa; Blood pressure one month after delivery will predict subsequent hypertension five years after delivery. *The International Societies of Obstetric Medicine*. New Orleans, LA, USA, 2014.10.28
 - ・ Y.Kugishima, H. Yamashita, I. Yasuhi,

- Miyoshi Y, Mizutani Y, S. Sugimi, Y. Umesaki, S. Suga, M. Fukuda, N. Kusuda. Risk factors associated with developing postpartum diabetes in Japanese women with gestational diabetes. 第 35 回米国母体胎児学会 (SMFM) 年次学術集会. 2015(H27)年 2 月 2-7 日、サンディエゴ、米国 (ポスター)
- ・ 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. 第 33 回米国母体胎児学会 (SMFM) 年次学術集会. 2013(H25)年 2 月 11-16 日、サンフランシスコ、米国 (ポスター)
 - ・ Miyakoshi K. Clinical features of gestational diabetes mellitus by the new consensus criteria: three year experience in a single institution in Japan. 46th International Congress on Pathophysiology of pregnancy. Tokyo. 2014. 9.
 - ・ Miyakoshi K, Saisho Y, Fukutake M, Ochiai D, Matsumoto T, Minegishi K, et al. Antepartum clinical features associated with early postpartum glucose intolerance in gestational diabetes mellitus by the new criteria. 46th International Congress on Pathophysiology of pregnancy. Tokyo. 2014. 9.
 - ・ N. Sakamoto, R. Horikawa and N. Arata: The use of pregnancy-related data for predicting woman's long-term health prognosis. 47th SER Meeting, Seattle, 2014
 - ・ 荒田尚子:【シンポジウム 5】子宮内栄養環境の世代間連関 妊婦自身の出生体重調査結果から. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡. 2014.4.24
 - ・ 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: 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. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪. 2014.5.24
 - ・ 川崎麻紀, 荒田尚子, 三戸麻子, 佐藤志織, 小川浩平, 坂本なほ子, 堀川玲子, 村島温子, 小川佳宏, 左合治彦; 胎内高血糖暴露の次世代への連鎖について. 第 30 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 長崎. 2014.11. 29 (学会 11/28-29)
 - ・ 佐藤志織, 荒田尚子, 坂本なほ子, 川崎麻紀, 三戸麻子, 小川浩平, 堀川玲子, 谷山松雄, 村島温子, 大矢幸弘, 左合治彦; 胎内高血糖暴露と成人期女性の肥満との関連. 第 30 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 長崎. 2014.11. 29 (学会 11/28-29)
 - ・ 荒田尚子:【シンポジウム】妊娠を契機にしたウイメンズヘルスケア. 第 30 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 長崎. 2014.11. 29 (学会 11/28-29)
 - ・ 荒田尚子:【学会調査研究報告】”妊娠糖尿病・糖尿病合併妊娠の妊娠転機および母児の長期予後に関する登録データベース構築による多施設前向き研究”計画案について.

第30回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会、長崎、2014.11.29(学会11/28-29)

- ・ 荒田尚子：【レクチャー 糖尿病療養指導に必要な知識】 妊娠糖尿病と糖尿病合併妊娠の指導と管理。第49回糖尿病学の進歩，岡山，2015.2.20
- ・ 三戸麻子，荒田尚子，渡辺央美，杉谷真季：妊婦・授乳婦を苦手にしなさい プライマリ・ケア医のための母性内科。第10回若手医師のための家庭医療学冬季セミナー（プライマリ・ケア学会），東京，2015.2.21
- ・ 釘島ゆかり，安日一郎，山下洋，五十川智司，小屋松加奈子，三好康広，福田亜紗子，水谷佳敬，梅崎靖，菅幸恵，福田雅史，楠田展子。GDM 既往女性の分娩後の糖尿病発症リスク因子：新旧診断基準の相違が影響するか。第30回日本糖尿病・妊娠学会。2014(H26)年11月28-29日、長崎市(口演)
- ・ 釘島ゆかり，山下洋，水谷佳敬，三好康広，脇川晃子，杉見創，梅崎靖，菅幸恵，福田雅史，楠田展子，安日一郎。妊娠糖尿病既往女性の分娩後の耐糖能異常発症とそのリスク因子。第50回日本周産期・新生児医学会。2014(H26)年7月13-15日、東京(口演)
- ・ 釘島ゆかり，山下洋，水谷佳敬，渡邊剛志，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。妊娠糖尿病新診断基準例の産褥早期予後とそのリスク因子。第66回日本産科婦人科学会学会学術講演会。2014(H26)年4月17-20日、東京(口演)
- ・ 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(H25)年11月1日-2日、岐阜市(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(H25)年7月14-16日、横浜市(口演)
- ・ 釘島ゆかり，山下洋，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，福田雅史，楠田展子，安日一郎。妊娠糖尿病女性の産褥耐糖能異常の予測因子。第27回日本糖尿病学会・妊娠学会。2012(H24)年11月16-17日、東京(口演)
- ・ 釘島ゆかり，山下洋，楠目晃子，山内祐樹，橋本崇史，杉見創，八並直子，菅幸恵，福田雅史，楠田展子，安日一郎。妊娠糖尿病女性の産褥耐糖能異常の予測因子。第64回日本産科婦人科学会総会。2012(H24)年4月13-15日、神戸市(口演：高得点演題)
- ・ 宮越敬，正木繭，門平育子，福武麻里絵，池ノ上学，春日義史，他。妊娠糖尿病合併妊婦の産後早期糖代謝異常の予測因子に関する検討。第50回日本周産期新生児医学会総会・学術集会。2014年。
- ・ 宮越敬，税所芳史，福武麻里絵，春日義史，落合大吾，松本直，他。妊娠糖尿病におけるインスリン導入リスク因子に関する検討。第30回日本糖尿病妊娠学会年次学術集会。2014年。

- ・ 伊藤新, 税所芳史, 宮越敬, 福武麻里絵, 春日義史, 落合大吾, et al. 胎児肺成熟を目的としたベタメタゾン投与後の母体血糖管理に要したインスリン投与量に関する後方視的検討. 第30回日本糖尿病妊娠学会年次学術集会. 2014年.
- ・ 和栗雅子: AL-1-5 妊娠と糖尿病. 第48回糖尿病学の進歩. 2014.3.7: 札幌, 教育講演
- ・ 和栗雅子: 妊娠糖尿病における血糖自己測定法の意義と適応 ~ 当院での検討を基に ~ . 第30回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 2014.11: 長崎, ワークショップ
- ・ 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 が有効であった一例. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 2014.5: 大阪, ポスター
- ・ 宮里 舞、和栗雅子、馬淵亜希、他: インスリン治療を要した 75gOGTT1 点陽性例の母体背景の検討. 第30回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 2014.11: 長崎, 一般口演
- ・ 馬淵亜希、和栗雅子、宮里 舞、他: 75gOGTT1 点陽性例に対する治療介入の妊娠分娩転帰への効果. 第30回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 2014.11: 長崎, 一般口演
- ・ 葛谷実和、和栗雅子、宮里 舞、山田佑子、別所 恵、中西 功、馬淵 亜希、石井 桂介、光田信明、和田芳直: MDI により血糖コントロール不良であった 2 型糖尿病合併妊婦に CSII が著効した一例. 第30回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 2014.11: 長崎, 一般口演