

2014/2028B

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

(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

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

平成 24～26 年度 総合研究報告書

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)

平成 27 (2015) 年 3 月

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

(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

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

平成 24～26 年度 総合研究報告書

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)

平成 27 (2015) 年 3 月

## 目次

|                                                 |    |
|-------------------------------------------------|----|
| I. 総括研究報告                                       |    |
| 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<br>群発症予防のための研究 |    |
| 荒田尚子 .....                                      | 1  |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....                        | 37 |
| III. 研究成果の刊行物・別刷 .....                          | 51 |



# I . 総合研究報告書

平成 24～26 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)

総合研究報告書

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を確立するために下記の研究結果を得た。

- 1) 全国周産期施設、糖尿病専門医、高血圧専門医、プライマリ・ケア医を対象とした妊娠糖尿病 (GDM) や妊娠高血圧症候群 (PIH) の産後の産後管理に関する質問調査から、実際の長期フォローアップ実施は十分に行われていないこと、その方法も確立されていない現状が明らかになった。産後再診断時に 75gOGTT 結果が正常型であった場合の産後 1 年以降のフォローアップの場として、糖尿病専門医、家庭医/内科クリニックが本も期待され、児検診の際の保健施設や小児科も可能性として挙げられた。
- 2) パソコンや携帯電話などの IT、特にソーシャルネットワークシステム (SNS) などのソーシャルメディアを用いて、GDM 既往女性のフォローアップ率の向上に資するツールの可能性を検討し、「受診リマインダー」機能や「検査結果の診断と解説」機能などのアプリケーション活用が考えられた。
- 3) 妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群の産後フォローアップを推進する医療者を対象とした研修カリキュラム案を作成し、実際にそれを用いて研修実施を行いその効果を得た。
- 4) 産褥早期 (産褥 6.9 週) の GDM 既往女性の糖代謝異常 (糖尿病型と境界型) の頻度は 34% であり、産褥早期の糖代謝異常に対する独立関連因子は妊娠中の Insulinogenic index (II) 低値 (0.04 未満) および妊娠中のインスリン治療であり (オッズ比 (OR) 5.6 (95%信頼区間, 1.56-20.39) および 3.43 (1.03-12.6))、産後約 1 年半の GDM 既往女性の糖尿病型は 10%、境界型は 38% であり、糖尿病発症の独立関連因子は、GDM 診断時の 75gOGTT2 時間血糖値 ( $\geq 183$  mg/dL で糖尿病発症 OR 5.0 (95%信頼区間 2.04 - 12.4) および HbA1c 値 ( $\geq 5.6\%$  で OR 5.9 (2.15 - 19.3)) であった。
- 5) 産後 5 年以内の GDM 既往女性の糖尿病発症に、妊娠中のインスリン治療やインスリン分泌不全 (II 0.04 未満)、妊娠中の GDM 診断時の 75gOGTT の 2 時間血糖値 (183 mg/dL 以上) や HbA1c 値 (5.6% 以上)、産直後や 1 年以内の 75g 糖負荷試験 (OGTT) での血糖値や HbA1c、インスリン分泌能やインスリン抵抗性が、その後長期の糖尿病への進展の予測因子になることが明らかになり、妊娠

中の 75g OGTT 結果や HbA1c 値とともに産後 1 年以内のインスリン値を含めた 75g OGTT や HbA1c 値を行うことの意義が確かめられた。

- 6) 4 施設における既存の産後追跡データを用い、 Kaplan-Meier 法により算出した産後 5 年時の糖尿病への累積移行率は、妊娠中に糖尿病型（新基準）を示さなかったが糖尿病家族歴や肥満歴などで産後も 75g 糖負荷試験のフォローアップをうけた非 GDM 女性では 1%に対し、妊娠中に新基準で糖尿病型と診断された女性は 20%であり、旧基準で非 GDM、新基準で GDM と診断される女性のみを対象とした場合でも約 8%が糖尿病へ移行していることから、新基準は糖尿病移行ハイリスクグループを見逃さない良い診断基準と考えられた。新基準で診断した妊娠糖尿病既往女性の糖尿病進展リスクは、妊娠中の GDM の診断や管理から得られたリスク因子のうち、①妊娠前 BMI  $\geq 25\text{kg/m}^2$  (OR 3.14 (1.72-5.74))、②GDM 診断時の 75 g OGTT 120 分血糖値  $\geq 153\text{mg/dl}$  (2.87 (1.32-6.21))、③GDM 診断時の HbA1c (NGSP)  $\geq 5.6\%$  (2.82 (1.32-6.21))、④GDM 診断時の 75 g OGTT60 分血糖値  $\geq 180\text{mg/dl}$  (2.27 (1.00-5.15))、⑤妊娠中のインスリン注射使用量  $\geq 20\text{U/日}$  (2.14 (1.09-4.17)) ⑥分娩時年齢 35 歳未満 (1.85 (1.01-3.33)) の順にその寄与率が高いことを明らかにした。これらのリスク因子に重みづけを行った後の総リスクスコアを用いたリスク層別化により、糖尿病進展の低リスク（全体の 48%、5 年後糖尿病進展推定確率 4.2%）、中等度リスク（全体の 41%、5 年後糖尿病進展推定確率 21.1%）、高リスク（全体の 11%、5 年後糖尿病進展推定確率 54.6%）の 3 段階に分類することができ、より効率のよい GDM 既往女性の分娩後の管理が可能になると考えられた。
- 7) 3 施設における、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 例の呼び出し検診結果から、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ることを示した。フォローアップ中断群（前回の 75gOGTT 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、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。
- 8) 出生コホート研究に参加した女性の母親（平均年齢 63.6）を対象とし、女性を妊娠していた際の母子健康手帳情報と母親の現在の健康状態に関する質問票調査情報を解析したところ、PIH と脳卒中の既往・現病と関連 (OR 3.4 (1.2-9.6)) および妊娠中の血圧値と現在の高血圧罹患との関連をみとめた。また、妊娠中の尿糖陽性と現在の糖尿病罹患に関連をみとめた (OR 4.8)。
- 9) GDM 既往女性における産後短期間（1-3 ヶ月時点）での完全母乳は、非完全母乳に比較して、その時点での HOMA-R が有意に低く、Disposition index（膵  $\beta$  機能）が有意に高く、完全母乳によるインスリン感受性と膵  $\beta$  機能の改善が示された。
- 10) GDM の母から生まれた児は、5 歳の時点での腹囲が有意に大きい、HbA1c 値に差はみとめなかった。9 歳では HbA1c が GDM の母から生まれた児で有意に高値を示したが、肥満度や腹囲に有意差はみとめられなかった。
- 11) 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と女性の肥満や PIH 発症との関連を解析し、成人肥満の独立関連因子は、母が妊娠中に尿糖陽性を示したこと、母の妊娠前 BMI が大であ

ることであった (OR 4.8 (1.4-16.9) と 1.5 (1.1-1.9)。女性自身の出生時の母の妊娠中の血圧値と女性が妊娠した際の PIH 発症に関連を認めたが、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た。

12) 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) の遺伝子型のうち 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 (オッズ比: 1.41-2.15)、10 遺伝子中 5 遺伝子はこれまで未報告の GDM 関連遺伝子であることが明らかになった。

#### 【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 母性内科副部長

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 国立成育医療センター内分泌代謝科 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

#### 【研究協力者氏名】

長村 杏奈 昭和大学医学部内科学 糖尿病・内分泌内科 医師

釘島 ゆかり 国立病院機構長崎医療センター産婦人科医師

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

佐藤 志織 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 非常勤医師

川崎 麻紀 国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター非常勤医師

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

大矢 幸弘 国立成育医療センターアレルギー科 医長

#### A. 研究目的 (図 1)

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、日本人女性の肥満の割合は減少傾向にあるにもかかわらず、糖尿病有病率は増加を示しており (平成 24 年度国民健康・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 GDM 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<sup>1) 2)</sup>。また、その GDM 既往女性の糖尿病発症リスクは国際的なメタアナリシスによると非 GDM 病女性の約 7.4 倍と報告され<sup>3)</sup>、GDM 既往は将来の糖尿病発症予備軍であることは自明の事実である<sup>3) 4)</sup>。国内からは、2010 年以前に用いられていた旧診断基準で診断され GDM 女性の糖尿病を発症する頻度は平均 5 年で 41%といわれ<sup>4)</sup>、新基準で診断された場合は 5 年後で約 20%と報告されている<sup>5)</sup>。これらの報告は、単一施設の外来診療データを基にした研究であり、選択バイアスが大きく、交絡因子の調整が不十分である可能性がある。さらに、妊娠糖尿病の新診断基準は、周産期転帰からそのカットオ

フ値は決定されており、妊娠糖尿病の長期予後予測するうえで、新診断基準が適切かどうかは不明であった。また、糖尿病発症に対するリスク因子を明らかにし、リスクの層別化を行うことで、より効率のよい妊娠糖尿病の産後長期の管理が可能となることが予想される。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、新診断基準が糖尿病発症予測に有用かどうか、妊娠糖尿病既往女性の産後の糖尿病発症頻度、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<sup>6)</sup>、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<sup>7)</sup>。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。一方で、我が国ではその関連性に関する研究はあまり進んでいない。

以上のとおり、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予防のためのハイリスクアプローチ方法を確立するために、本研究を実施した。本研究の概要を図 2 に示した。

## B. 研究方法と結果、考察

1. 全国周産期施設、糖尿病専門医、高血圧専門医、プライマリ・ケア医を対象とした GDM や PIH の産後管理に関する調査研究（H24 年度分担：荒田 尚子・宮越 敬・坂本 なほ子）（図 3）

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）、周産期研修施設の内科担当医 646 名、日本糖尿病専門医 490 名、日本家庭医療専門医（以下家庭医療専門医）437 名に質問票を郵送し（家庭医療専門医はインターネットでの調査）、1140 施設、157 名、206 名、135 名から回答を得た（回答率はそれぞれ 42%、32%、32%、31%）。

大部分の産科施設において妊娠初期および中期に糖代謝異常スクリーニングが施行され、新基準を用いて診断された GDM に対し医療介入がなされていた。その診療には内科担当医（ほぼ日本糖尿病専門医）が関与していることがほとんどであった。糖尿病専門医の約 95% は GDM 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いるが、家庭医療専門医では約 50% と少なく、産後のフォローアップに関しては、糖尿病専門医が GDM を管理している場合、65～70% の医師は、新基準での GDM 例に対しほぼ 1 年以内に産後の 75gOGTT による再診断を実施していたが、家庭医療専門医では 20% のみしか産後の再診断を行っていなかった。

産後再診断時に 75gOGTT 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、糖尿病専門医でさえも、6～7 割の医師は確実なフォローアップを行っていなかった。産後再診断時に 75gOGTT 結果が正常型であった場合の長期的（産後 1 年以降）のフォローアップはどこで行うのがよいかの回答については、糖尿病専門



医、家庭医療専門医ともに家庭医/内科クリニックと回答したものが最も多く(58.6%、94.8%)、児検診の際に保健施設や小児科で健診として行うとの回答が両専門医で、22.9%、23.9%であったことも注目に値する(H24年度分担：宮越敬、坂本 なほ子、荒田 尚子追記)。

PIHの出産後の血圧管理に関して、650の周産期施設産科施設、同650施設の内科(高血圧診療科)、539の高血圧専門医、437の日本家庭医療専門医(以下家庭医療専門医)に質問票を郵送し(家庭医療専門医はインターネットでの調査)、それぞれ349、141、197、135の回答を解析した(回答率はそれぞれ54%、22%、37%、31%)。

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産科医も内科医も約8～9割が認識し、そのことをPIH罹患女性に伝えることも約6～8割で行われていたが、家庭医療専門医ではそれぞれ41%と55%とその割合は低かった。PIHに罹患した女性の産後高血圧診療は、周産期研修施設産科から得られた回答のうち35%は内科には移行せず、産科のみでフォローが終了していた。また、産科・内科ともフォロー終了となるきっかけの多くは“降圧薬がいなくなる”であったが、後の高血圧発症や脳・心血管病発症のハイリスクであるPIH罹患女性のフォローをどこまで続けるべきかについては、今後の課題であった。授乳中の高血圧診療に関しては、周産期研修施設産科から得られた回答のうち90%が授乳と降圧薬使用の両立を行っているのに対し、周産期施設内科では68%、高血圧専門医では46%と内科側では低かった。降圧薬使用中は授乳を中止させると答えた割合が産科側は5%であったのに対し、内科側は周産期施設内科では25%、高血圧専門医では33%と、降圧薬使

用と授乳に関しては両者の相違が明らかとなる結果であった。(H24年度分担：荒田 尚子)

2. GDM既往女性のフォローにおけるFacebookなどのSNS活用法に関する研究 (平成24年度分担：安日 一郎)

GDM既往女性の産褥期フォローアップの重要性にもかかわらず、わが国におけるフォローアップは極めて不十分な現状である。そこで、パソコンや携帯電話などのIT、特にソーシャルネットワークシステム(SNS)などのソーシャルメディアを用いて、GDM既往女性のフォローアップ率の向上に資するツールの可能性を検討した。今回検討したのはFacebookで、なかでも

「Facebook公式ファンページ」を活用できる可能性が示唆された。GDM既往女性のフォローアップの向上のために、①「受診リマインダー」機能、②「検査結果の診断と解説」機能などのアプリケーション活用が考えられる。また、ファンページ管理者(医療者側)とユーザー(GDM既往女性)の双方向的なメッセージツールとして①「質問掲示板」や②個別のメッセージのやり取りによって、ユーザーのニーズに応じた情報提供が可能となる。さらに、こうしたファンページを地域の保健師へのアクセスツールとして活用し、地域自治体と連携した地域保健活動の一助となる可能性が示唆された。なお、個人情報保護の観点からの配慮は極めて重要な課題である。

3. 医療者を対象としたGDMやPIHの産後フォローアップに関する研修プログラム作成(H25年度分担：和栗 雅子)

GDMやPIHの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、患者への啓発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医療者への研修カリキュラムを作成した。また、実際にそれを用いて研修実施を行いその効果を得た。(図4 GDM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)

#### 4. GDM母体の産後の短期および長期予後と糖尿病発症リスク因子の解析

1) GDM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 (H25年度分担: 安日 一郎)

169例のGDM既往女性に産褥早期(産褥6.9±1.5週)に75gOGTTを施行した結果、58例(34%)が糖代謝異常(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75gOGTT 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、それぞれ 5.70 (95%信頼区間, 1.69-21.7) および 3.43 (1.03-12.6) であった(表1)。(Int J Gynaecol Obstet. 2014, Epub ahead of print)

2) GDM 既往女性の産後 1 年半の耐糖能異常のリスク因子に関する研究 (H26 年度分担 安日 一郎)

産褥平均 68 週(中央値 57 週)に 75gOGTT を施行した 307 例の GDM 既往女性では、32 例(10%)の糖尿病型と 115 例(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 OGTT2 時間血糖値 ( $\geq 183 \text{ mg/dL}$  で糖尿病発症オッズ比 5.0 (95%信頼区間 2.04 - 12.4) および HbA1c 値 ( $\geq 5.6\%$  で OR 5.9 (2.15 - 19.3) ) であった。

3) GDM 既往女性の産後 5 年内糖尿病進展例と糖尿病未進展例との比較 (H24 年度分担: 和栗 雅子)

GDM から糖尿病に進展した例のうち、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た。最終的に糖尿病に進展してしまうが、早期(5 年以内)に進展するかどうかは、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)が予測の一助になり、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、分娩後 1 年内の再診断時 75gOGTT 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た(図5)

4) 多施設での GDM 既往女性の産後 5 年の糖尿病発症とそのリスク因子について (H26 年度分担: 和栗 雅子)

GDM 既往女性の糖代謝予後に関し、長崎、大阪、東京の 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 (図 6-8)。GDM (新基準) 既往女性において、妊娠前 BMI $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>、妊娠中のインスリン注射使用量 $\geq$ 20U/日、GDM 診断時の 75 g OGTT の 60 分血糖値 $\geq$ 180mg/dl、120 分血糖値 $\geq$ 153mg/dl、GDM 診断時の HbA1c (NGSP)  $\geq$ 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 (図 9-10、表 2)。

5) 多施設での GDM 既往女性の 3~15 年後の糖尿病発症率や代謝指標との関連性 (H26 年度分担：荒田 尚子)

大阪および東京の 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 1kg/m<sup>2</sup>) が 1.2 と有意なリスクであった。GDM 群のうち、フォローアップ中断群 (前回の 75gOGTT 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% と高率であった。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。

6) 祖母世代の出産時のイベントと現在との健康状態との関連性 (H25 年度分担：坂本 なほ子)

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 (娘) の母親 (兄の祖母) (平均年齢 63.6  $\pm$  5.0 歳) を対象に、娘を出産した際の母子健康手帳情報と現在の健康状態に関する質問票調査情報を解析した。その結果、PIH 既往と脳卒中罹病との関連が見られた (OR=3.4 (95%CI; 1.2-9.6,  $P=0.02$ ))。また、妊娠中の収縮期血圧が高いことは、高血圧罹病の OR を 2.8 (95%CI; 1.5-5.0,  $p=0.001$ ) に上げ、妊娠中の拡張期血圧が高いことは、高血圧罹病の OR を 2.1 (95%CI; 1.2-3.7,  $p=0.007$ ) に上げていた。さらに、妊娠中の尿糖陽性は、糖尿病罹病との関連が見られ、陰性を基準とした場合、陽性 ( $\geq ++$ ) 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 (図 11)。

7) GDM 既往女性における授乳の産後糖代謝・膵  $\beta$  細胞機能への影響 (H25 年度分担：荒田 尚子)

GDM 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  $\beta$  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 月までに成育医療研究センターで GDM (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 75gOGTT 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 75gOGTT 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（図 12）。非完全母乳群に比較、完全母乳群で HOMA-R が有意に低く、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。

## 5. 糖代謝異常母体や PIH 母体の児の予後

### 1) 胎内高血糖暴露と児の肥満や代謝指標との関連性（H26 年度分担：堀川玲子）

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、母体の妊娠中の糖代謝と児の 5 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い、HbA1c 値に差はみとめなかった。GDM の母から生まれた児は、9 歳では肥満度も腹囲も GDM+群で大きい傾向にあった。HbA1c は 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。

### 2) 女性自身の出生時の母子健康手帳に記載されている母体の血圧や尿糖、出生体重、出生週数とその後の GDM や肥満発症などとの関連性

（H26 年度分担：坂本 なほ子）

女性自身の出生時の母の妊娠中の尿糖陽性と女性が妊娠した際の肥満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。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 が大きいことであった。オッズ比はそれぞれ、4.8(1.4-16.9)と 1.5(1.1-1.9)であった。

女性自身の出生時の母の妊娠中の血圧値と女性が妊娠した際の 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。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（OR2.19(1.21-3.97)）。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た（OR1.11（1.00-1.24））。

## 6. 日本人の GDM 発症と糖尿病・GDM 発症関連遺伝子との関連（H25-26 年度分担：宮越 敬）

近年、諸外国では分子遺伝学的解析手法を用いて GDM の遺伝因子の同定が試みられている。一般に、疾患発症に関与する遺伝因子の頻度は人種間で異なるため、日本人 GDM の病態解明には日本人妊婦の集団における独自の遺伝因子関連解析が不可欠である。しかしながら、本邦ではこのような観点からの GDM 感受性遺伝因子の網羅的な解析は行われていない。今回我々は 2011 年～2013 年末までに慶應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 例において T2DM2 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）（表 3）。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

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。

#### (倫理面への配慮)

上記の臨床研究については、個人名などの個人情報と同定されないように氏名、住所などの個人情報を匿名化し、参加者のプライバシーを遵守した。特に、多施設研究の場合は、患者名が匿名できないように配慮した。集積した個人データは個人情報保護法を遵守した方法で主な研究者の施設内の情報管理室で管理し、多施設研究実施の際には、あらかじめ各研究者が所属する施設と共同研究の相手先である医療機関の双方での倫理審査委員会などに申請し、許諾、承諾などを得た上で研究を実施した。当該研究に必要なヒトゲノム・遺伝子解析、疫学研究については主な所属機関の倫理委員会承認を得た。すべての研究でインフォームド・コンセントを取得し、厳正かつ適正に遂行した。

### C. 考察

1. 全国周産期施設、糖尿病専門医、高血圧専門医、プライマリ・ケア医を対象とした GDM や PIH の産後の産後管理に関する調査研究 (H24 年度分担: 荒田 尚子・宮越 敬・坂本 なほ子)・医療者を対象とした GDM や PIH の産後フォローアップに関する研修プログラム作成 (H25 年度分担: 和栗 雅子)・GDM 既往女性のフォローにおける Facebook などの SNS 活用法に関する研究 (平成 24 年度分担: 安日 一郎)

GDM や PIH の産後管理に関する全国調査結果から、約 60% の糖尿病専門医は GDM 既往女性の産後長期のフォローアップに家庭医でのフォローアップを期待していることが明らかになった。そこで、最終年度に日本プライマリ・ケア学会

日本家庭医療専門医を対象として同様の調査を行った。これらの結果から、産後のフォローアップに関しては、約半数の周産期施設においてに出産後に 75gOGTT の再検査がおこなわれ、そのうち約 70% の施設では内科医 (ほぼ糖尿病専門医) のもとで産後フォローが計画され、産後早期の 75g 糖負荷試験によるフォローアップは、産科から内科への連携が不可欠であることが明らかであった。内科医師の約 95% は GDM 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いたが、産後再診断時に 75gOGTT 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、6~7 割の内科医師は確実なフォローアップを行われていないことが明らかになり、今後 GDM の長期フォローアップシステムの構築が重要と考えられた。家庭医療専門医は現在の時点で、GDM が「将来糖尿病になりやすい」という認識や、GDM 既往女性の糖負荷試験などのフォローアップの必要性に関する認識は薄いことが明らかであったが、産後再診断時に 75gOGTT 結果が正常型であった場合の長期的 (産後 1 年以降) のフォローアップはどこで行うのがよいかの回答については、糖尿病専門医、家庭医療専門医ともに家庭医/内科クリニックと回答したものが最も多く (58.6%、94.8%)、児検診の際に保健機関や小児科で健診として母児同時にフォローアップを行うとの回答も糖尿病専門医および家庭医療専門医で、22.9%、23.9% にみとめられた。また、PIH に関しては、将来、PIH 既往が、高血圧や脳・心血管病の危険因子であることは産科医も高血圧専門医も 80% 以上が認識していたが、家庭医療専門医のうち 59% しか認識していなかった。今後、家庭医療専門医がこれらの妊娠中の合併症既往女性のフォローアップの受け皿としての役割が期待されるこ



とから、家庭医療専門医対象とした、GDMや妊娠高血圧症候群の長期予後に関する啓発プログラムが重要であることが明らかになった。また、保健機関や家庭医において、母児ともに産後フォローアップを行うことが有用である可能性が明らかになった。家庭医のみならず、保健機関での3～4か月、1歳6か月、3歳児健診の場合のハイリスク母体のフォローアップも実施可能かつ有効である可能性が高い。GDMやPIH合併女性の産後のフォローアップの実態として、①産科医と内科医（糖尿病専門医）の連携、②保健機関や家庭医での児検診の機会をハイリスク女性のフォローアップ体制として再構築することが重要であることを明らかにした。

また、GDM既往女性のフォローアップ率の向上のためのツールの1つとして、「受診リマインダー」機能や「検査結果の診断と解説」機能などのアプリケーション活用を含めた、パソコンや携帯電話などのIT、特にソーシャルメディアの活用が挙げられた。

2. GDM既往女性の産後短期・長期予後およびPIH高女性の長期予後（表4）（平成24～26年度、主任および全ての分担研究者）

各研究者の施設でのGDMフォローアップのプールデータの解析結果から、それぞれ、産後短期（産直後、産後1.5年、産後5年以内）のGDM既往女性の糖尿病発症に、妊娠中のインスリン治療やインスリン分泌不全、妊娠中のGDM診断時の75gOGTTの2時間血糖値（183mg/dL以上）やHbA1c値（5.6%（NGSP）以上）、産直後や1年以内の75gOGTTでの血糖値やHbA1c、インスリン分泌能やインスリン抵抗性が、その後長期の糖尿病への進展の予測因子になることが明らかになり、妊娠中の75gOGTT結果やHbA1c値と

ともに産後1年以内のインスリン値を含めた75gOGTTやHbA1c値測定を行うことの意義が確かめられた。

さらに、4施設における既存の産後追跡データを用い、カプランマイヤー法により産後5年時の糖尿病への累積移行率を算出た。妊娠中に妊娠糖尿病（新基準）の診断基準を満たさなかったが糖尿病家族歴や肥満歴などで産後も75gOGTTのフォローアップをうけた非GDM女性では、産後5年で1%のみが糖尿病型に移行したのに対し、妊娠中に新基準で糖尿病型と診断された女性は、約5人に1人の割合で糖尿病を発症した。また、旧基準にて妊娠糖尿病と診断した場合、GDM女性は5年で約30%糖尿病型へ移行したが、非GDMの場合も6%がDM型に移行した。また、旧基準で非GDM、新基準でGDMと診断される女性のみを対象とした場合でも約8%が糖尿病へ移行していることも合算すると、新基準は産後5年の糖尿病への進展という点からも、糖尿病移行ハイリスクグループを見逃さない良い診断基準と考えられた。さらに、新基準で診断した妊娠糖尿病既往女性の糖尿病進展リスクは、妊娠中のGDMの診断や管理から得られたリスク因子のうち、①妊娠前BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ （オッズ比3.14（95%信頼区間：1.72-5.74））、②GDM診断時の75gOGTT120分血糖値 $\geq 153\text{mg/dL}$ （2.87（1.32-6.21））、③GDM診断時のHbA1c（NGSP） $\geq 5.6\%$ （2.82（1.32-6.21））、④GDM診断時の75gOGTT60分血糖値 $\geq 180\text{mg/dL}$ （2.27（1.00-5.15））、⑤妊娠中のインスリン注射使用量 $\geq 20\text{U/日}$ （2.14（1.09-4.17））⑥分娩時年齢35歳未満（1.85（1.01-3.33））の順にその寄与率が高いことを明らかにした（表4のモデル2）。これらのリスク因子に重みづけを行った後の総リスクスコアを用いたリスク層別化により、

糖尿病進展の低リスク（全体の48%、5年後糖尿病進展推定確率4.2%）、中等度リスク（全体の41%、5年後糖尿病進展推定確率21.1%）、高リスク（全体の11%、5年後糖尿病進展推定確率54.6%）の3段階に分類し（図5、6）、その後の管理指針を決めることで、より効率のよいGDM既往女性の分娩後の管理が可能であり、その管理徹底により、将来の糖尿病および糖尿病合併症予防に寄与することが期待できる。その管理案を表5に示した。

また、以前の大阪府立母子保健総合医療センターのみのデータを用いた和栗らの報告(和栗雅子、新診断基準によるGDM合併女性の糖代謝予後に関する研究：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 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 平成23年度総括・分担研究報告書 研究代表者 北川道弘、p40-46)では、糖尿病進展率は産後5年で新基準を用いたGDMは約20%、非GDM（糖尿病ハイリスク）では約1%であったのに対し、産後10年ではそれぞれ約30%と約15%であった。これは、妊娠中にGDMパターンを示さなかった場合でも、肥満や糖尿病家族歴のある糖尿病ハイリスクグループでは、産後5年以降は徐々に糖尿病を発症することを示している。また、GDM既往女性が糖尿病へ移行した場合、妊娠初期に高血糖に曝されると児の先天異常リスクが明らかに上がることも考慮すると、GDM既往女性において、産後5年間をしっかりとフォローアップするシステム構築が最低限必要であり、特に35歳未満の妊娠糖尿病発症女性はより高リスクであることから、35歳未満の女性の場合は特定健診に移行可能な40歳までは厳重にフォローア

ップすることが重要と考えられた。そのためには、①GDMの診断および管理中に産後の糖尿病移行リスクと生活スタイルの改善が重要であることをGDM女性へ啓発すること、②産後のフォローアップにむけて、産直後から産後1年以内の75gOGTTをルーチン化すること、③その後のフォローアップには、家庭医や糖尿病専門医によるフォローアップと、保健機関での3~4ヶ月、1歳6か月や3歳児の児健診と同時に行うGDM既往女性自身の検診システムもしくはフォローアップの確認およびリマインドシステムを普及させることが重要であると考えられる。

糖尿病発症の予防介入に関しては、妊娠中の生活スタイル介入、積極的母乳推進介入、境界型移行後のメトホルミン介入などが挙げられている。本研究の結果からも、産後6ヶ月時点での授乳がその糖尿病発症予防に関連する結果も得られ、今後は予防介入方法について、さらに検討する必要がある。また、本研究班のGDM3年~15年後の呼び出し検診による研究（平成26年度分担荒田）からは、3年以上のフォローアップ中断が明らかに糖尿病発症率を増加させており、定期的なフォローアップ自体がGDMから糖尿病への移行を予防している可能性がある。GDMフォローアップには長くても3年以上は間隔をあけないことが重要であろう。

また、出生コホート研究参加妊婦の母親（児の祖母）480名（祖母平均年齢63.6±5.0歳）を対象に、娘の妊娠・分娩時の母子健康手帳情報と既往・現病に関する質問票調査情報を解析したところ、妊娠中の母子手帳上の妊娠高血圧症候群とその女性の平均32年後の脳卒中罹患との関連（OR3.4(95%CI; 1.2-9.6, P=0.02)）、妊娠中の血圧値と平均32年後の高血圧罹患との関連、妊娠中の尿糖陽性と平均32年後の糖尿病

罹患と関連（陰性を基準とした場合、陽性（ $\geq ++$ ）の OR が 4.8 (95%CI; 1.2-18.7,  $p=0.025$ )) が明らかとなり、妊娠中の高血圧や尿糖陽性が女性の長期予後と密接に関連していることを日本人でも確認できた。

### 3. 糖代謝異常母体やPIH母体の児の予後

また、妊娠糖尿病や糖尿病母体から生まれた児に関するデータはプレリミナリーな結果ではあるが、5歳児や9歳児においてもなんらかの代謝指標に対照母体の児と差があることが明らかになり、特に9歳児のHbA1cはGDM母体群で非GDM母体群に比較して有意に高値であったことは注目に値する。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あり、今回の結果を基に、児を対象とした大規模な前向き観察研究が必要と考えられた。また、妊婦の出生時の母子手帳データと妊娠転帰との関連をみた母子手帳研究において、女性自身が胎児の際の母親の尿糖陽性と成人後の肥満とに密接な関連性があることが明らかになった。このことは、妊娠中の軽い高血糖でも児の成人してからの肥満に関連を示している可能性があり、今後の大きな課題といえよう。

### 4. 日本人のGDM発症と糖尿病・GDM発症関連遺伝子との関連（H25-26 度分担：宮越 敬）

GDMや糖尿病母体から生まれた児、すなわち、次世代への糖代謝に関する影響は、胎内や出生後の環境の他に、遺伝的要因も考える必要があり、日本人妊婦を対照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。GDM及びコントロール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。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。

### D. 結論

2010年に妊娠転帰を評価項目とした新診断基準によってGDMの診断がなされるようになり、全妊婦に占めるGDMの割合は、旧基準の3%から10%前後に増大した。新基準は、産後女性の糖尿病発症という点からも優れた基準であり、多施設によるGDM産後フォローアップの蓄積データの解析結果から、産後5年でGDMでは約20%が糖尿病へ移行し、糖尿病ハイリスクではあるが非GDMであった女性では1%しか糖尿病に移行しなかった。GDMと診断された女性を妊娠中の診断時の75gOGTTの血糖値や診断時のHbA1c、妊娠前肥満の有無、診断時の年齢にて産後の糖尿病への移行リスクを層別化することにより、増大したGDM女性をリスクの程度によってその後の管理指針を決めることでより効率のよいGDM既往女性の分娩後の管理が可能になると考えられた。また、その管理徹底により、将来の糖尿病および糖尿病合併症予防に寄与することが期待できる。そのために、今後行うべき点は、GDMフォローアップシステムを早急に確立すること、およびGDMと診断された女性、特にハイリスクに分類される妊娠糖尿病女性に対する糖尿病発症予防のための介入方法を早急に検討し、実施することが重要と考えられる。

GDMフォローアップシステムを早急に確立するために、1) 各関連学会を通じて医療機関や保健機関の連携を促進し、妊娠中に診断し管理

した医師は産後早期（約3か月以内）の糖負荷試験を確実にを行い、妊娠中あるいは産後の結果からリスク層別化後、家庭医、糖尿病専門医、場合によっては産科医によって、少なくとも産後5年間、あるいは特定健診に移行可能な40歳までは、厳重にフォローアップするシステムを早急に確立し、2）産後3年までの期間は既存の児健診システムを利用してGDM（やPIH）既往の女性への啓発と検診を行うことを提案する。既存の児健診システムとは、出産後の保健師による家庭訪問時（第1子のみ）、保健機関で実施される産後3～4か月後、産後1年6か月、および産後3年の児健診である。保健機関において、児の健診と同時にGDM（やPIH）既往の女性の検診もしくは定期通院の必要性や生活スタイル改善などの啓発を行うことが重要である。

次に、糖尿病発症の予防介入方法に関しては、妊娠中の生活スタイル介入、積極的母乳推進介入、IGT移行後のメトホルミンや $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬などによる介入が海外で挙げられている。本研究の結果からも、産後6ヶ月時点での授乳がその糖尿病発症予防に関連する結果も得られ、今後は予防介入方法について、さらに検討する必要がある。特に、糖尿病進展のリスクがより高いと考えられるGDMハイリスクグループに対して、糖尿病発症予防のための介入方法を検討し、日本人に対して有効な方法を早急に確立させていく必要がある。

3番目に、GDMや糖尿病母体から生まれた児に関するデータはプレリミナリーな結果ではあるが、5歳児や9歳児においてもなんらかの代謝指標にコントロール母体の児と差があることが明らかになった。海外においては、すでに、ハイリスク人種の糖尿病母体の児やGDM母体の児に対しての食事や運動などの生活スタイル修正

に関する啓発が行われている。我が国においては、いまだ現状把握も不十分であり、今後は児を対象とした大規模な前向き観察研究あるいは、母児を対象とした妊娠中から産後の生活スタイル修正などの介入効果を明らかにする必要がある。

4番目に、GDMや糖尿病母体から生まれた児、すなわち、次世代への糖代謝に関する影響は、胎内や出生後の環境の他に、遺伝的要因も考える必要があり、体格等の測定値、血液データなどの代謝指標のみならず、GDM・糖尿病関連遺伝子との関連や、エピジェネティックな変化との関連も同時に検討していく必要がある。

さらに、妊娠中の糖代謝異常のみならず、将来の女性および児のライフコースに影響する可能性のある妊娠中の異常（PIH、早産、蛋白尿、胎児発育不全など）も視野にいた、総合的な女性および児の対策を講じるための臨床研究と、その対策を講じる必要がある。

#### E. 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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ichihara A., Jwa S.C., Arata N. and Watanabe N. : Response to Metoki. Hypertension Research 2012 ;35(5) : 565-566
- Saisho Y, Miyakoshi K, Ikenoue S, Kasuga Y, Matsumoto T, Minegishi K, Yoshimura Y, Itoh H. ; Marked decline in beta cell function during pregnancy leads to the development of glucose intolerance in Japanese women. Endocr J. 2012 Dec 28. [Epub ahead of print]
- Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, Matsumoto T, Minegishi K, Yoshimura Y, Itoh H. ; Antepartum oral disposition index as a predictor of glucose intolerance postpartum. Diabetes Care. 2012 Apr;35(4):e32.
- Matsumoto T, Miyakoshi K, Minegishi K, Tanaka M, Yoshimura Y. ; Fetal growth and gestational hypertension in women classified as gestational diabetes mellitus defined by the new consensus criteria only. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012 Feb;91(2):272-3.
- Horikawa R. [Endocrine disease: progress in diagnosis and treatment. Topics: I. Progress in diagnosis; 5. Gonad: clinical approach to disorder of sex development (DSD)]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 101(4):965-74. : 2012 Japanese
- Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, Teramoto A, Tatsumi KI, Tachibana K, Katsumata N, Horikawa R. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. Endocr J. 59(9):771-80. :2012
- Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M. Nationwide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birthweight infants in Japan. Pediatr Int. 54(2):177-81: 2012
- 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).
- 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
- Saisho Y, Miyakoshi K, Ikenoue S, et al. Marked decline in beta cell function during pregnancy leads to the development of glucose intolerance in Japanese women. Endocr J. 2013;60:533-539.

- Ikenoue S, Miyakoshi K, Saisho Y, 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, in press.
- Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One*. 2013;8(3):e60105.
- 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).
- 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
- Saisho Y, Miyakoshi K, Ikenoue S, et al. Marked decline in beta cell function during pregnancy leads to the development of glucose intolerance in Japanese women. *Endocr J*. 2013;60:533-539.
- Ikenoue S, Miyakoshi K, Saisho Y, 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, in press.
- Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One*. 2013;8(3):e60105.
- 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.
- Sugiyama T, Nagao K, Metoki H, Nishigori H, Saito M, Tokunaga H, Nagase S, Sugawara J, Watanabe Y, Yaegashi N, *Japan Gestational Diabetes Study Group. et al:*



- Pregnancy outcomes of gestational diabetes mellitus according to pre-gestational BMI in a retrospective multi-institutional study in Japan. *Endocrine journal* 2014, 61(4):373-380.
- ・ 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
  - ・ 宮越 敬, 松本 直, 田中 守, 税所 芳史, 山田 桃, 門平 育子, 峰岸 一宏, 吉村 泰典; 診断基準改定により新たに検出される妊娠糖尿病の周産期予後に関する検討. *産婦人科の実際* (0558-4728) 2012; 61 (8号) : 1233-1238
  - ・ 宮越 敬, 田中 守, 松本 直, 峰岸 一宏, 吉村 泰典; 【インスリン抵抗性と妊娠】インスリン抵抗性と膵β細胞機能. *産科と婦人科* (0386-9792) 2012; 79 (1) : 39-43
  - ・ 宮越 敬; 周産期「妊娠とインスリン抵抗性」膵β細胞機能に着目した metabolic phenotype の検討 妊娠糖尿病の病態解明をめざして. *日本産科婦人科学会雑誌* (0300-9165) 2012; 64 (11) : 2265-2278
  - ・ 宮越 敬, 田中 守, 前原 佳代子, 秦 健一郎, 関根 章博, 税所 芳史, 松本 直, 峰岸 一宏, 伊藤 裕, 吉村 泰典; 日本人妊娠糖尿病における一塩基多型解析の試み. *糖尿病と妊娠* (1347-9172) 2012; 12 (1) : 96-98
  - ・ 小川浩平, 池谷美樹, 八代智子, 三井真理, 小澤伸晃, 渡邊典芳, 塚原優己, 久保隆彦, 村島温子, 荒田尚子, 左合治彦; 塩酸リトドリンの点滴投与が妊娠中の血糖に及ぼす影響についての検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 2012; 48(3) : 606-610
  - ・ 荒田尚子; 糖尿病と妊娠に関する最新のエビデンス. *プラクティス*, 2012; 29(4) : 401-406
  - ・ 和栗雅子; 【助産師による保健指導のポイント 3 ステップで理解!ハイリスク妊娠の周産期管理とケア】糖代謝異常合併妊娠(糖尿病、妊娠糖尿病). *ペリネイタルケア*. 2012; 31 (12) : 1239-1245 (2012. 12)
  - ・ 和栗雅子; 【糖尿病と妊娠における新たな展開】血糖コントロールはどこまで厳格にすべきか 健常妊婦の血糖値をふまえて. *Diabetes Frontier*. 2012; 23 (4) : 413-417 (2012. 08)
  - ・ 和栗雅子; 【糖尿病と妊娠-新たなパラダイムに立つ-】妊娠糖尿病と糖尿病合併妊娠の管理の実際. *プラクティス*. 2012; 29 (4) : 412-418 (2012. 07)
  - ・ 和栗雅子; 【レジデントも知っておきたい母性内科 産科と内科のコラボ】代謝内科 血糖値の高い妊婦を紹介されたら. *月刊レジデント* 2012; 5 (2) : 32-39 (2012. 02)
  - ・ 和栗雅子; 【インスリン抵抗性と妊娠】正常妊娠とインスリン抵抗性. *産科と婦人科*. 2012; 79 (1) : 15-19 (2012. 01)
  - ・ 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) : 1827-1831 (2012. 08)
  - ・ 安日一郎; 【糖尿病と妊娠における新たな展開】妊娠時に診断された耐糖能異常