

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+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(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(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、妊娠前 BMI  $25\text{kg}/\text{m}^2$  (OR 3.14 (1.72-5.74))、GDM 診断時の 75 g OGTT 120 分血糖値  $153\text{mg}/\text{dl}$  (2.87 (1.32-6.21))、GDM 診断時の HbA1c(NGSP) 5.6% (2.82 (1.32-6.21))、GDM 診断時の 75 g OGTT60 分血糖値  $180\text{mg}/\text{dl}$  (2.27 (1.00-5.15))、妊娠中のインスリン注射使用量 20U/日 (2.14 (1.09-4.17)) 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 75g OGTT 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のが、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で、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と、娘の妊娠時年齢・妊娠前 BMI・初産で調整すると、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を予測するうえで、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“ 降圧薬がいらな  
くなること”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、「受診リマインダー」  
機能、「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「質問掲示板」や 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(183 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(5.6%で OR5.9 (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 25kg/m<sup>2</sup>、妊娠中のインスリン注射使用量 20U/日、GDM 診断時の 75gOGTT の 60 分血糖値 180mg/dl、120 分血糖値 153mg/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(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(児の祖母)(平均年齢 63.6 ± 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 (++) 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

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で承認を得た。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歳児健診の場で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、産科医と内科医（糖尿病専門医）の連携、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（183 mg/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、妊娠前BMI 25kg/m<sup>2</sup> オッズ比3.14（95%信頼区間：1.72-5.74）、GDM 診断時の75gOGTT 120分血糖値 153mg/dl（2.87（1.32-6.21））、GDM 診断時のHbA1c(NGSP) 5.6%（2.82（1.32-6.21））、GDM 診断時の75gOGTT60分血糖値 180mg/dl（2.27（1.00-5.15））、妊娠中のインスリン注射使用量 20U/日（2.14（1.09-4.17））、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、GDM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、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、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 $63.6 \pm 5.0$ 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（++）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 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）も視野にいれた、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: 1. 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, Yasui 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 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 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

- 新しい診断基準の意義と問題点 .  
Diabetes Frontier . 2012 ; 23 ( 4 ) :  
400-406(2012.08)
- ・ 安日一郎 ; 【最新臨床糖尿病学 下-糖尿病学の最新動向-】 ライフステージ・タイプ別糖尿病の病態と治療 妊娠糖尿病 HAPO 研究から得られた EBM . 日本臨床 (0047-1852)70 巻増刊 5 最新臨床糖尿病学 (下) : 94-100(2012.07)
  - ・ 安日一郎 ; 糖尿病と妊娠 妊娠糖尿病の最新のエビデンスと新たな課題 . 日本糖尿病教育・看護学会誌 (1342-8497)2012 ; 16 ( 1 ) : 56-59(2012.03)
  - ・ 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,
  - ・ 山本晶子、西垣五月、水野裕介、宮下健悟、野田雅裕、内木康博、堀川玲子 ビタミンD 欠乏症12例の検討 ホルモンと臨床59 特集小児内分泌学の進歩2011 291-294,2012
  - ・ 島田由紀子、堀川玲子、有阪治 胎生期性ホルモンの空間認知能への影響を粘土の造形表現からみた検討 ホルモンと臨床58 特集小児内分泌学の進歩2010 1107-1110,2012
  - ・ 堀川玲子 小児思春期発症摂食障害の現状と予後 最新医学 67(9) : 2032-2039(2012)
  - ・ 堀川玲子 : 思春期早発症 内分泌代謝専門医ガイドブック (成瀬光栄・平田結喜緒・島津章編集) 診断と治療社 (2012.11; pp.271-273)
  - ・ 堀川玲子 : やせに関連する疾患 鑑別すべき疾患 小児科学レクチャー 介入すべきポイントがわかる小児の肥満とやせ Q&A (杉原茂孝編集) 総合医学社 (2012.9 pp.1039-1047)
  - ・ 和栗雅子 : 【妊娠糖尿病】妊娠糖尿病の血糖管理法の実際 . 日本産科婦人科学会雑誌 . 2013 ; 65(3) : 1140-1146(2013.03)
  - ・ 河田理永、和栗雅子、山本周美、山田佑子、和田芳直、中西功 : 妊娠初期のcontinuous glucose monitoringとカーボカウント導入が、その後のより安定した血糖コントロールに有効だった1型糖尿病合併妊婦2症例 . 糖尿病と妊娠 . 2013 ; 13(1) : 115-121 (2013.08)
  - ・ 和栗雅子 : 【妊娠糖尿病の最先端】妊娠糖尿病における目標血糖値 . 月刊糖尿病 . 2013 ; 5(6) : 37-40 (2013.06)
  - ・ 和栗雅子 : 【診断と検査】妊娠糖尿病の説明 . 日本医事新報 . 2013 ; 4666 : 22-27 (2013.9)
  - ・ 和栗雅子 : 【糖尿病の病態・検査】妊娠糖尿病の管理 出産前と出産後 . 糖尿病ケア . 2013 ; Vol(No.) : 32-41 (2013.09)秋季
  - ・ 和栗雅子 . 妊婦の糖尿病 . 今日の治療指針2014
  - ・ 和栗雅子 : 【先天異常・糖代謝異常妊娠の合併症】胎児合併症 . 「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス . 金芳堂 , 京都 , 2013 ; 118-122 (2013.5)
  - ・ 和栗雅子 : 【当センターにおけるGDMフォロー - 糖代謝異常妊娠の管理】GDMのフォロー . 「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス , 金芳堂 , 京都 , 2013 ; 217-220 (2013.5)
  - ・ 和栗雅子 : 【糖代謝異常妊娠の管理】運動療法 . 「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス ,

- 金芳堂，京都，2013；188-194（2013.5）
- ・ 和栗雅子．妊娠糖尿病合併女性の糖代謝予後に関する研究～5年以内糖尿病進展例との比較～．妊娠を起点を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年度 総括・分担研究報告．2013.3；67-73．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
  - ・ 安日一郎．糖尿病と DOHaD．産科と婦人科 80(5)：595-598，2013．
  - ・ 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．
  - ・ 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．
  - ・ 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
  - ・ 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．
  - ・ 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．
  - ・ 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．
  - ・ 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
  - ・ 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
  - ・ 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
  - ・ 宮越敬，税所芳史，吉村泰典．産後のフォローアップ．月刊糖尿病．東京：医学出版社；2013．p. 61-66．
  - ・ 宮越敬，池ノ上学，春日義史，et al．妊娠時の代謝の変化 1.母体の変化 A.糖代謝の変化 2)インスリン感受性の観点から．In: 難波光義，杉山隆，editors．「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス．京都：金芳堂；2013．p. 38-42．
  - ・ 税所芳史，宮越敬，吉村泰典，et al．ホルモン療法実践マニュアル「糖尿病・妊娠糖尿病」．In: 青木大輔，金山尚裕，百枝幹雄，若槻明彦，editors．産科と婦人科．東京：診断と治療社；2013．p. 57-66．
  - ・ 池ノ上学，宮越敬，税所芳史，et al．当院における新診断基準導入後の妊娠糖尿病の臨床像に関する検討．糖尿病と妊娠．2013;13:84-87．
  - ・ 宮越敬，税所芳史，池ノ上学，et al．妊娠糖尿病既往女性における産後早期糖代謝異常の発症に関する検討．糖尿病と妊娠．2013;13:88-92．

- 堀川玲子 思春期の女性のやせ、摂食障害, 臨床婦人科産科 2013; 67(7):663-670.
  - 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;
  - A.Mito, N. Arata, S. C. Jwa, N. Sakamoto, Q. Dongmei, A. Murashima, A. Ichihara, R. Matsuoka, A. Sekizawa, Y. Ohya, M. Kitagawa : PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION IS A STRONG RISK FACTOR FOR HYPERTENSION JUST 5 YEARS AFTER DELIVERY: -A DOUBLE COHORT STUDY AT THE NATIONAL CENTER FOR CHILD HEALTH AND DEVELOPMENT AND SHOWA UNIVERSITY HOSPITAL, TOKYO.ISSHP2012 . Geneva . 2012.6.12
  - Y Kugishima, I Yasuhi, H Yamashita, M Fukuda, T Watanabe, Y Mizutani, A Kuzume, T Hashimoto, S Sugimi, Y Umezaki, S Suga, N Kusuda. Risk factors associated with postpartum impaired glucose tolerance at the first postpartum screening in women with gestational diabetes. 33rd Annual Meeting Society of Maternal-Fetal Medicine, February 11-16, 2013, San Francisco, USA
  - Miyashita K, Noda M, Mizuno Y, Nishigaki S, Yamamoto A, Naiki Y, 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
2. 学会発表
- Horikawa R.; Association of fetal IGF-I, leptin, and adiponectin with fetal and early postnatal growth in NCCHD cohort study. 52th ESPE meeting (Leipzig, Germany, Set 20, 2012)
  - Asako Mito, Naoko Arata, Dongmei Qui, Naoko Sakamoto, Yukihiro Oya, Ryu Matsuoka, Akihiko Sekizawa, Atsuhiko Ichihara, Atsuko Murashima, Michihiro Kitagawa: Blood Pressure at 20 Weeks' Gestation is Predictive of Hypertensive Disease in Pregnancy and is Independently Associated With 5-year Hypertensive Morbidity Post Delivery American Heart Association High Blood Pressure Research Scientific session; New Orleans .2013.9.12
  - I. Yasuhi, H. Yamashita, M. Fukuda, Y. Kugishima, T. Watanabe, Y. Mizutani, A. Kuzume, T. Hashimoto, S. Sugimi, Y. Umezaki, 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.
- 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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 7<sup>th</sup> International Diabetes in Pregnancy (DIP) Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome, and Pregnancy. Florence, 2013.3.15 (3 / 13-16)
  - 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 8<sup>th</sup> World Congress on Developmental Origins of Health and Disease, Singapore 2013.11.17-20
  - Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. Fuke T, Miuno S, Nagai T, hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.19)
  - Maternal thyroid function during early pregnancy and neurodevelopmental outcome at 6 years. Naiki Y, Takahashi C, Miyashita K, Nishigaki S, Mizuno Y, Horikawa R. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.20)

- Long-term metabolic effects of two growth hormone (GH) doses in short Japanese children born small for gestational age (SGA). Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T, Ogawa Y, Kiyomi F, Kappelgaard A.M. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.19)
- Asako Mito, Naoko Arata, Dogmei Qui, Naoko Sakamoto, Yukihiro Ohya, Atsuko Murashima, Atsuhiro 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
- 池ノ上 学, 宮越 敬, 税所芳史, 春日義史, 門平育子, 松本 直, et al. ; 当院における新基準導入後の妊娠糖尿病の臨床像に関する検討 . 第28回日本糖尿病妊娠学会年次学術集会 . 東京 . 2012年 11月 .
- 宮越 敬, 税所芳史, 池ノ上 学, 春日義史, 松本 直, 峰岸一宏, et al. ; 妊娠糖尿病既往女性の産後糖代謝異常発症の予測指標に関する検討 . 第28回日本糖尿病妊娠学会年次学術集会; 東京 . 2012年11月 .
- 坂井健児, 宮越 敬, 門平育子, 松本直, 峰岸一宏, 田中 守, et al. ; 経口糖負荷試験 1 点陽性例を示す妊娠糖尿病の母体臨床像に関する後方視的検討 . 第48回日本周産期新生児医学会総会・学術集会; 大宮 . 2012年7月 .
- 宮越 敬. 臍 細胞機能に着目した metabolic phenotype に関する検討—妊娠糖尿病の病態解明を目指して—. 第 64 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 . 2012 年 4 月
- 邱 冬梅, 坂本 なほ子, 大矢 幸弘 ; SGA 児における母体要因の検討 . 第 71 回日本公衆衛生学会総会 . 山口 . 2012.10.25
- 荒田尚子 : 糖尿病合併妊娠の臨床研究 : 内科的観点から . 第 28 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会 . 東京 . 2012.11.17 ( シンポジウム B 5. )
- 小川浩平, 荒田尚子, 坂本なほ子, 八代智子, 三戸麻子, 久野 道, 山口晃史, 村島温子, 久保隆彦, 左合治彦: 母体血中脂肪が出生体重に与える影響についての検討 . 第 28 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会 . 東京 . 2012.11.17
- 入江聖子, 荒田尚子, 小川浩平, 池谷美樹, 高橋美恵子, 八代智子, 坂本なほ子, 村島温子, 左合治彦: 肥満妊婦における適切な体重増加に関する検討 . 第 28 回日本糖尿病・妊娠学会 . 東京 . 2012.11.17
- 三戸麻子, 荒田尚子, 左 勝則, 坂本なほ子, 邱 冬梅, 村島温子, 松岡 隆, 関沢明彦, 大矢幸弘, 久保隆彦, 市原淳弘, 北川道弘: 妊娠高血圧症候群発症に伴う 5 年後生活習慣病予後の検討 . 第 33 回日本妊娠高血圧学会 . 長崎 2012.9.8
- 青木宏明, 荒田尚子, 鈴木 明, 田沼有希子, 上出泰山, 杉林里佳, 三井真理, 梅原永能, 塚原優己, 久保隆彦, 北川道弘, 左合治彦: 母体の低出生体重は Late preterm birth の発生と関連があるか? .

- 第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会．大宮．2012.7.9
- ・ 小川浩平，荒田尚子，久保隆彦，左合治彦，北川道弘，塚原優己，渡辺典芳，梅原永能，三井真理： 母体身長による妊娠中の試適体重増加量の検討．第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会．大宮．2012.7.9
  - ・ 八代智子，荒田尚子，小川浩平，小高賢一，久保隆彦，塚原優己，渡辺典芳，左合治彦，村島温子： 塩酸リトドリン点滴による膵 細胞機能への影響について．第 55 回日本糖尿病学会学術集会．横浜．2012.5.18
  - ・ 三戸麻子、森本 聡、荒田尚子、左 勝則、坂本なほ子、邱 冬梅、村島温子、松岡 隆、関沢明彦、大矢幸弘、北川道弘、市原淳弘： 妊娠高血圧症候群合併患者における 5 年後の血圧予後．第一回日本臨床高血圧フォーラム．大阪 2012.5.13
  - ・ 西垣五月，野田雅裕，水野裕介，山本晶子，宮下健悟，内木康博，荒田尚子，堀川玲子： 幼児期代謝指標と母体因子との関連．第85回日本内分泌学会学術総会．名古屋．2012.4.19
  - ・ 三戸麻子； 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 2013年3月2日 つくば国際会議場
  - ・ 加嶋 倫子，西本 裕紀子，森元 明美，寺内 啓子，藤本 素子，川原 央好，和栗 雅子； 当センターにおける妊娠糖尿病患者の食事摂取状況の検討．第 28 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会．東京．2012 年 11 月
  - ・ 村田 将春，和栗 雅子，石井 桂介，岩田 みさ子，中西 功，光田 信明； 新 GDM 診断基準導入前後での当センターにおける軽症耐糖能異常症例の比較．第 28 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会．東京．2012 年 11 月
  - ・ 釘島 ゆかり，山下 洋，渡辺 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； 妊娠糖尿病の産褥初回 75gOGTT 異常の予測関連因子．第 28 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会．東京．2012 年 11 月
  - ・ 安日一郎； 妊娠糖尿病における SMBG の新たな適応について．第 28 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会．東京．2012 年 11 月
  - ・ 安日一郎； 糖尿病合併妊娠における臨床研究の行方 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．第 28 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会．東京．2012 年 11 月
  - ・ 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．一般口演：高得点演題
  - ・ 堀川玲子；SGA 性低身長症の成長ホルモン治療 第 85 回日本内分泌学会学術総会（名古屋、2012 年 4 月 19 日）
  - ・ 西垣五月，野田雅裕，水野裕介，山本晶子，宮下健悟，内木康博，荒田尚子，堀

- 川玲子；幼児期代謝指標と母体因子との関連 第85回日本内分泌学会学術総会（名古屋、2012年4月19日）
- ・ 宮下健悟，山本晶子，西垣五月，水野裕介，野田雅裕，内木康博，堀川玲子；血中IGF-Iと各種因子との相関 第85回日本内分泌学会学術総会（名古屋、2012年4月19日）
  - ・ 堀川玲子；エコチル調査と小児内分泌・代謝疾患 第115回日本小児科学会学術集会（福岡、2012年4月21日）
  - ・ 内木康博，野田雅裕，水野裕介，西垣五月，宮下健悟，山本晶子，荒田尚子，堀川玲子；成育コホートによる母体と5歳児の代謝マーカーとの相関の検討 第115回日本小児科学会学術集会（福岡、2012年4月21日）
  - ・ 磯島豪，島津章，横谷進，田中敏章，立花克彦，勝又規行，堀川玲子；小児期から成人期を通して使用可能なInsulin-like growth factor-I(IGF-I)の基準値の設定 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月27日）
  - ・ 西垣五月，水野裕介，山本晶子，宮下健悟，内木康博，荒田尚子，堀川玲子；周産期母体因子と出生児代謝指標の関連 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）
  - ・ 堀川玲子，田中敏章，横谷進，清野佳紀，小川憲久，清見文明；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とIGF-I SDSの相関 Anne-Marie Kappelgaard 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）
  - ・ 田島敏広，安達昌功，大藺恵一，田中敏章，長谷川奉延，堀川玲子，横谷進；日本人における成長ホルモン治療（GH）データベースNordipADデータからの中間報告 脂質代謝に対する影響 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）
  - ・ 山本晶子，西垣五月，水野裕介，宮下健悟，内木康博，堀川玲子；本邦妊婦のビタミンD充足状況と胎児発育の前方視的検討 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）
  - ・ 内木康博，宮下健悟，山本晶子，西垣五月，水野裕介，伊藤裕司，中村知夫，荒田尚子，堀川玲子；妊娠時母体が甲状腺機能異常を指摘された児の6歳時の予後 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）
  - ・ 堀川玲子，水野裕介，西垣五月，宮下健悟，山本晶子，内木康博，荒田尚子，渡邊典芳，伊藤裕司；健常児と低出生体重児における臍帯血および1歳児血中IGF-Iと成長 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）
  - ・ 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
  - ・ 黒川理永，和栗雅子，和田芳直，中西功；妊娠初期・妊娠中後期にCGM施行した1型糖尿病合併妊婦5症例から分かること．第56回日本糖尿病学会年次学術集会；熊本．2013.5，ポスター
  - ・ 管 沙織，西本裕紀子，森元明美，加嶋

- 倫子，寺内啓子，藤本素子，川原央好，和栗雅子，高岸和子：血糖管理が旅行な妊娠糖尿病患者の栄養状態と出生児の体格の検討．第56回日本糖尿病学会年次学術集会；熊本．2013.5，一般口演
- ・ 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
  - ・ 池ノ上学，宮越敬，春日義史，et al. 妊娠糖尿病の血糖プロフィールならびにインスリン導入予測因子に関する検討．第 65 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会，2013 年 5 月，札幌．
  - ・ 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検討：JGSG study．第 65 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会，2013 年 5 月，札幌．
  - ・ 池ノ上学，宮越敬，春日義史，et al. 当院における基準改定後の妊娠糖尿病 Screening の現状．第49回日本周産期新生児医学会総会・学術集会，2013年7月，横浜．
  - ・ 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
  - ・ 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
  - ・ 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・新生児医学会総会および学術集会；横浜．2013.7，一般口演
  - ・ 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・新生児医学会総会および学術集会；横浜．2013.7，一般口演
  - ・ 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・新生児医学会総会および学術集会；横浜．2013.7，一般口演

- ・ 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，2013.7.14-16,横浜市
- ・ 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
- ・ 和栗雅子：糖尿病網膜症の管理・治療で連携・共有すべき全身情報～糖尿病合併妊娠の血糖管理と眼底管理の問題点～第19回日本糖尿病眼学会総会；神戸。2013.8, シンポジウム
- ・ 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
- ・ 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予測する。第34回日本高血圧学会総会。大阪。2013.10.25
- ・ 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
- ・ 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 一般口演
- ・ 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 一般口演
- ・ 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
- ・ 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、佐中真由実、穴澤園子、本田正志、大崎綾、橋本貢士、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

- 郎, 川崎英二, 上妻友隆, 堀 大蔵, 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
- ・ 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
  - ・ 和栗雅子. プレ妊娠からの療養指導を考える ~ 耐糖能異常患者のプレ妊娠からの療養指導 ~. 第 29 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会; 岐阜. 2013.11, シンポジウム
  - ・ 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. 第 29 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会; 岐阜. 2013.11, 一般口演
  - ・ 山本周美, 和栗雅子, 加嶋倫子, 和田芳直, 中西功. 1 型糖尿病合併妊婦における 2 種の異なる食事療法の血糖管理効果 - カーボ表と食品交換表を用いた場合の比較 -. 第 29 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会; 岐阜. 2013.11, 一般口演
  - ・ 加嶋倫子, 西本裕紀子, 森元明美, 五郎畑美穂, 藤本素子, 恵谷ゆり, 和栗雅子: 低炭水化物食を行った妊娠糖尿病患者の血糖管理および栄養状態についての検討. 第 29 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会; 岐阜. 2013.11, ポスター
  - ・ 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
  - ・ 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
  - ・ 高橋千恵, 服部淳, 内田登, 山本晶子, 内木康博, 堀川玲子; 1 歳児の脂質代謝マーカーと体格・乳児期の栄養法についての検討-母子コホート研究から 第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 (東京, 2013 年 10 月 10 日)
  - ・ 堀川玲子, 田中敏章, 横谷進, 小川憲久, 清見文明, Kappelgaard Anne-Marie; 日本人 SGA 性低身長症における長期成長ホルモン治療の代謝への影響 第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 (東京, 2013 年 10 月 11 日)
  - ・ 山本晶子, 服部淳, 高橋千恵, 内田登, 内木康博, 堀川玲子; 本邦乳児におけるビタミン D の充足状況とその影響 第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 (東京, 2013 年 10 月 11 日)
  - ・ 内木康博, 宮下健悟, 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 荒田尚子, 堀川玲子; 妊娠時母体が甲状腺機能異常を指摘された児の 6 歳時の予後 第 86 回日本内分泌学会学術総会 (仙台, 2013 年 4 月 26 日)
  - ・ 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・授乳婦を苦手にならない 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

図1. 本研究の目的

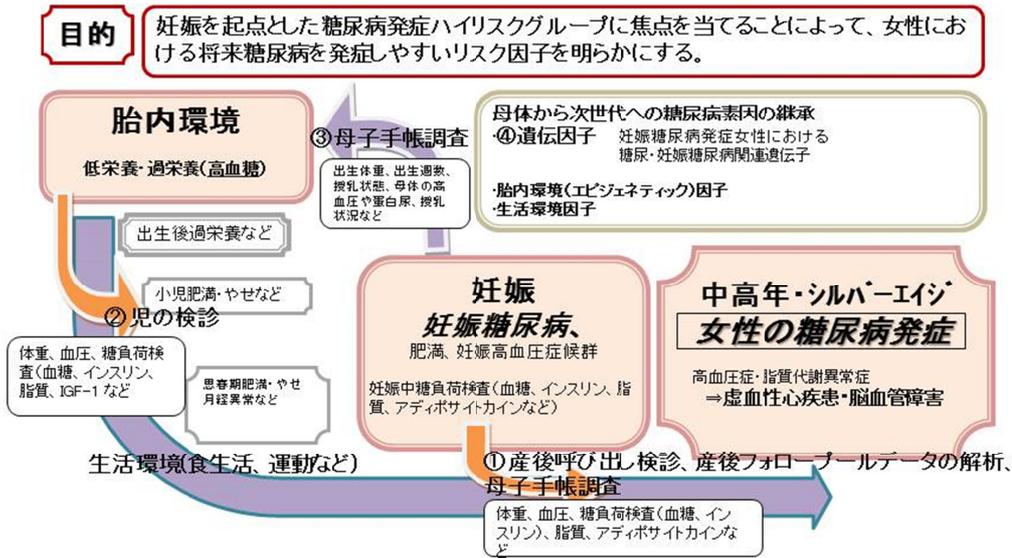


図2. 本研究の概要

**目的** 妊娠を起点とした糖尿病発症ハイリスクグループに焦点を当てることによって、女性における将来糖尿病を発症しやすいリスク因子を明らかにする。

**方法**

	全国実態調査研究 と研修プログラム作成	産後フォローアップデータの 解析	産後母児健診	母子手帳調査	SNS活用に関する 研究	糖尿病・妊娠糖尿病 関連遺伝子研究
H24年度	全国周産期施設、糖尿病専門医、プライマリケア医を対象とした妊娠糖尿病の産後管理に関する調査研究(H24宮越・坂本・荒田)	<ul style="list-style-type: none"> <li>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和栗)</li> <li>GDM既往女性の産後早期の耐糖能異常のリスク因子に関する研究(H25安日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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荒田)</li> <li>胎内高血糖暴露と児の肥満や代謝指標との関連性(H26堀川)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>祖母世代の出産時のイベントと現在の健康状態との関連性(H25坂本)</li> </ul>	GDM既往女性のフォローアップにおけるFacebookなどのSNS活用に関する研究(H24安日)	日本人の妊娠糖尿病発症と糖尿病・妊娠糖尿病関連遺伝子とβ細胞機能との関連(H25-26宮越)
H25年度	医療者を対象とした妊娠糖尿病(GDM)や妊娠高血圧症候群の産後フォローアップに関する研修プログラム作成(H25和栗)	<ul style="list-style-type: none"> <li>GDM既往女性における授乳の産後糖代謝・脂質細胞機能への影響(H25荒田)</li> <li>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安日)</li> <li>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和栗)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>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妊娠糖尿病や肥満発症などとの関連性(H26坂本)</li> </ul>		
H26年度						

女性における糖尿病発症ハイリスクアプローチ方法の提言作成(担当:荒田・和栗・安日)

妊婦健診、産後・児検診(5歳までの児検診での母親検診)や40歳以上が対象となる特定健診での女性における糖尿病発症ハイリスクアプローチ方法を確立し、提言を行う。

- 効果**
- 女性の糖尿病発症ハイリスクグループの選別が可能となる。
  - 妊娠中や児検診、特定健診時の女性の糖尿病ハイリスク群への介入が可能となる。
  - 家族介入による次世代の生活習慣病の予防介入が可能となる。

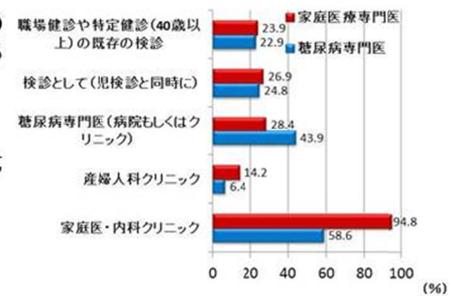
女性・次世代の健康増進  
医療費節約効果

図3. 妊娠糖尿病・妊娠高血圧症候群を合併された女性の産後フォローに関する医療機関への実態調査(H24年度分担:安日・荒田・和栗・坂本)

産科医: 日本産婦人科医会所属医療施設(医会施設): 2072施設	回答率
日本周産期・新生児医学会専門医制度研修施設(研修施設): 650施設	53%
糖尿病診療担当医:	40%
日本糖尿病学会専門医4,476名のうち、ランダムに抽出した500名	
日本周産期・新生児医学会専門医制度研修施設(研修施設): 650施設	32%
高血圧診療担当医:	32%
日本高血圧学会認定専門医: 539名	
日本周産期・新生児医学会専門医制度研修施設: 650施設	37%
家庭医療専門医:	22%
日本プライマリ・ケア連合学会家庭医療専門医: 約500名	27%

- ✓ 妊娠糖尿病既往女性に対し、医療者の約半数しか産後の再評価をやっていない。長期フォローアップの方法については全く確立されておらず実施も不十分であった。
- ✓ また、糖尿病専門医は産後に耐糖能が正常となった妊娠糖尿病例の長期のフォローアップを保健施設や家庭医で行うことを希望するものが多く、家庭医療専門医の95%は家庭・内科クリニックでのフォローアップが適当と回答した。
- ✓ 妊娠高血圧症候群に関しては、脳・心血管病やのちの高血圧症の危険因子であることは産科医も内科医も約8~9割が認識していたが、産後降圧薬不要となった時点でフォローは終了となっていた。

産後再診断時に75g糖負荷試験結果が正常型であった場合、長期的(産後1年以上以降)なフォローアップはどこで行うのがよいか(複数回答)



宮越敬ら 糖尿病と妊娠14(1)、2014 ; 荒田尚子ら 糖尿病と妊娠14(1)、2014; Mito A et al., Pregnancy and Hypertension, 2015 in press

図4. 妊娠糖尿病および妊娠高血圧症候群既往女性の産後フォローアップを推進する医療の研修プログラム作成(H25年度分担:和栗)

プライマリ・ケア医のための医療者教育マニュアルを作成し、第7回日本プライマリ・ケア連合学会・秋季生涯教育セミナー(2013/11/16-17、大阪)で実際に参加型セミナーを開催した。

妊娠糖尿病女性と妊娠高血圧症候群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

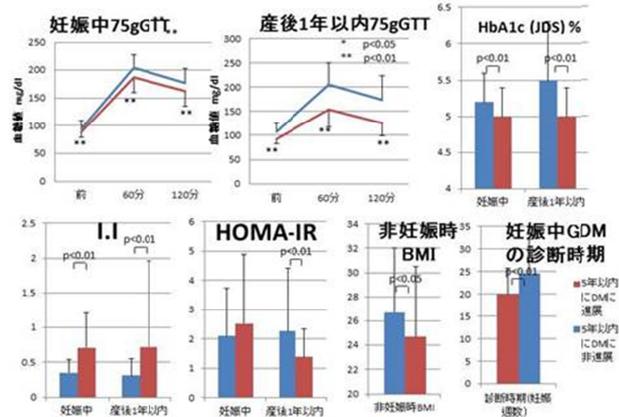
<p>妊娠糖尿病合併女性の産後フォローアップに関する研修カリキュラム案</p> <p><b>【一般目標】</b> 妊娠糖尿病合併した妊娠において、出産後の母児の健康を保つために、女性とその児の糖代謝異常等に関する長期的予後を理解し、出産後の妊娠糖尿病合併女性の長期フォローアップ方法を身につける。</p> <p><b>妊娠糖尿病の出産後管理</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 妊娠糖尿病の定義および診断</li> <li>2. 妊娠糖尿病合併女性の出産後の糖代謝の評価方法</li> <li>3. 妊娠糖尿病合併女性およびその児の産後の長期的な糖代謝異常等に関するリスク</li> </ol> <p><b>到達目標</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 妊娠糖尿病の定義および診断基準について詳細に説明できる。</li> <li>2. 妊娠糖尿病の病態を理解し、自ら診断することができる。</li> <li>3. 妊娠中に明らかとなった糖尿病、糖尿病合併妊娠について定義および診断について詳細に説明できる。</li> <li>4. 分娩後の糖代謝の評価方法について説明できる。</li> <li>5. 産後長期的な妊娠糖尿病既往の女性とその児の糖代謝異常等に関する長期的なリスクを説明できる。</li> <li>6. 産後長期的な妊娠糖尿病既往女性のフォローアップ方法を説明できる。</li> </ol>	<p>妊娠高血圧症候群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</p> <p><b>【一般目標】</b> 妊娠高血圧症候群を合併した女性の出産後の合併症を防止し、母児の健康を保つために産後の血圧変化について理解し、出産後長期的な血圧管理の方法を身につける。</p> <p><b>妊娠高血圧症候群の出産後管理</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 産褥期や産後高血圧の病態</li> <li>2. 治療法・血圧コントロール目標</li> <li>3. 長期管理</li> </ol> <p><b>到達目標</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 産褥期の高血圧発症率について理解し、詳細に説明することができる。</li> <li>2. 産褥期の高血圧の病態を理解し、自ら診断することができる。</li> <li>3. 産褥期の高血圧の血圧コントロール目標について理解し、治療を行う能力を身につける。</li> <li>4. 授乳中に使用可能な降圧薬を理解し、詳細に説明できる。</li> <li>5. 産後長期的な血圧管理の重要性について理解し、実践する能力を身につける。</li> </ol>
--	--

図5 妊娠糖尿病合併女性の糖代謝予後に関する研究 — 5年以内の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)

妊娠糖尿病から糖尿病に5年以内に進展した例でのリスク因子を後方視的に明らかにした。

対象と方法：

大阪府立母子保健総合医療センターにおいて、妊娠糖尿病と診断された女性のうち追跡できた393名（追跡率：46.9%）の妊娠中および産後1年以内の75g糖負荷試験データを中心に解析を行った。

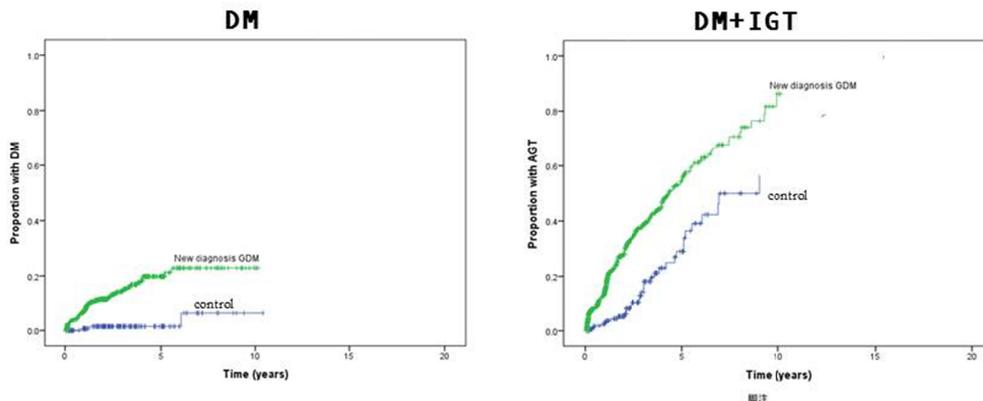


結果：

- ① 非妊娠時の肥満や妊娠中早期のGDM診断のほか、妊娠中および産後1年以内の再診断での75gOGTTの耐糖能やインスリン分泌能が産後早期の糖尿病発症に関連した。
- ② 特に産後1年以内のインスリン抵抗性が産後5年以内の糖尿病発症予測に関連した。

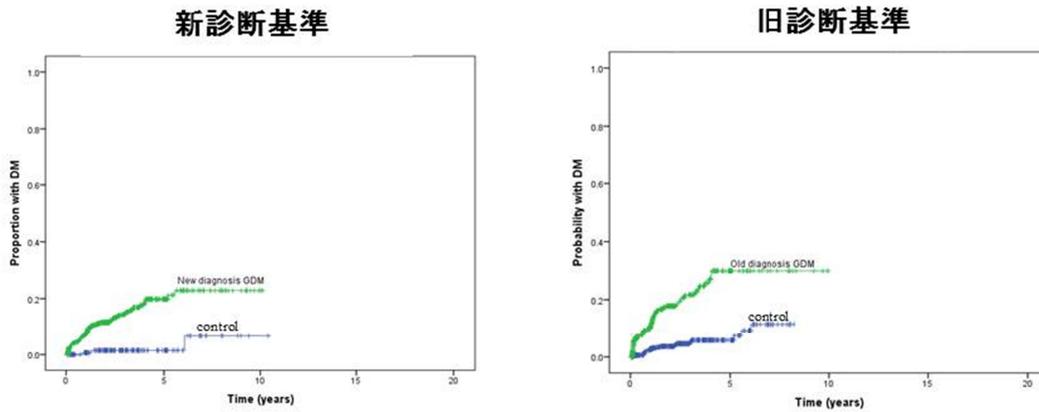
結論：産後検診システム構築の際に、分娩後1年以内にインスリンやHbA1c値を含めた75g糖負荷試験を行うことが重要である。

図6.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:新診断基準による妊娠糖尿病の産後5年の糖尿病または耐糖能異常(糖尿病+境界型)進展率 (H26年度分担: 和栗)



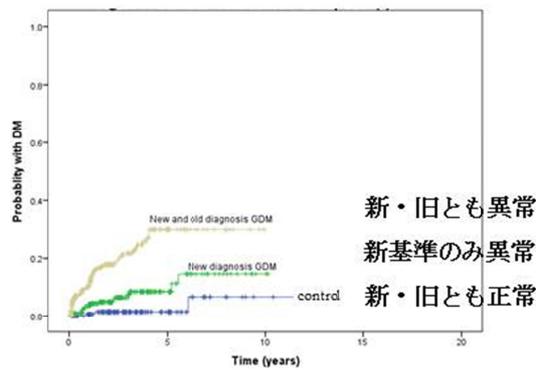
産後5年時の進展率 (%)		
妊娠中	DM	DM+IGT
非GDM	1	29
GDM	20	55
	Log-rank test p < 0.001	Log-rank test p < 0.001

図7. 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:  
妊娠糖尿病の産後5年の糖尿病進展率—旧診断基準と旧診断基準の相違  
(H26年度分担:和栗)



産後5年時の進展率		
妊娠中	新診断基準	旧診断基準
非GDM	1%	6%
GDM	20%	30%
	Log-rank test p < 0.001	Log-rank test p < 0.001

図8. 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:  
妊娠糖尿病の産後5年の糖尿病進展率—新基準と旧基準の相違  
(H26年度分担:和栗)



産後5年時の進展率 (%)	
妊娠中のGTT	DM
新・旧とも正常	1
新基準のみ異常	8
新・旧とも異常	30
	Log-rank test p < 0.001

図9.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: GDM既往女性におけるtotal risk score (H26年度分担: 和栗)

		score
Insulin 注射(≧20U/日)	なし	0
	あり	1
分娩時年齢	<35歳	0
	≧35歳	-2
妊娠前肥満	<25	0
	≧25	3
PG60分値	<180mg/dL	0
	≧180mg/dL	2
PG120分値	<153mg/dL	0
	≧153mg/dL	3
GDM診断時HbA1c	<5.6	0
	≧5.6	3

図10.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: リスクグループ別の5年後糖尿病に進展する推定確率 (H26年度分担: 和栗)

model 2 Risk groups according to linear predictor

Risk Group	score
Low risk group	<=3
Middle risk group	4~8
High risk group	>=9

Group	5年後に糖尿病に進展する推定確率
Low risk group	4.22%
Middle risk group	21.05%
High risk group	54.57%

log-rank test P<0.001

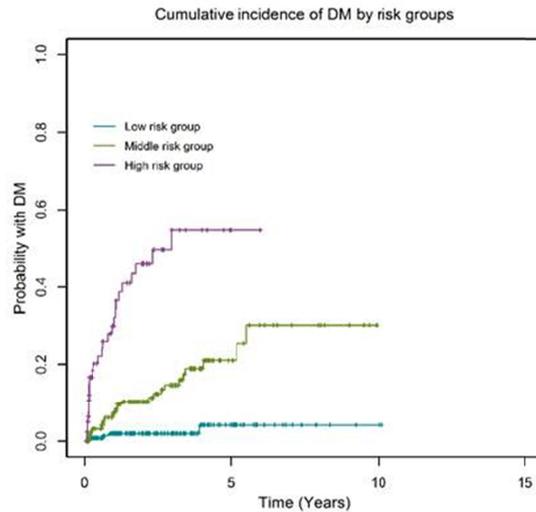
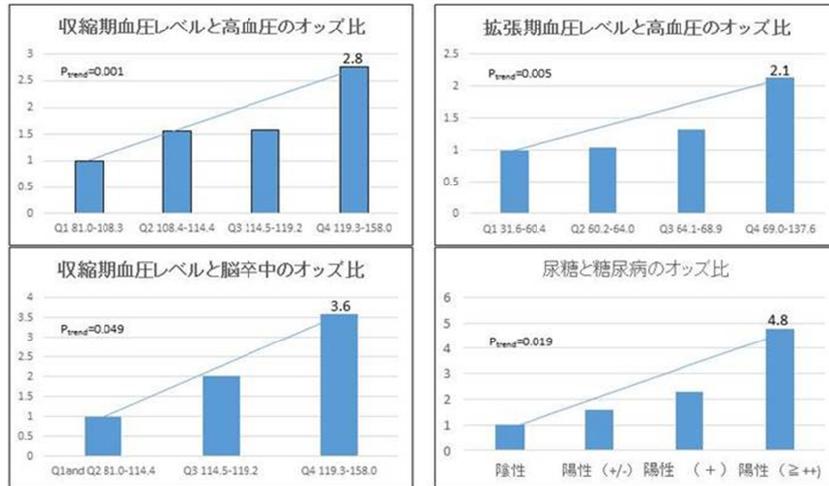


図11. 祖母世代の出産時のイベントと現在との健康状態との関連性-母子健康手帳情報を利用して-(H25年度分担:坂本)



妊娠中の血圧高値や尿糖出現、蛋白尿の出現は、数十年後にそれぞれ高血圧・脳卒中、糖尿病、腎臓病を発症する可能性が高いことを日本人において明らかにした。

図12. GDM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 (H25年度分担:荒田)

- 成育医療研究センターでの263例のGDM既往女性において授乳の産後糖代謝および膵β細胞機能への影響を検討

- 産後1~3ヶ月の糖代謝異常の頻度は、非完全母乳群で19.1%、完全母乳群で13.5%であったが、有意差はなし。
- 完全母乳達成は産褥早期のインスリン感受性および膵β細胞機能を改善させた。
- 妊娠20週までの診断と妊娠中のインスリン治療が産褥早期の耐糖能異常と関連した（それぞれの調整オッズ比は2.3と3.1）。

	産後1-3ヶ月後 糖代謝指標		P value
	完全母乳 (n=111)	非完全母乳 (人工栄養+混合) (n=152)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	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(日)	62.5±31.0	59.0±20.9	0.2694
I/HOMA-IR	1.5±0.80	1.2±0.96	0.0016*
II	0.74±0.62	0.87±1.4	0.3798
AUC (Insulin/Glu)	0.25±0.13	0.28±0.14	0.201
Matsuda index	11.2±5.3	9.8±6.6	0.0707
DI AUC * Matsuda index	2.4±0.80	2.1±0.76	0.0124*

**表1. 産褥早期の糖代謝異常発症に関連したリスク因子の多重ロジスティック回帰分析結果（H25年度分担:安日）**

Multivariate logistic regression models testing the association between the risk factors and postpartum AGT.<sup>a</sup>

Variables	Model 1 <sup>b</sup>		Model 2 <sup>c</sup>	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Pre-pregnancy BMI	1.05 (0.93–1.20)	0.43	0.90 (0.92–1.18)	0.70
1-h plasma glucose, mg/dL	0.99 (0.97–1.01)	0.50	0.99 (0.97–1.01)	0.42
HbA <sub>1c</sub>	1.71 (0.46–6.64)	0.42	1.96 (0.50–8.24)	0.33
Insulinogenic index	0.10 (0.01–0.74)	0.002	–	–
Insulinogenic index <0.4	–	–	5.70 (1.69–21.66)	0.005
Insulin therapy in pregnancy	3.39 (1.04–12.01)	0.004	3.43 (1.03–12.55)	0.044

Abbreviations: AGT, abnormal glucose tolerance; CI, confidence interval; BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters); HbA<sub>1c</sub>, hemoglobin A<sub>1c</sub>.

<sup>a</sup> The models were adjusted for maternal age, gestational age at oral glucose tolerance test, and fasting and 2-h plasma glucose levels.

<sup>b</sup> Insulinogenic index used as a continuous variable.

<sup>c</sup> Insulinogenic index used as a categorical variable.

Y. Kugishima, Ichiro Yasuhi, et al. Risk factors associated with abnormal glucose tolerance in the early postpartum period among Japanese women with gestational diabetes. International Journal of Gynecology and Obstetrics in press, 2014

**表2. 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:リスクレベルと全体の割合および、管理案(H26年度分担:和栗)**

リスクレベルとリスクスコア	全体の割合(%)	管理案
Low risk -2~3	48%	3年毎に75gGTT
Middle risk 4~8	41%	1年毎75gGTT
High risk 9~12	11%	要介入 3ヶ月毎フォロー→1年後75gGTT

表3. 日本人の妊娠糖尿病発症と糖尿病・妊娠糖尿病発症関連遺伝子との  
 関連: 遺伝因子の作用および妊娠糖尿病および2型糖尿病発症との関連  
 (H25-26度分担: 宮越)

Near by Gene	インスリン作用 との関連	GDM関連遺伝子としての報告	日本人2型糖尿病関連遺伝子としての報告
DUSP9	インスリン感受性	なし	あり
MTNR1B	インスリン分泌	あり	なし
ANKRD55	インスリン感受性	なし	なし
HHEX/IDE	インスリン分泌	あり	あり
CILP2	インスリン感受性	なし	あり
FTO	インスリン感受性	あり	あり
SPRY2	インスリン感受性	なし	あり
MAEA	インスリン感受性	なし	あり
IGF2BP2	インスリン感受性	あり	あり
SRR	インスリン分泌	あり	あり

表4. 妊娠糖尿病既往女性の産後短期・長期予後および妊娠高血圧症候群既往女性の長期予後研究結果のまとめ

副題名、年度、分担研究者	研究デザイン(地域)	観察時期	対象(と方法)	妊娠糖尿病既往女性の産後短期発症率(罹患率)境界リスク因子
GDM既往女性の産後早期の耐糖能異常のリスク因子に関する研究(平成25年度安日)	単施設 後方視的観察研究 (長崎県大村市)	産後早期 (産後6.9 ± 1.5週)	169例のGDM既往女性(追跡率81.3%) (2007年1月～2011年11月に産後GTT施行、2010年6月まで旧基準でGDM診断、それ以降は新基準で診断)	34%が糖代謝異常(糖尿病型3.55% + 境界型30.7%)
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(平成26年度安日)	単施設 後方視的観察研究 (長崎県大村市)	産後1.5年 (産後平均68週、中央値57週)	307例のGDM既往女性(旧基準1116例、新基準191例)	48%が糖代謝異常(糖尿病型10% + 境界型38%)
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(平成24年度和果)	単施設 後方視的観察研究 (大阪府和泉市)	産後5年以内・産後5年以降	1982年～2010年6月に分娩し、GDM(新基準)と診断され、分娩後追跡した393例(追跡率46.9%)を5年以内にDMMに進展した42例と5年以降にDMMに進展した12例、最終診断時にDMMに進展しなかった393例に分けてDM進展リスクを検討	最終的に糖尿病に進展してしまう方が、早期(5年以内)に進展するか否かは、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)が予測の一助となる。糖尿病に5年以内に進展するか、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(1L)とインスリン抵抗性(HOMAR)が予測の一助となる。5年以内に糖尿病に進展するリスク因子は多重ロジスティック回帰分析の結果、非妊娠時BMI25以上(オッズ比7.15(95%CI: 1.87-27.4)、診断週数20週以下(オッズ比4.41(1.5-13.4))、
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(平成26年度和果)	4施設 後方視的観察研究 (大阪府和泉市・長崎県大村市・東京都世田谷区・東京都品川区)	産後5年時 (GDM(新)平均1049日、中央値401日、非GDM平均1113日、中央値430日)	4施設の産後連続データのあるGDM(新基準)既往女性870例(追跡率68.6%)および非GDM既往女性(糖尿病ハイスケ+1)172例(旧基準GDM既往女性467例(追跡率89.5%)、非旧基準GDM既往女性574例)を対象に、カプランマイヤー法により産後5年後の糖尿病への累積移行率を算出。	GDM(新基準)既往女性での多重ロジスティック回帰モデルによる糖尿病型進展のリスク因子: 妊娠前BMI 25kg/m <sup>2</sup> (オッズ比3.14(1.72-5.74))、 妊娠中のインスリン注射使用量 20U/日(2.14(1.09-4.17))、 GDM診断時の75g糖負荷試験(OGTT)の60分血糖値 180mg/dl(2.27(1.00-5.15))、 同120分血糖値 153mg/dl(2.87(1.32-6.21))、 GDM診断時のHbA1c(NGSP) 5.6%(2.82(1.32-6.21))、 分娩時年齢35歳未満(1.85(1.01-3.33))
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(平成26年度荒田)	3施設 後方視的観察研究 (大阪府和泉市・東京都世田谷区・東京都品川区)	産後3～15年後 (平均6.5年)	産後3年から15年経過した妊娠中耐糖能正常(対照群)群60例、GDM群202例、呼び出し検査を行った(呼び出し率<20%)	GDM群で47.0%が糖代謝異常(糖尿病型29.0%)、対照群で8.0%が糖代謝異常(糖尿病型0%) (p<0.001)。
GDM既往女性における授乳の産後糖代謝・胰岛細胞機能への影響(平成25年度荒田)	単施設 後方視的観察研究 (東京都世田谷区)	産後早期 (1～3ヶ月)	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%)	1-3ヶ月時点非完全母乳群に比較し、完全母乳群でHOMA-Rが有意に低く(Disposition index(DI)・胰岛機能)が有意に高値、完全母乳群でインスリン感受性と胰岛機能の改善あり。
祖母世代の出産時のイベントと現在の健康状態との関連性(平成25年度坂本)	単施設 横断研究 (東京都世田谷区)	産後約20～45年 (平均32年)	2010年12月から2013年9月の出生コホート研究参加妊婦の母親(兄の祖母)480名(祖母平均年齢63.6 ± 5.0歳)に関する娘の妊娠・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	妊娠中の母子手帳上の妊娠高血圧症候群と脳卒中の既往・現病と関連(OR3.4(95%CI: 1.2-9.6, P=0.02)) 妊娠中の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)に増加。 妊娠中の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)に増加。 妊娠中の尿糖陽性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。