

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 26 年度 総括・分担研究報告書

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

. 総括研究報告

- 1 . 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
荒田尚子 1

. 分担研究報告

- 1 . 新基準によって診断された妊娠糖尿病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~
和栗雅子 1
- 2 . 妊娠糖尿病既往女性における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
荒田尚子..... 1
- 3 . 妊娠糖尿病既往女性の産褥耐糖能異常のリスク因子に関する研究
安日一郎..... 1
- 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
堀川玲子..... 1
- 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
坂本なほ子 1
- 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
宮越 敬..... 1

. 研究成果の刊行に関する一覧表..... 1

. 研究成果の刊行物・別刷..... 1

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 of 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) が妊娠中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が行われた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-1、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

(49.8 vs 52.5 cm (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 57.9 cm)。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 25kg/m²)、妊娠中のOGTT時の60分値(180mg/dl)・120分値(153mg/dl)高値、妊娠中診断時のHbA1c(5.6%)高値、インスリン注射使用(20U/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 1kg/m²)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. 厚生学の指標. 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

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)
分担研究報告書

新基準によって診断された妊娠糖尿病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～

研究分担者 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

研究要旨

妊娠糖尿病(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%が、新基準では20%が糖尿病に進展していた。非GDM女性では、旧基準では6%が、新基準では1%のみ糖尿病に進展していた。また、新たに新基準であらたに診断されたGDMも分娩後5年で8%が糖尿病へ進展していた。GDM(新基準)既往女性において、妊娠前BMI 25kg/m²、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 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リスクが高く、これらが独立した有意なリスクと考えられた。

今回の結果より、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は適しており、DMに進展しやすいリスクレベル別に管理徹底することで、効率よくフォローアップでき、将来の糖尿病および糖尿病合併症を予防することに繋がると考えられた。

研究協力者

荒田 尚子 (国立成育医療研究センター
周産期・母性診療センター 母性内科 医長)

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)

安日 一郎 (国立病院機構長崎医療セン
ター 産婦人科 部長)

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)

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)

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)

宮越 敬 (慶應義塾大学医学部産婦人科
専任講師)

diabetes mellitus ; 以下GDM)の約半数以上が分娩後に糖代謝異常に進展していたこと¹⁾²⁾、20論文のメタアナリシスでもGDM既往女性の2型糖尿病発症の相対危険率は妊娠中正常血糖女性の7.43倍(95%信頼区間4.79~11.51)であったこと³⁾が報告されている。また、肥満などリスク因子をもつ場合は、より糖尿病に進展しやすいことも報告されている⁴⁾⁵⁾。

2010年にGDMの定義・診断基準が改定されたが⁶⁾、新基準による妊娠糖尿病の産後比較的長期の糖尿病進展に関する報告は未だみあたらない。そこで、改訂前より旧基準での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妊娠糖尿病診断例と同様に産後定期的にフォローアップしている2施設(大阪府立母子保健総合医療センター、成育医療研究センター)を含めた4施設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

A. 研究目的

これまでに、妊娠糖尿病(gestational

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すること、さらにその結果をもとに今後どのように分娩後管理を行なっていくべきかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 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GTTによるフォローアップを行われた1041症例を対象とし(表1)、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妊娠糖尿病の有無での産後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。尚、多胎妊娠、ダンピング症候群、IADPSG基準でのovert diabetes in pregnancy(PG0分値 126mg/dl or HbA1c 6.5% or 随時またはPG120分値 200mg/dl(この場合はPG0分値、HbA1cで確認、リトドリン点滴中にGDMと診断された例、ステロイド投与中にGDMと診断された例は除外した。

2. GDMの定義・診断基準としては、2010年6月までは旧基準⁷⁾を用い、同年7月以降は新基準⁶⁾を用いた。

新基準

GDM群 : OGTTのPG値のカットオフ値(0分値92/1時間値180/2時間値153mg/dl) で1~3ポイント陽性 (PG120分値 200mg/dl+ HbA1c < 6.5% も含む)

overt DM群 : PG0分値 126mg/dl or HbA1c 6.5% or 随時またはPG120分値 200mg/dl (この場合はPG0分値、HbA1cで確認) or 糖尿病網膜症の存在

旧基準

GDM群 : OGTTのPG値のカットオフ値(0分値100/1時間値180/2時間値150mg/dl) で2~3ポイント陽性)。新基準によるovert DMは除外した。

3. 分娩後追跡時のGTT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。

4. 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。

5. 統計的解析は2群間の比較はt検定、もしくはノンパラメトリック検定にて行った。分娩後の糖尿病への累積移行率についてはカプランマイヤー法により算出し、群間比較には、ログランク検定を用いた。連続変数であるリスク因子においては、ROC曲線におけるカットオフ値を求めた。DM発症に関連する要因を調べるため、単変量と多変量ロジスティック回帰分析を行った。

減数法ロジスティック解析により、有意差が見られた変数によってリスクスコアモデルを構築した。各症例についてDM進展予測確率を計算し、3%未満を低リスク、中リスク、20%以上を高リスクグループとし、分類した。リスクグループ毎にカプランマイヤー曲線を描いた。

全ての検定は有意水準を0.05とした両側検定であった。解析にはSPSS ver.21を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は既存検体、資料等のみを用いる研究である。「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日付、平成19年8月16日全部改正)によると、このような研究では、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けるこ

とを必ずしも要しないが、研究者等は当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない。そこで本研究においては、大阪府立母子保健総合医療センター掲示板等において、当該研究の実施について告知している。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担当医師、一部のコメディカルが検査結果の内容を確認する必要があるが、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厳重に取り扱う。検査結果を医学雑誌、学会などで発表する必要があるが、この場合も患者のプライバシーに関する情報が外部に漏れないよう管理し、個人情報を特定できないようにする。

C. 研究結果

1.4 施設の OGTT 症例数、フォローアップデータ数、分娩期間、最近の OGTT 実施月および非 GDM と新基準 GDM のフォローアップ数、追跡期間を(表1)に、背景として、分娩時年齢、初産婦率、妊娠前 BMI、分娩週数、出生時体重・児 SD を(表2)に示す。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。

2. 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%だった。また、非 GDM(control)の進展率は各々1%、29%だった($p < 0.001$) (表1)。

3. 旧診断基準による GDM および非 GDM(control)の産後 5 年の糖尿病進展率は各々30%、6%だった($p < 0.001$) (表2)。

4. 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妊娠糖尿病では 8%が糖尿病へ進展していた($p < 0.001$) (表3)。

5. 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($p < 0.001$) (表4)。

6. 単変量ロジスティック解析において、妊娠前 BMI、妊娠中インスリン注射使用量 20U/日、初期に診断、OGTT0分血糖値、60分血糖値、120分血糖値、糖尿病家族歴、HbA1c値が有意に関連あると考えられた(表3)。

7. 多変量ロジスティック解析において、model 1 では、分娩時年齢(35歳)(0:なし、1:あり)、妊娠前BMI(連続変数)、妊娠中インスリン注射使用量 20U/日(0:なし、1:あり)、初期に診断(0:なし、1:あり)、OGTT0分血糖値(連続変数)、60分血糖値(連続変数)、120分血糖値(連続変数)、糖尿病家族歴(0:なし、1:あり)を投入し、妊娠前BMI、妊娠中インスリン注射使用量 20U/日、120分血糖値、糖尿病家族歴(0:なし、1:あり)が糖尿病進展の独立危険因子であった(表4)。さらに、非妊娠時BMI、OGTT0分血糖値、60分血糖値、120分血糖値、GDM診断時HbA1c値、分娩時年齢に関しては、ROC曲線を描出しカットオフ値をそれぞれ求め、24.8(log-rank test $p < 0.001$)、88.5mg/dL($p < 0.001$)、194.5 mg/dL($p < 0.001$)、174.5mg/dL($p < 0.001$)、5.6%($p < 0.001$)、34.5歳($p < 0.001$)であった。model 2 では、血糖以外の連続変数についてはカットオフ値を用い、model 1 + GDM診断時HbA1c値を投入した。その結果、妊娠前BMI 25kg/m²、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%の場合に、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(表4)。Model 3ではmodel 2 と同じ因子を投入したが、OGTT時の血糖値にも上記で求めたカットオフ値を用いたが、結果はmodel 2とほぼ同様の結果であったことから(表4)、以下の解析ではOGTTの血糖カットオフ値は妊娠糖尿病の診断に用いるカットオフ値を使用したmodel 2で行った。

8. Model 2を用い、妊娠前BMI 25kg/m²、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、その総スコア値を用いて5年後糖尿病進展推定確率をおよび累積率を示した(図5)。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(図6)。

D. 考察

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。

図4に示したように、OGTTの陽性ポイントが多くなるほど、糖尿病に進展しやすいことがわかるが、たとえ1ポイント陽性でも3ポイントとも陰性の場合に比べ、将来糖尿病になりやすいことも明白であり、1ポイント陽性でも放置してはならないことがわかる。

糖尿病に進展しやすいリスク因子として、これまでの報告をまとめると、肥満(上半身・内臓脂肪型)⁴⁾⁵⁾、GDMの診断時期(早期)⁹⁾、空腹時高血糖^{5),9-10)}、妊娠中の耐糖能異常⁹⁾、総インスリン分泌低下¹⁰⁾、早産¹⁰⁾、出産後早期のOGTTの異常¹⁰⁾、出産からの期間⁵⁾などが指摘されており、これらのリスク因子をもつものは、産後耐糖能が正常化しても、定期検査などの管理を続けることが必要であると考えられる。最近でも同様の報告結果が示されており¹¹⁻¹³⁾、さらに1つのリスク因子を持つ場合より2つ以上のリスク因子が重なれば重なるほどより糖尿病に進展しやすいことも指摘されている¹²⁾。

今回の検討でも、妊娠糖尿病既往女性の分娩後5年の糖尿病進展リスクは、妊娠前肥満(BMI 25kg/m²)、妊娠中のOGTT時の60分値(180mg/dl)・120分値(153mg/dl)高値、妊娠中診断時のHbA1c(5.6%)高値、インスリン注射使用(20U/日)、分娩時年齢(<35歳)が独立した有意なリスクであった。

妊娠糖尿病既往女性の分娩後のフォローアッ

プに関して、米国糖尿病学会、米国産婦人科学会では、産後6から12週間に75g OGTTを行い、NGTでも3年毎に検査、体重管理、運動励行などが必要であり、IGTでは、栄養指導に加え、必要に応じMetforminなどの使用も推奨¹⁴⁾、カナダ糖尿病学会では、産後6週から6か月に75g OGTTを行い、その後は3年毎にFPGを測定、その値が100~108mg/dlの際には75g OGTTを行うことを推奨¹⁵⁾、英国ガイドラインでは、産後6週にFPGを測定、以後1年毎に測定することを推奨¹⁶⁾している。日本産婦人科学会では、産後6~12週間に75g OGTTを施行することを推奨¹⁷⁾しているが、その後の管理に関して確立されたものはない。

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。

以上の結果を基に、Low risk groupでは3年に1度の75g OGTT、Middle risk groupでは1年毎75g OGTT施行、High risk groupでは3ヵ月毎の介入、1年後75g OGTT施行するリスクレベル案を(表5)に示す。

以前よりGDMの分娩後管理が重要であることは指摘されてきたが、多くのGDM既往女性のフォローアップはなされておらず、その多くが将来完全な糖尿病および糖尿病合併症になってしまうことが危惧される。脱落例の多くは、分娩後の定期検査や診察などの管理が大切であることを知らないでいると思われ、そのような例を少しでも減らすためには、妊娠中から分娩後管理の重要性について十分説明しておくこと、

分娩後の退院前にも再度説明すること、再診断のOGTTは卒乳後の産後1年にも必ず施行すること、1ヶ月健診以降も定期的な検査や診察を受けること、日常生活での自己管理法を指導しておくこと、などが重要である、と考えられるが、GDMと診断された女性全てに毎年OGTTを施行することは医療施設としても大変困難である。DMに進展する確率により分けたりリスクレベル別に管理することで限りある労力・費用を無駄にすることなく、かつDMへ進展しないよう効率よくフォローアップしていくことができるのではないかと考える。

E. 結論

新基準による妊娠糖尿病の診断は、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。

F. 参考文献

1. O'Sullivan JB: Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn :174, 1981
2. O'Sullivan JB: Diabetes mellitus after GDM. Diabetes 40: 131-135, 1991
3. Bellamy L, et al: Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 373: 1773-1779, 2009
4. O'Sullivan JB: Body weight and subsequent diabetes mellitus. JAMA 248: 949-952, 1982
5. Coustan DR, et al: Gestational diabetes: Predictor of subsequent disordered glucose metabolism. Am J Obstet Gynecol 168: 1139-1145, 1993
6. 日本糖尿病・妊娠学会 妊娠糖尿病診断基準検討委員会：妊娠糖尿病診断基準変更に関する委員会報告．糖尿病と妊娠, 10: 21, 2010
7. 妊婦の糖尿病診断基準ならびに管理検討小委員会日：糖代謝異常妊婦とくに妊娠糖尿病の診断に関する指針(案)．日産婦誌, 36: 2055-58, 1984
8. 葛谷 健, 他: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告．糖尿病 42 : 385-404, 1999
9. Kjos SL, et al: Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Diabetes 44: 586-591, 1995
10. Damm P, et al: Predictive factors for the development of diabetes in women previous gestational diabetes mellitus. Am J Obstet gynecol 167: 607-616, 1992
11. Pirkola J, et al: Prepregnancy overweight and gestational diabetes as determinants of subsequent diabetes and hypertension after 20-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 95: 772-778, 2010
12. Schaefer-Graf UM, et al: How do we reduce the number of cases of missed postpartum diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus? Diabetes Care 32: 1960-1964, 2009
13. Golden SH, et al: Antepartum glucose tolerance test results as predictors of type 2 diabetes mellitus in women with a history of gestational diabetes mellitus: a systematic review. Gen Med 6: 109-122, 2009
14. ACOG: Committee Opinion Postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol, 113: 1419-1421, 2009
15. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Methods. Can J Diabetes, 37: Suppl 1: S4-7, 2013
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy: Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. NICE, 2008.
17. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医学会：妊婦の耐糖能検査は？産婦人科診

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 和栗雅子: 糖尿病・妊娠糖尿病. 調剤と情報. Vol.20 No.11: 54-58, 2014
5. 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
6. 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
7. 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

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

表 1. 4施設における妊娠中OGTT症例数および、産後フォローアップ症例数、追跡率

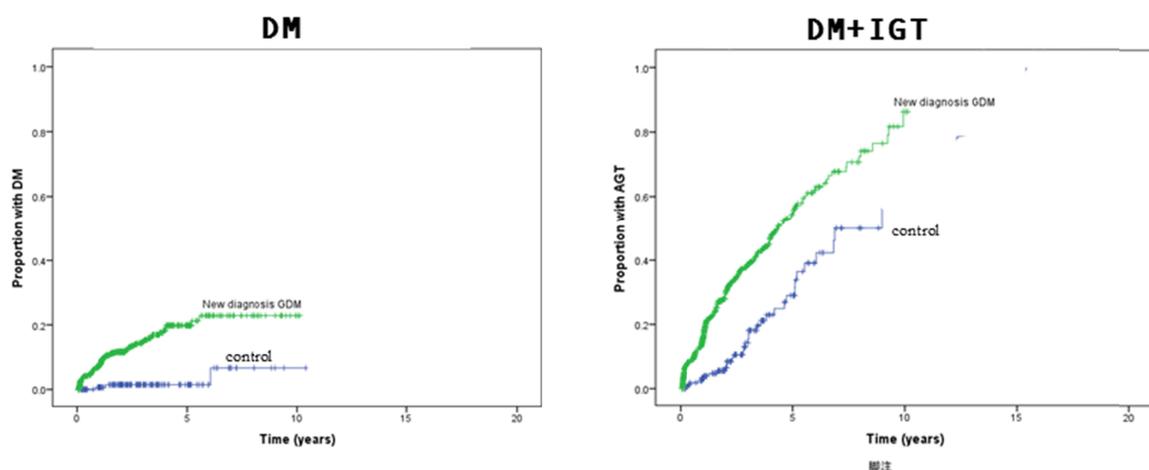
	新基準				旧基準			
	妊娠中GTT		産後GTT		妊娠中GTT		産後GTT	
	症例数	症例数	フォローアップ率 (%)		症例数	症例数	フォローアップ率 (%)	
成育	GDM数	312	203	65.1	GDM数	99	80	80.8
	非GDM数	NA	3	-	非GDM数	216	126	-
大阪	GDM数	539	271	50.3	GDM数	171	147	86.0
	非GDM数	2295	164	7.1	非GDM数	2662	288	10.8
長崎	GDM数	293	290	99.0	GDM数	172	171	99.4
	非GDM数	NA	2	-	非GDM数	123	121	-
昭和	GDM数	124	106	85.5	GDM数	80	69	86.3
	非GDM数	NA	3	-	非GDM数	47	39	-
総数	GDM数	1268	870	68.6	GDM数	522	467	89.5
	非GDM数	NA	172	-	非GDM数	3048	574	-

妊娠中の診断	フォローアップ数	mean follow up duration (days)	median follow up duration (days)
非GDM	172	1113	430
新基準GDM	870	1049	401
Total	1042		

表2. 対象例の背景

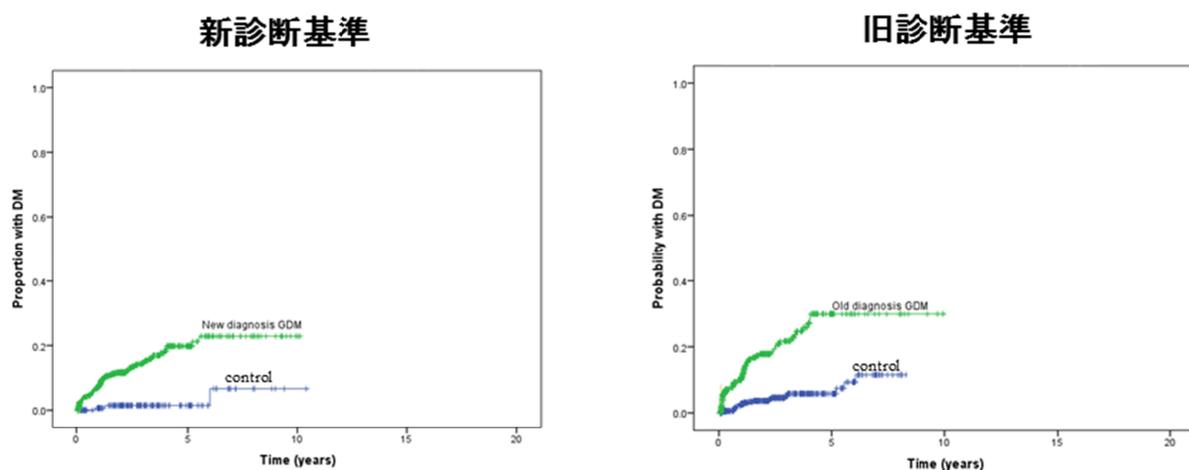
分娩時年齢 (歳)	34.5 ± 7.7
初産婦 (%)	48.8
妊娠前BMI (kg/m ²)	23.4 ± 5.1
分娩週数 (週、日)	38.3 ± 4.2
出生時体重 (g)	3016.5 ± 519.2
児SD	0.23 ± 1.2

図 1 . 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



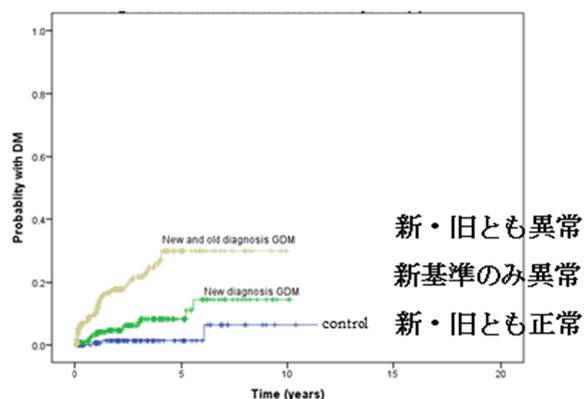
産後 5 年時の進展率 (%)		
妊娠中	DM	DM+IGT
非GDM	1	29
GDM	20	55
	Log-rank test p < 0.001	Log-rank test p < 0.001

図 2 . 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



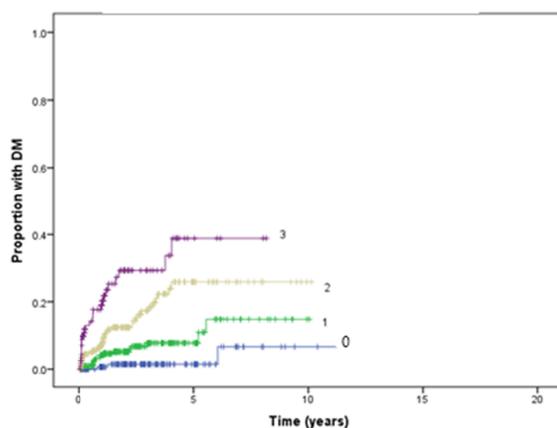
産後 5 年時の進展率		
妊娠中	新診断基準	旧診断基準
非GDM	1%	6%
GDM	20%	30%
	Log-rank test p < 0.001	Log-rank test p < 0.001

図3. 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—



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4. 妊娠糖尿病の産後5年の糖尿病進展率
—新診断基準の1ポイント、2ポイント、3ポイントの異常による相違—



産後5年時の進展率 (%)	
妊娠中GTTの異常ポイント数	DM
0	1
1	8
2	26
3	39
Log-rank test p < 0.001	

表3. 単因子logistic解析

変数	Crude OR	OR (95% CI)		P
		Lower	Upper	
施設				0.001
大阪	1.42	0.86	2.34	0.176
長崎	0.48	0.24	0.98	0.045
昭和	0.17	0.04	0.70	0.015
分娩時年齢	0.99	0.95	1.04	0.712
妊娠前BMI	1.10	1.06	1.14	<0.001
Inslin注射(≧20U/日)(あり)	3.63	2.25	5.87	<0.001
初期に診断	2.29	1.36	3.85	0.002
PG0	1.04	1.02	1.07	<0.001
PG60	1.02	1.01	1.03	<0.001
PG120	1.03	1.02	1.04	<0.001
家族歴(第1親等+同胞)(あり)	1.81	1.14	2.89	0.013
分娩時年齢(≧35歳)	0.66	0.42	1.05	0.079
妊娠前肥満(BMI≧25)	3.60	2.27	5.72	<0.001
PG0≧92	1.71	1.08	2.70	0.022
PG60≧180	2.39	1.32	4.33	0.004
PG120≧153	2.34	1.29	4.23	0.005
中HbA1c(NGSP)≧5.6	4.10	2.36	7.09	<0.001
PG0≧89	2.40	1.50	3.82	<0.001
PG60≧195	3.63	2.28	5.80	<0.001
PG120≧175	3.70	2.33	5.86	<0.001

表4. 多因子logistic解析

多因子ロジスティック回帰分析 model 1 (強制投入法)

変数	変数名(spss)	Coef	adjusted OR	OR (95% CI)		P
				Lower	Upper	
分娩時年齢(≧35歳)	ye3a	0.01	1.01	0.96	1.06	0.794
妊娠前BMI	ye5a	0.09	1.09	1.04	1.15	<0.001
Inslin注射(≧20U/日)(あり)	ye7a	1.13	3.10	1.71	5.65	<0.001
初期に診断(あり)	ye8a	0.26	1.30	0.71	2.37	0.390
PG0	ye9a	0.00	1.00	0.97	1.03	0.948
PG60	ye10a	0.00	1.00	0.99	1.02	0.384
PG120	ye11a	0.02	1.02	1.01	1.03	<0.001
家族歴(第1親等+同胞)(あり)	ye18a	0.68	1.97	1.08	3.59	0.026
施設間差を調整						

多因子ロジスティック回帰分析 model 2 (強制投入法)

変数	変数名(spss)	Coef	adjusted OR	OR (95% CI)		P
				Lower	Upper	
Inslin注射(≧20U/日)(あり)	ye7a	0.76	2.14	1.09	4.17	0.026
初期に診断(あり)	ye8a	0.43	1.54	0.80	2.95	0.199
家族歴(第1親等+同胞)(あり)	ye18a	0.41	1.51	0.73	3.12	0.265
分娩時年齢(≧35歳)	ye4a	-0.61	0.54	0.30	0.99	0.048
妊娠前肥満(BMI≧25)	ye6a	1.14	3.14	1.72	5.74	<0.001
PG0≧92	ye12a	-0.24	0.78	0.42	1.46	0.444
PG60≧180	ye13a	0.82	2.27	1.00	5.15	0.050
PG120≧153	ye14a	1.05	2.87	1.32	6.21	0.008
中HbA1c(NGSP)≧5.6	ye16a	1.04	2.82	1.49	5.32	0.001
施設間差を調整						

多因子ロジスティック回帰分析 model 3 (強制投入法)

変数	変数名(spss)	Coef	adjusted OR	OR (95% CI)		P
				Lower	Upper	
Inslin注射(≧20U/日)(あり)	ye7a	0.53	1.69	0.85	3.39	0.136
初期に診断(あり)	ye8a	0.26	1.30	0.68	2.51	0.429
家族歴(第1親等+同胞)(あり)	ye18a	0.54	1.71	0.82	3.56	0.151
分娩時年齢(≧35歳)	ye4a	-0.63	0.53	0.29	0.99	0.045
妊娠前肥満(BMI≧25)	ye6a	1.10	3.01	1.62	5.59	<0.001
GDM診断時HbA1c(NGSP)≧5.6	ye16a	0.88	2.41	1.28	4.53	0.007
PG0≧89	ye19a	0.17	1.18	0.62	2.25	0.606
PG60≧195	ye20a	0.68	1.97	1.03	3.78	0.041
PG120≧175	ye21a	1.02	2.76	1.50	5.08	0.001
施設間差を調整						

図5. GDM既往女性におけるtotal risk score値と産後5年後の糖尿病進展推定確率および累積率

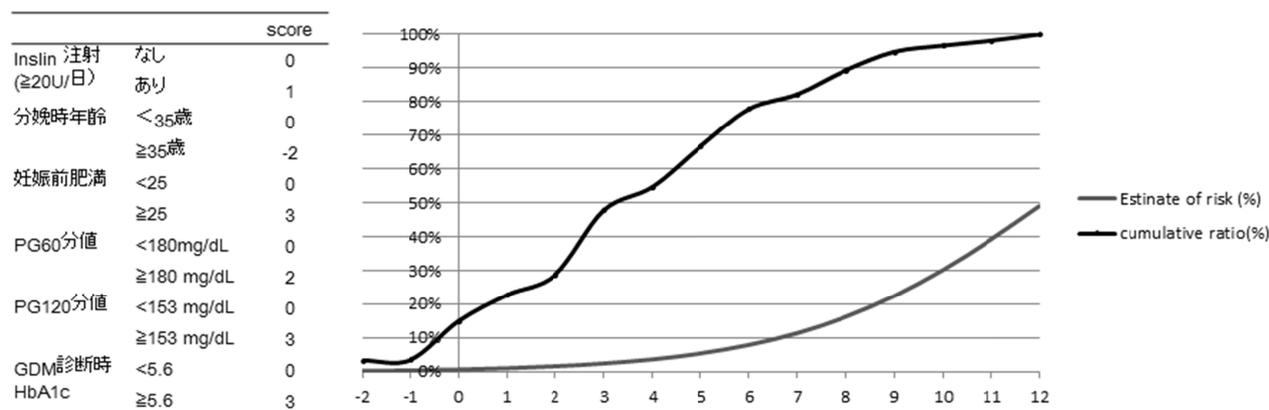


図6. リスクグループ別の5年後糖尿病に進展する推定確率

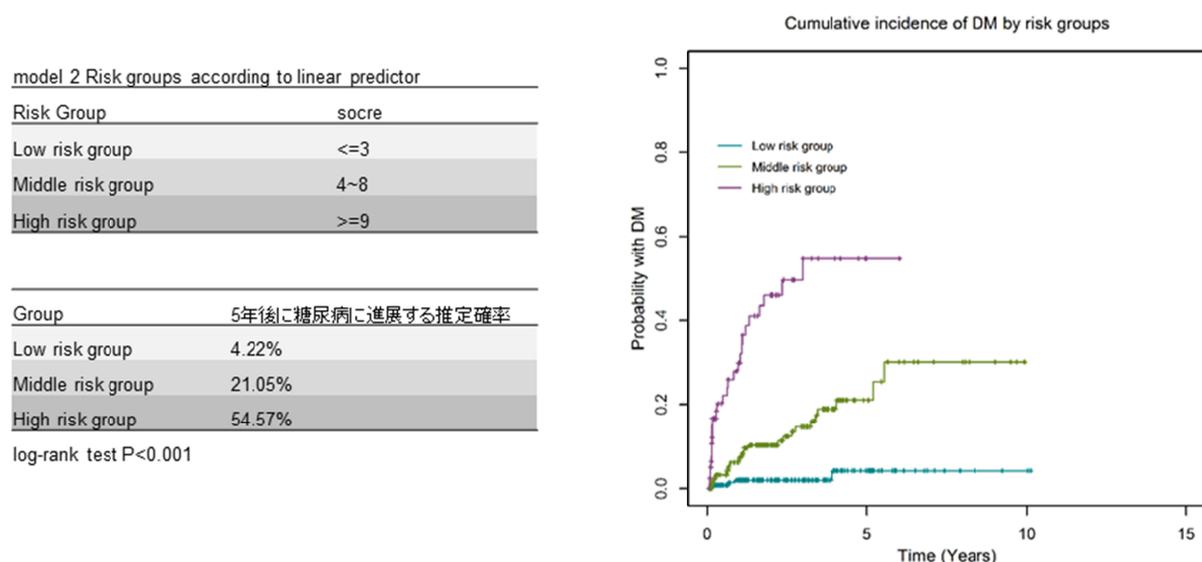


表5. リスクレベルと全体の割合および、管理案

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

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)
分担研究報告書

妊娠糖尿病既往女性における 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

研究分担者 荒田尚子

国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 母性内科 医長

研究要旨

産後 3 年から 15 年経過した妊娠中耐糖能正常群 60 例、妊娠糖尿病群 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%、妊娠糖尿病群 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%、妊娠糖尿病群 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妊娠糖尿病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、妊娠中耐糖能正常群を基準とした場合妊娠糖尿病群で 6.3(95%CI 1.1-9.2)であり、検診時 BMI (per $1\text{kg}/\text{m}^2$) 1.2 (95%CI 1.1-1.5) と、妊娠糖尿病既往のほかに検診時肥満が有意なリスクであった。

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%と高率であった。糖尿病・耐糖能異常発症の頻度を、産後フォローアップ中断の有無で比較してみると、糖尿病・耐糖能異常発症率は、非中断群に比較して中断群において有意に高値であり、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。

研究協力者

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)

長村 杏奈 (昭和大学医学部内科学
糖尿病・内分泌内科 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)

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)

大矢 幸弘 (国立成育医療研究セン
ター 生体防御系内科部 アレルギー科
医長)

A. 研究目的

我が国では、2008 年に妊婦健康診査の検査項目に血糖値が導入され、同年日本産科婦人科ガイドラインで血糖による妊娠糖尿病のスクリーニングが推奨された¹⁾。さらに、2010 年に世界的に妊娠糖尿病診断基準が改訂され²⁾、妊娠糖尿病の頻度は約 3%から約 10%へ

と増大している。国際的なメタアナリシスでは、以前の基準によって診断された妊娠糖尿病罹患女性の将来の糖尿病発症リスクは、非妊娠糖尿病罹患女性の約7.4倍と妊娠糖尿病既往は糖尿病移行の可能性が高いことが報告されている³⁾。我が国における妊娠糖尿病から糖尿病への移行率に関する報告は、新基準で妊娠糖尿病と診断された女性が将来糖尿病を発症する頻度は5年で約20%であることが、単施設の診療ベースの後方視的研究で報告されているが⁴⁾、定期的に受診しているもののみを対象としていることからバイアスは大きいことが予想される。また、全く糖尿病リスクのない非妊娠糖尿病既往女性のその後の糖尿病進展率と比較された報告は少なくとも我が国においては見当たらない。

本研究では、以前より、妊娠中に妊娠糖尿病のスクリーニングが行われ、妊娠中に75g糖負荷試験によって妊娠中の妊娠糖尿病を診断している3施設において、約3年から15年前に妊娠中に75g糖負荷試験を行われている女性のうち、新妊娠糖尿病基準で妊娠糖尿病に該当する女性および、同時期に妊娠し、妊娠中の血糖スクリーニングが陰性か妊娠中の75g糖負荷試験の血糖値が正常であった妊娠糖代謝正常女性を対象として郵便で検診の声かけを行い、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とそのリスク因子を明らかにすることを目的にした。

B. 研究方法

1. 研究対象

妊娠糖尿病群は、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、妊娠中に妊娠糖尿病のスクリーニングを施行され、新基準で妊娠糖尿病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の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）。

妊娠糖尿病群は、妊娠初期に随時血糖(95 mg/dl 以上を陽性)あるいは妊娠中期に50g グルコースチャレンジテスト(1時間血糖 140mg/dl 以上を陽性)あるいは随時血糖(100mg/dl 以上を陽性)等のために75g糖負荷試験を施行し、新基準(日本糖尿病・妊娠学会および日本産婦人科学会2010年)によって妊娠糖尿病と診断された女性とした。

妊娠中糖代謝正常群は、妊娠中に上記の妊娠糖尿病のスクリーニング陰性者、もしくは陽性または他のリスクにより75g糖負荷試験を施行されるも新基準および旧基準による負荷前、1時間、2時間血漿血糖値がいずれも基準値未満のものとした。

両群の除外基準は、多胎妊娠症例、

該当妊娠が死産となった症例、これまでに半年以上のステロイド内服のある症例、分娩時年齢 18 歳未満もしくは 45 歳以上の症例、妊娠中・分娩後 3 ヶ月以内もしくは授乳中の症例、担当医が不適切とした症例とした。

2. 方法

本研究参加施設において管理された妊娠糖尿病女性および妊娠中耐糖能正常女性のうち、産後 3 から 15 年経過したものを対象とし、封書により検診参加の案内文を郵送し、返信葉書にて参加の意思を問い、研究参加の意思のある場合には、各施設担当者が検診日を調整し、質問票調査および検診を行った。東京の 2 施設で出産した対象者は成育医療研究センターにて検診を行った。

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 75g 糖負荷試験を行った。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。糖尿病・耐糖能異常の診断は、日本糖尿病学会の基準（2010 年）に従い行った。妊娠中糖代謝正常群と妊娠糖尿病群において、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。

統計的解析は 2 群間の比較は t 検定、もしくはノンパラメトリック検定にて行い、発症頻度の比較は二乗検定を用いた。発症に関連する要因を調べるため、単変量と多変量ロジスティック回帰分析を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。解析には Stata version13 を使用した。

（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厳重に取り扱う。

C. 研究結果

1. 研究参加者の詳細と背景

本研究参加者は全体で 267 人であった。妊娠中の血糖スクリーニング未施行であった 5 名を除外し、妊娠中耐糖能正常群 60 例、妊娠糖尿病群 202 例に検診を行い、収集データの解析を行った（表 1）。検診時の母体背景は、コントロール群と比較して、妊娠糖尿病群で、検診時年齢が有意に高く、糖尿病家族歴ありの割合が有意に高かった（表 2）。検診受診時の平均年齢は 42.7 ± 4.2 歳、平均産後日数は 2365.8 ± 958.8 日、BMI は 21.0 ± 2.9 、妊娠前体重との差は 1.63 ± 4.4 kg ($-12.8 \sim +14.3$ kg)であった（表 3）。

2. 糖尿病・耐糖能異常発症の頻度

糖代謝異常(IGT+IFG+DM)発症率は、妊娠中耐糖能正常群で 8.0%、妊娠糖尿病群 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%、妊娠糖尿病群 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妊娠糖尿病群において有意に高値であった。(表 4、表 5、表 6)

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妊娠糖尿病群で 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、妊娠糖尿病既往、検診時肥満が有意なリスクであった(表 7)。

3. 妊娠糖尿病罹患女性のその他の糖尿病発症リスク因子についての検討

産後受診の有無による検討

産後受診の有無による糖尿病発症率について検討した。産後受診一度でもありは 90.0%、一度も受診なしは 10.0%であった。糖尿病・耐糖能異常発症の頻度を、産後の 75g 糖負荷試験の有無で比較してみると、糖代謝異常(IGT+IFG+DM)発症率は、受診一度もなし群で 20.0%、産後受診あり群で 50.0%($p=0.01$)、糖尿病発症率は、受診一度もなし群で 10.0%、産後受診あり群で 31.4%($p=0.04$)とともに産後受診歴ありの群において有意に高値であった。(表 8) また、産後受診あり群では産後一度も受診なし群と比較して、分娩時年齢が高く、妊娠中負荷試験の

異常ポイント数が多く、インスリン分泌が悪く、負荷後血糖が高い傾向にあった。(表 9)

産後フォローアップ中断の有無による検討

産後フォローアップ中断者と非中断者で糖尿病・耐糖能異常発症の頻度に差はあるかを検討した。検診前 999 日以内に糖負荷試験のある群を産後フォローアップ非中断群、検診前 1000 日以上糖負荷試験施行なし群を産後フォローアップ中断群とした。

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(表 10)。背景においては、中断群で妊娠中の 75g 糖負荷試験の 120 分血糖が高く、60 分 IRI が低かった(表 11)。

D. 考察

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妊娠糖尿病群で有意に高値でありそのハザード比は妊娠糖尿病既往が調整後 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) であった。妊娠糖尿病既往は産後 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り、Belamy らのメタアナリシ

ス結果のハザード比 7.4 に近似した値であった。産後未受診者に糖尿病発症が多いと予想されたが、実際は妊娠中の耐糖能や家族歴、肥満などの糖尿病進展ハイリスク例のほうが産後フォローアップを強力に行われていることを反映した結果となり、産後未受診者のほうが糖尿病・耐糖能異常進展率が有意に低かった。また、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% と高率であった。さらに、糖尿病・耐糖能異常発症の頻度を、産後フォローアップ中断の有無で比較してみると、耐糖能異常発症率は、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。

E. 結論

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妊娠糖尿病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、妊娠糖尿病既往女性における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。

F. 参考文献

1. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: CQ005-1 妊娠中の耐糖能検査は? 産婦人科診療ガイドライ

ン産科編2011. 日本産科婦人科学会, pp 16 - 20, 2011

2. International Association of Diabetes and Pregtiancy Study Groups Consensus Panel : International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagtiosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 33 : 676 - 682 , 2010
3. Bellamy L, et al: Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373:1773-1779, 2009
4. 和栗雅子、新診断基準による妊娠糖尿病合併女性の糖代謝予後に関する研究. 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 (研究代表者 北川道弘). H23 年度厚生労働科学研究費補助金平成 23 年度総括・分担研究報告書, 2012.

G. 研究発表

1. 論文発表
1. 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.
2. 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.
 3. 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.
 4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 1. 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

2. 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
3. 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
4. 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）
5. 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）
6. 荒田尚子：【シンポジウム】妊娠を契機にしたウィメンズヘルスケア．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）
7. 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）
8. 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
9. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

表 1 研究参加者の詳細

	例数	妊娠中耐糖能正常群	妊娠糖尿病群
成育コホート研究対象者	60	60 (GTT 施行 3)	0
成育	115	-	115
大阪	67	-	67
昭和	20	-	20
合計	262	60	202

表 2 検診時の母体背景

	妊娠中耐糖能正常	妊娠糖尿病	p
検診時年齢 (歳)	40.6 ± 4.1	42.7 ± 4.1	0.0012*
検診時 BMI (kg/m ²)	21.3 ± 3.7	21.0 ± 2.9	0.70
検診時体重-妊娠前体重 (kg)	1.7 ± 3.3	1.5 ± 4.7	0.79
身長 (cm)	159.1 ± 5.1	159.7 ± 5.8	0.55
初産の割合 (%)	34.6	39.5	0.53
糖尿病家族歴 (%)	30.4	53.7	0.002*

表 3 妊娠糖尿病既往女性の検診時の背景

検診時年齢 (歳)	42.7 ± 4.2 (31-54)
検診時産後日数 (日)	2365.8 ± 958.8 (1160-6884)
検診時 BMI	21.0 ± 2.9
検診時 BW-妊娠前 BW (kg)	1.63 ± 4.4 (-12.8 ~ +14.3)

表 4 糖尿病または耐糖能異常発症頻度

	正常 (NGT)	耐糖能異常 (IGT+IFG)	糖尿病型 (DM)
妊娠中耐糖能正常群	46 (92.0%)	4 (8.0%)	0 (0.0%)
妊娠糖尿病群	106 (53.0%)	36 (18.0%)	58 (29.0%)
合計	152 (60.8%)	40 (16.0%)	58 (23.2%)

P<0.001

表 5 糖代謝異常 (IGT+IFG+DM) 発症頻度

	正常 (NGT)	糖代謝異常 (IGT+IFG+DM)
妊娠中耐糖能正常	49(92.0%)	4(8.0%)
妊娠糖尿病	106(53.0%)	94(47.0%)
合計	152(60.8%)	98(39.2%)

P<0.001

表 6 糖尿病発症頻度

	非糖尿病型 (NGT+IGT+IGF)	糖尿病型 (DM)
妊娠中耐糖能正常	60 (100%)	0 (0.0%)
妊娠糖尿病	140 (69.3%)	62 (30.7%)
合計	200 (76.3%)	62 (23.0%)

P<0.001

表 7 糖代謝異常 (IGT+IFG+DM) 発症のハザードリスク (HR)

	Crude HR	95%CI	Adjusted HR §	95%CI
妊娠中耐糖能正常	1	Reference	Reference	Reference
妊娠糖尿病	10.2	(3.2-29.3)	6.3	(1.1-9.2)
分娩時年齢(per 1 yr)	1.0	(0.96-1.1)	1.0	(0.85-1.3)
妊娠前 BMI (per 1kg/m ²)	1.2	(1.0-1.4)	1.2	(1.1-1.5)
糖尿病家族歴 なし	1	Reference	Reference	Reference
あり	2.4	(1.4-4.1)	2.2	(0.50-9.8)

§ 調節因子：分娩時年齢、妊娠前 BMI、糖尿病家族歴、妊娠中耐糖能正常/妊娠糖尿病

表 8 産後受診の有無と糖尿病・耐糖能異常発症の頻度

産後受診	N	検診結果		
		正常 (NGT)	耐糖能異常 (IGT+IFG)	糖尿病型 (DM)
一度もなし	20	16 (80.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)
あり	182	90 (50.0%)	34 (18.9%)	56 (31.1%)

P=0.03

産後受診	正常 (NGT)	糖代謝異常(IGT+IFG+DM)
一度もなし	16(80.0%)	4(20.0%)
あり	90(50.0%)	90(50.0%)

p=0.01

産後受診	非糖尿病型 (NGT+IGT+IGF)	糖尿病型 (DM)
一度もなし	18(90.0%)	2(10.0%)
あり	122(68.6%)	56(31.4%)

p=0.04

表 9 産後受診の有無の背景

	産後受診なし	産後受診あり	p
分娩時年齢 (歳)	37.6 ± 3.7	35.5 ± 4.2	0.04*
妊娠中 75gGTT 時			
異常ポイント数 (%)			
1点	15.5	84.5	
2点	3.1	96.9	
3点	5.9	94.1	0.002*
0分血糖 (mg/dl)	89.2 ± 8.0	88.1 ± 10.4	0.66
30分血糖 (mg/dl)	148.6 ± 25.0	159.2 ± 22.8	0.08
60分血糖 (mg/dl)	169.4 ± 33.5	187.5 ± 29.4	0.01*
120分血糖 (mg/dl)	143.3 ± 28.8	168.5 ± 29.2	0.0003*
HbA1c (%)	5.3 ± 0.33	5.4 ± 0.44	0.186
0分IRI (ng/ml)	14.8 ± 21.1	8.1 ± 4.6	0.0012*
30分IRI (ng/ml)	79.7 ± 70.3	51.4 ± 39.4	0.016*
60分IRI (ng/ml)	87.9 ± 58.1	77.8 ± 41.7	0.418
120分IRI (ng/ml)	94.5 ± 98.8	92.9 ± 67.8	0.936

表 10 産後受診の有無と糖尿病・耐糖能異常発症の頻度

フォローアップ	N	検診結果		
		正常 (NGT)	耐糖能異常 (IGT+IFG)	糖尿病型 (DM)
中断	157	73(46.5%)	28(17.8%)	56(35.7%)
非中断	43	33(76.7%)	8(18.6%)	2(4.7%)

P<0.001

フォローアップ	正常 (NGT)	糖代謝異常(IGT+IFG+DM)
中断	73(46.5%)	84(53.5%)
非中断	33(76.7%)	10(23.3%)

p<0.01

フォローアップ	非糖尿病型 (NGT+IGT+IGF)	糖尿病型 (DM)
中断	100(62.9%)	56(37.1%)
非中断	41(93.1%)	2(7.0%)

P<0.001

表 11 産後受診の有無の背景

	中断群	非中断群	p
分娩時年齢 (歳)	35.5 ± 4.3	36.5 ± 3.6	0.18
異常ポイント数 (%)			
1点	48.4	60.5	
2点	32.7	30.2	
3点	18.9	9.3	0.239
0分血糖 (mg/dl)	88.8 ± 10.8	86.1 ± 6.8	0.13
30分血糖 (mg/dl)	158.1 ± 23.3	158.6 ± 22.8	0.907
60分血糖 (mg/dl)	186.0 ± 32.2	184.5 ± 21.9	0.76
120分血糖 (mg/dl)	168.5 ± 30.9	156.6 ± 54.8	0.020*
HbA1c (%)	5.4 ± 0.42	5.4 ± 0.38	0.681
0分IRI (ng/ml)	8.7 ± 8.8	8.8 ± 5.2	0.9056
30分IRI (ng/ml)	52.6 ± 46.0	58.3 ± 36.4	0.4617
60分IRI (ng/ml)	72.1 ± 36.4	90.7 ± 8.1	0.003*
120分IRI (ng/ml)	95.4 ± 84.7	89.5 ± 46.7	0.68

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)
分担研究報告書

分担研究課題

妊娠糖尿病既往女性の産褥耐糖能異常のリスク因子に関する研究

研究分担者 安日一郎 国立病院機構長崎医療センター産婦人科 部長

研究要旨

妊娠糖尿病 (GDM) 既往日本人女性の分娩後の耐糖能異常の発症に関して、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。その結果、分娩後初回 (産褥 6~8 週) の耐糖能検査 (OGTT) を施行した 169 例の検討で 58 例 (34.3%) が境界型以上の耐糖能異常 (AGT) を示した。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 (中央値 57 週) のフォローアップを行った 307 例の検討では、32 例 (10%) の糖尿病 (型) と 115 例 (38%) の境界型耐糖能異常を認めた。このうち糖尿病 (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 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 OR 5.9 [2.15-19.3]) であった。旧基準および新基準で糖尿病 (型) 発症率 (9.4% vs 11.1%) に差を認めなかった。

A. 研究目的

妊娠中に GDM と診断された GDM 既往女性は、将来高率に糖尿病を発症することが知られている。肥満と糖尿病の世界的なパンデミックを背景に、GDM 既往女性の分娩後のフォローアップは益々重要であり、女性の糖尿病発症予防戦略の重要なターゲット・ポピュレーションである。本研究は GDM 既往女性のより効率的なフォローアップ体制の確立のため、産褥耐糖能異常発症と関連する種々のリスク因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

当科にて診断された 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 (検査週数、血糖値、HbA1c 値、IRI 値など) 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。

本研究は院内倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

産褥早期予後に関する検討

対象となった GDM 213 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 (183 mg/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 OR 5.9 [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。

D. E. 考察および結論

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 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 DM 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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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)
- 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
2. 学会発表
- 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)
 - 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)
- 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)

- 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)

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)
分担研究報告書

分担研究課題

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

研究分担者 堀川玲子 国立成育医療センター内分泌代謝科 医長

研究要旨

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、今年度本研究では母体の糖代謝と児の 5 歳、9 歳（前後）における代謝指標との関連を検討した。母体妊娠糖尿病の有無、5～6 歳または 7～11 歳の年齢で 4 群に分けて児の体格、糖・脂質代謝を ANOVA、線形回帰分析を用いて比較した。

A. 研究目的

近年、成人メタボリック症候群の発生起源が胎児期にあるという、胎児起源説に加え、胎児期の環境だけでなく、出生後の(栄養)環境とのミスマッチが問題であり、胎児期のプログラミングと生後の再プログラミング、すなわちエピゲノムの変化の重要性も指摘されている(DOHaD 仮説)。また、幼児期や思春期の肥満は成人期肥満ヘトラッキングすることが知られており、肥満はすべての成人生活習慣病につながることから、胎生期から始まるリスクを軽減させることが健やかな成人期を過ごす鍵となることが示唆される。

母体糖代謝異常が児に対して、いつからどのような影響があるのかはまだ明らかになっていない。

そこで、今年度本研究では母体の糖代謝と児の 5 歳、9 歳（前後）における代謝指標との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得、実施するすべてにおいて保護者に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行った。

B. 研究方法

対象:成育コホート及び母体 GDM (妊娠糖尿病) コホート参加者 1125 名。母体 GDM の有無、年齢により以下の 4 群に分けた。

- ✓ 5 歳児：4.6-7.8 歳 1064 名
 - ◇ GDM:nonGDM 50:1014
- ✓ 9 歳児：8 歳-12.2 歳 111 名
 - ◇ GDM:nonGDM 14:97

男女はほぼ同数であった。

群分けにおける年齢設定の理由として、小学校中学年以降思春期年齢にかけて肥満度、小児生活習慣病が増加することが報告されているため、8 歳未満と 8 歳以上で分けることとした。成育コホート参加者を健常コントロール群とした。

方法：

以下の項目を 5 歳および 9 歳母体 GDM 群、nonGDM 群の 4 群に分けて比較 (5YGDM-, 5YGDM+, 9YGDM-, 9YGDM+)

- ✓ 身長、体重、肥満度、腹囲、血圧
- ✓ WBC、BG、HbA1c、GA、LDLC、HDLc、IGF-1、インスリン

統計：同年齢内の二群の比較は t 検定、Wilcoxon 順位和検定、4 群間の比較は ANOVA、二乗検定、Kruskal-Wallis 検定を用いた。年齢との相関は、線形回帰分析を用いた。

C. 研究結果

身長体重は年齢と共に全例で標準範囲内で増加した。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) (図 1)。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 (図 2)。

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%)。5YGDM+群 (Mean 5.20%) は他群との間で有意差はなかった (図 3)。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 (図 4)。グリコアルブミンは、GDM+群において年齢と有意な正の相関を示した (図 5)。LDL コレステロールは群間に有意さはなかったが 5 歳のコントロール群で異常高値を示した者があった。HDL コレステロールは各年齢の GDM+, GDM-群間では有意差はなかったが、年齢と共に上昇していた。IGF-1 は 5 歳の 2 群間で GDM+群が有意に高値であった ($P<0.001$) (図 6)。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。

D. 考察

本邦において、成人期の生活習慣病/メタボリック症候群の増加は急速であり、国民全体の健康問題となっている。さらに本邦では小児思春期の肥満増加に伴う 2 型糖尿病の増加も重要な問題である。

母体の糖代謝異常は児の出生時体重に影響することはよく知られているが、出生後思春期前の代謝への影響を大規模に検討されることは少なく、明らかではない。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。以前の我々の検討では、母体 GDM の有無にかかわらず、出生時体重の低い児 (SGA 児) において 5 歳における GA 値が AGA 児に比して有意に高値であった。GA は HbA1c よりも食後高血糖を反映することが報告されており、母体の糖代謝異常以外の胎内環境がインスリン抵抗性に寄与している可能性が考えられる。脂質代謝に対する GDM の負の影響は、今回対象とした年齢群では認めなかった。

血中 IGF-1 値は、内因性成長ホルモン分泌に依存しているが、栄養状態も反映している。5 歳の GDM+群で -群に比し有意に高値であったのは、この年齢における肥満度の差 (有意ではないが) を反映している可能性が示唆された。

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考えられた。

E . 結論

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。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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]
7. 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
8. Hori 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]
9. 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.

【総説・著書】

1. 堀川玲子： 性分化疾患診療ガイドライン 小児内科 46(7):864-872;2014
2. 堀川玲子： 低血糖・代謝異常を疑う子どもの観察と評価 小児看護ベストプラクティス フィジカルアセスメントと救急対応（及川郁子監修 西海

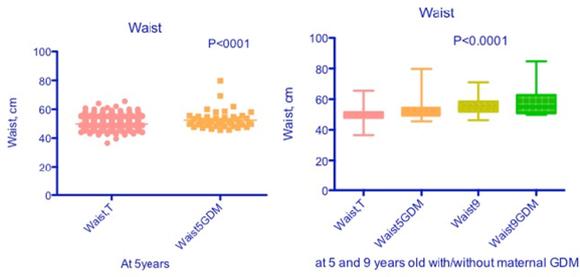
真理・伊藤龍子責任編集） 中山書店
（2014.2.28 pp86-87）

3. 堀川玲子： さまざまな症状や検査異常への対応と診断、治療 非典型的の外性器（外性器異常） ビギナーのための小児内分泌診療ガイド（有阪治編集） 中山書店（2014.3.31 pp140-149）

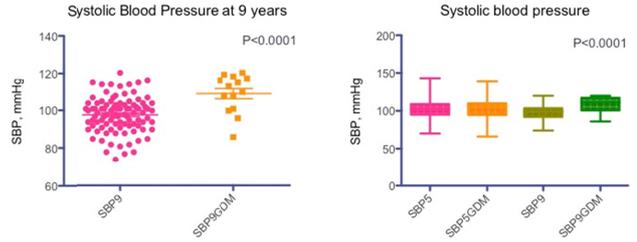
H . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

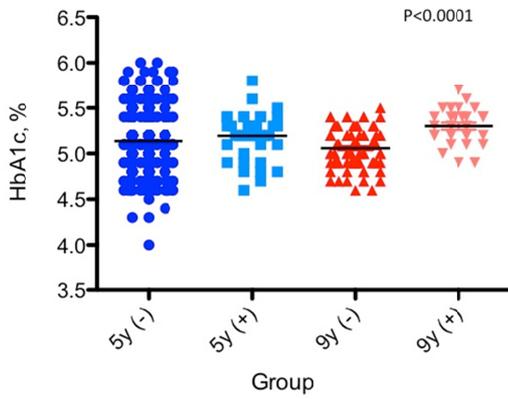
☒1 waist circumferences



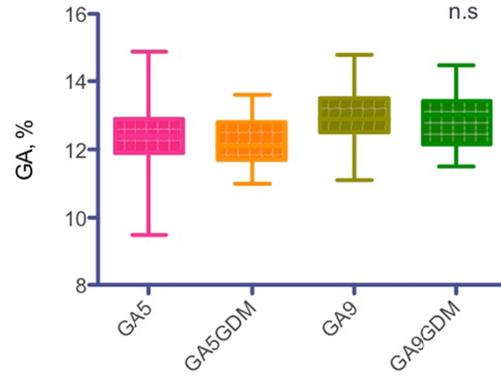
☒2 Systolic blood pressure



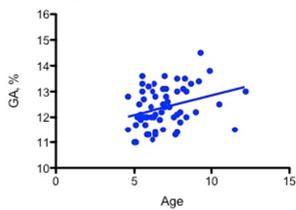
☒3 Comparison of HbA1c levels among four groups



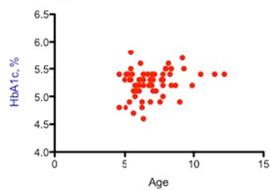
☒4 Glycoalbumin levels



Correlation of Age and GA levels in Children of GDM mothers

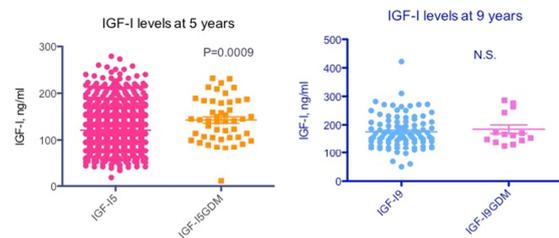


Correlation of Age and HbA1c levels in Children of GDM mothers



☒5

☒6 IGF-I levels



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)
分担研究報告書

分担研究課題
出産イベントと長期的健康に関する母子健康手帳研究

研究分担者 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

研究要旨

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のうち、出生コホート研究(BOSHI コホート)に参加した方とその母親(児の祖母)に関する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。オッズ比はそれぞれ、約 5 と 1.5 であった。

研究協力者

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)

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)

川崎麻紀(国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター)

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)

A. 研究目的

妊娠というイベントは女性にとって、人生の負荷試験の時期と考えられる。妊娠中に妊娠高血圧症候群や子癇前症、妊娠糖尿病、早産、胎盤機能不全を合併すると将来において女性自身が高血圧、糖尿病を合併しやすく、延いては心血管疾患を発症しやすいことが海外では明らかにされつつある。

一方、我が国では、これらを合併した女性の多くが産後放置され、加齢に伴い高血圧症、糖尿病、脂質代謝異常症を発症し、さらには心疾患や脳血管障害に発展していることが日常診療で経験されているが、実態は明らかにされていない。妊娠を起点とした女性のリプロダクション・サイクルの環境と、その後の妊娠中から成人期・老年期の健康問題との関連性を明らかにすることは、女性の健康支援と次世代の健全育成とを効率よく行うために重要と考えられる。

そこで、国立成育医療研究センターで妊娠・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用いて、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する。

本年度は妊娠高血圧症候群(以下、PIH)と成人肥満について解析を行った。

B. 研究方法

1. 対象

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のうち出生コホート研究(BOSHI コホート)に参加した方とその母親を対象とする。

2. 資料

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情報を用いた。母子健康手帳情報は BOSHI コホート研究において収集されているので、それを利用した。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。

3. 方法

既往・現病と妊娠中の健康状態との関連はロジスティック回帰分析を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。解析には SPSS ver. 21 を使用した。

仮説が異なるため、PIH 解析と肥満解析は別々のデータセットを作成し、解析した。

C. 研究結果

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。表 1-2 に基本情報をまとめた。

表1 祖母(母)の基本情報

		PIH (n=303)	正常血 圧妊娠 (n=979)	P value
基本背景				
身長 (cm)	Mean (SD)	157.7 (4.9)	156.8(4. 4)	N.S.
妊娠前体重 (kg)	Mean (SD)	50.5 (6.0)	48.9 (5.3)	0.03
妊娠前 BMI	Mean (SD)	20.8 (2.5)	20.2 (2.4)	<0.001
初産	N (%)	121 (54.0)	320 (45.2)	0.002
出産結果				
分娩週数 (weeks)	Mean (SD)	40.0 (1.4)	40.0 (3.6)	N.S.
早産 (<37weeks)	N (%)	7(2.3)	26 (2.7)	N.S.
児出生体重 (g)	Mean (SD)	3161.8 (416.8)	3164 .9 (391.3)	N.S.
低出生体重 児 (<2500g)	N (%)	11 (3.6)	33 (3.3)	N.S.

表2 母(娘)の基本情報

		PIH (n=303)	正常血 圧妊娠 (n=979)	P value
基本背景				
身長 (cm)	Mean (SD)	159.4 (5.2)	159.4 (5.5)	N.S.
妊娠前体重 (kg)	Mean (SD)	54.0 (8.8)	51.6 (6.9)	0.03
妊娠前 BMI	Mean (SD)	21.1 (2.9)	20.3 (2.4)	0.03
初産	N (%)	37 (54.4)	769 (62.3)	0.04
出産結果				
分娩週数 (weeks)	Mean (SD)	36.9 (3.7)	39.2 (1.4)	<0.001
早産 (<37weeks)	N (%)	17 (35.4)	67 (5.4)	<0.001
児出生体重(g)	Mean (SD)	2504.2 (867.1)	3010.7 (401.0)	<0.001
低出生体重児 (<2500g)	N (%)	20 (41.7)	67 (5.4)	<0.001

2. PIH の世代間継承

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(表 3)。

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(表 4)。

表3 母の PIH が娘の PIH 発症に与える影響

	OR (95%CI)	P value
PIH の家族歴(母 PIH)なし	1	-
PIH の家族歴(母 PIH)あり	2.19 (1.21-3.97)	<0.001
PIH の家族歴あり+娘の妊娠前リスク(年齢+BMI+初経産)	1.723 (0.-3.49)	0.102

表4 PIH 発症に与える影響

	OR (95%CI)	P value
母 PIH	1.72 (0.90-3.31)	0.1
妊娠時年齢	1.00 (0.92-1.07)	0.86
妊娠前 BMI	1.11 (1.00-1.24)	0.05
初経産	0.08 (0.92-3.94)	0.1

3. 肥満解析データの記述統計

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。

表5 胎内環境の基本情報

母(祖母)	尿糖(+)	尿糖(±)
	N=45	N=268
女性の母の妊娠時年齢(歳)	27 (21-36)	27 (19-40)
女性の母の身長 (cm)	157 (148-163)	157.5 (146.5-175)
女性の母の妊娠前 BMI (kg/m ²)	19.9 (17.3-27.3)	19.7 (15.8-25.6)
女性の母の妊娠前肥満 (%)	4.44 (N=2)	1.49 (N=4)
女性の母の経産 (%)	41.8 (N=18)	53.8 (N=132)
女性の母の妊娠中の体重増加量 (kg)	12 (4.6-22)	11.5 (2.5-25.5)

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。この 2 群について胎内環境の基本情報を表 5 にまとめた。2 群間には統計学的な有意差はみられなかった。

娘(母)出生時の状況を表 6 にまとめた。在胎週数 37 未満についてのみ 2 群間に有意差がみられた。

また、娘(母)が児(孫)を妊娠している時の情報を表 7 にまとめた。妊娠前肥満について 2 群間に有意差がみられた。

4. 胎内尿糖曝露の影響

妊娠前肥満に影響を与えると考えられる要因を投入してロジスティック回帰分析を行い、粗オッズ比と、調整オッズ比を求めた(表 8)。母(祖母)の尿糖(+以上と母(祖母)の妊娠前 BMI が統計学的に有意な要因であることが明らかとなった。

表6 娘(母)出生時の状況

母(祖母)	尿糖(+)	尿糖(±)	p
	N=45	N=268	
出生週数(週)	40 (33-42)	39 (34-43)	N.S
出生時体重(g)	3150 (1602-4250)	3140 (1800-4600)	N.S
2500g 以下の低出生体重児(%)	9.09 (N=4)	4.26 (N=11)	N.S
巨大児(%)	2.44 (N=1)	3.89 (N=10)	N.S
在胎 37 週未満 (%)	11.1 (N=5)	2.99 (N=8)	0.028

表 7 娘(母)出生時の状況

母(祖母)	尿糖(+)以上	尿糖(±)以下	p
	N=45	N=268	
妊娠時年齢(歳)	32 (25-35)	32 (20-41)	N.S
妊娠時身長(cm)	158.5 (143-168.9)	160 (144-176)	N.S
妊娠前 BMI(kg/m ²)	19.8 (14.9-29.0)	19.5 (16.0-32.1)	N.S
妊娠前肥満(%)	13.3 (N=6)	2.61 (N=7)	0.005

表 8 女性の妊娠前肥満に与えるリスク因子

	粗オッズ' (95%CI)	調整オッズ' † (95%CI)
妊娠時年齢	0.94 (0.78-1.1)	0.90 (0.74-1.1)
娘(母)出生 体重	1.00 (0.99-1.01)	1.00 (0.99-1.0)
在胎 37 週未 満	4.77 (0.94-24.2)	9.02 (0.96-85.1)
母(祖母)尿 糖(+)以上	5.7 (1.8-18.0)	4.8 (1.4-16.9)
母(祖母)の 妊娠中の体 重増加量	0.88 (0.77-1.1)	0.91 (0.84-1.2)
母(祖母)の 妊娠前 BMI	1.5 (1.2-1.9)	1.5 (1.1-1.9)

†: 妊娠時年齢、出生体重、在胎 37 週未満、祖母(母)尿糖陽性、祖母の妊娠中の体重増加、祖母の妊娠前 BMI で調整

D. 考察

本研究における「妊娠中の母体尿糖(+)以上」は、胎児期の軽度高血糖曝露を反映し

ている可能性があり、この軽度血糖曝露が成人期女性の肥満のリスクになる可能性がある。

本研究の限界の1つは、PIH の検討、肥満の検討、ともに、父親に関する情報が収集できず、高血圧や肥満に対する父親からの遺伝的影響を検討していない点である。次に、関連する生活環境についての情報が収集できず、検討していない点である。

肥満に関する結果は、成人期肥満を妊娠前 BMI で検討したため、一般成人男性および一般成人女性に今回の結果が当てはまるかどうか不明である。

E. 結論

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 が大きいことが明らかとなった。オッズ比はそれぞれ、約 5 と 1.5 であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- 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
- 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
- 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)

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)
平成 26 年度 分担研究報告書

分担研究課題

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

研究分担者 宮越敬 慶應義塾大学医学部産婦人科 専任講師

研究要旨

2 型糖尿病と類似した病態を示す妊娠糖尿病 (GDM) の発症に遺伝要因の関与が指摘されている。しかしながら、これまで日本人女性における GDM 感受性遺伝因子の網羅的な解析は行われていない。平成 26 年度の目的は、前年度の予備検討結果をもとに塩基配列解析を行う糖尿病関連遺伝子を増やし、日本人 GDM および正常耐糖能 (NGT) の遺伝因子の検討を行うことである。具体的には、母体年齢をマッチさせた GDM193 例と正常耐糖能 (NGT) 328 例を対象とし、母体末梢血 DNA を用いて既知の T2DM 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 NGT 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。

研究協力者

春日義史(慶應義塾大学 医学部産婦人科)
秦健一郎(独立行政法人国立成育医療研究センター 周産期病態研究部)
前原佳代子(独立行政法人国立成育医療研究センター 周産期病態研究部)

A. 研究目的

疾患の発症には遺伝要因と環境要因が関わっており、多くは両者が複雑に関与する多因子疾患である。2 型糖尿病 (T2DM) では、SNP 解析や全ゲノム関連解析 (genome wide association study) を中心とした分子遺伝学的解析手法を用いて疾患関連候補遺伝子の探索が行われ、隣細胞およびインスリン感受性関連の遺伝

因子のその病態への関与が指摘されている。

T2DM と類似した病態を示す妊娠糖尿病 (GDM) にも遺伝要因の関与が指摘されている。しかしながら、これまで日本人女性における GDM 感受性遺伝因子の網羅的な解析は行われていない。平成 25 年度の予備検討では、GDM および正常耐糖能群間でアレル頻度差を示す遺伝因子を認めた。本年度の目的は、塩基配列解析を行う糖尿病関連遺伝子を増やし、日本人 GDM および正常耐糖能 (NGT) の SNP 解析を行うことである。

B. 研究方法

2011年～2013年末までに当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。

分娩後に母体末梢血から 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 (表 1)。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) を使用しており、高い特異性と質量数の差に基づき正確なアレルの同定が可能であることを特徴としている。MassARRAY システムにて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。なお、 $P < 0.05$ の場合に統計学的有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「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、研究分担者の所属機関である慶應義塾大学医学部の倫理審査委員会の承認を得て実施された (承認番号 20130160)。また、本研究では研究協力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。

C. 研究結果

表 2 には両群の母体背景を示す。NGT 群に比べ GDM 群の BMI は有意に高値であり、肥満妊婦 (BMI ≥ 25) が高率であった。分娩週数に関して、統計学的には両群間に有意差を認めなかったが、臨床的には同等と考えられた。

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 (表 3)。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

これまで欧米人を中心に GDM 発症に関連する遺伝子多型についての臨床研究が行われてきた。2013年に発表された systematic reviewによると 10 遺伝因子が GDM 関連遺伝因子として抽出された。具体的には、(1) インスリン分泌に關与する Transcription factor 7-like 2 (TCFL2)、Glucokinase (GCK)、Potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 11 (KCNJ11)、CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1 (CDKAL1)、

Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2 (IGFBP2)、Melatonin receptor 1B (MTNR1B)、(2) インスリン感受性に關与する Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG)、Insulin receptor substrate 1 (IRS1)、(3) その他、エネルギー代謝に關与する Adrenoceptor beta 3 (ADRB3)、炎症に關与する Tumor necrosis factor (TNF) である。

平成 25 年度に行った T2DM 關連 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 T2DM 關連遺伝子に着目することとした。PubMed などのデータベースを用いて既報の T2DM 關連遺伝子を検索した結果、75 遺伝子 (SNP 142 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。その結果、Invader法施行時に比べ短期間で解析を行うことができ、75 遺伝子(SNP 142箇所)のうち73遺伝子(SNP 125箇所)の遺伝子型決定に至った。なお、2遺伝子 (SNP 17箇所) ではプライマー設計が困難であり、PCR反応が適切に行われなかった。

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關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との關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(表4))。

E. 結論

今回我々は、日本人妊婦を対象に既知の糖尿病關連候補遺伝子(計 73 遺伝子)について多型情報を取得し、GDM との關連を検討した。Case-control 關連解析および 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因子(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

- Zhang C, Bao W, Rong Y, Yang H, Bowers K, Yeung E, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. Human reproduction update. 2013;19:376-90.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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.

2. 学会発表

- 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.
- 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.

- 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
本年度はなし
2. 実用新案登録
本年度はなし
3. その他
本年度はなし

表 1 遺伝子解析を行った遺伝子一覧

• ADAMTS9	• DUSP9	• JAZF1	• SLC30A8
• ADIPOQ	• DGKB	• KCNJ11	• SPRY2
• ADRB3	• FAF1	• KCNK17	• SRR
• ANK1	• FTO	• KCNQ1	• SSR1-RREB1
• ANKRD55	• GCC1	• KLF14	• ST6GAL1
• AP3S2	• GCK	• KLHDC5	• TCF7L2
• ARAP1	• GCKR	• MAEA	• THADA
• ARL15	• GIPR	• MC4R	• TLE1
• BCL11A	• GLIS3	• MIR129-LEP	• TLE4
• BCAR1	• GPSM1	• MPHOSPH9	• TMEM154
• CILP2	• GRB14	• MTNR1B	• TP53INP1
• C2CD4A	• HHEX	• NOTCH2	• TSPAN8, LGR5
• C2CD4A, C2CD4B	• HMG20A	• PEPD	• UBE2E2
• CDC123, CAMK1D	• HMGA2	• PPARG	• VPS26A
• CDKAL1	• HNF1B	• PTPRD	• WFS1
• CDKN2A, CDKN2B	• HNF4A	• PRC1	• ZBED3
• CHCHD9	• IGF2BP2	• PROX1	• ZFAND3
	• IRS1	• PSMD6	• ZFAND6
	• ITGB6-RBMS1	• PTPRD	• ZMIZ1
		• RBM43, RND3	
		• RBMS1	

表2 正常耐糖能群および妊娠糖尿病の母体背景

		正常耐糖能 (N=328)	妊娠糖尿病 (N=193)
年齢	(歳)	35.5 ± 5.3	36.2 ± 5.9
妊娠前 BMI	(kg/m ²)	20.5 ± 5.0	21.6 ± 4.4 [#]
肥満 (BMI ≥ 25)	(%)	5.2	15 [#]
分娩週数	(週)	38.5 ± 3.3	37.9 ± 4.5 [#]
児体重	(g)	2984 ± 471	2847 ± 599 [#]

数値：平均 ± 標準偏差もしくは%

[#]: P < 0.01

表3 妊娠糖尿病との関連を示した遺伝子

Case-control 関連解析

Near by Gene	<i>P</i>	オッズ比
DUSP9	0.003	1.52
MTNR1B	0.004	1.48
ANKRD55	0.005	1.44
HHEX/IDE	0.024	1.49
CILP2	0.039	1.56
FTO	0.044	1.61
SPRY2	0.044	1.31

ロジスティック回帰分析

Near by Gene	<i>P</i>	オッズ比
ANKRD55	0.0004	2.15
MTNR1B	0.003	1.82
MAEA	0.007	1.68
DUSP9	0.011	1.64
HHEX/IDE	0.035	1.52
MAEA	0.036	1.49
IGF2BP2	0.036	1.51
SRR	0.040	1.48
CILP2	0.048	1.60

表 4 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

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
<u>安日一郎</u>	糖尿病妊婦	荒木栄一, 山田佑一郎	ヴィジュアル糖尿病のすべて: 糖尿病患者の食事と運動: 考え方と進め方	中山書店	2014	107-113
<u>和栗雅子</u>	妊婦の糖尿病	監修: 山口 徹・北原光夫 総編集: 福井次矢・高木誠・小室一成	今日の治療指針	医学書院	2014	680-681
<u>荒田尚子</u>	食事療法の実際 糖尿病合併妊娠と妊娠糖尿病	日本糖尿病学会	糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第6版	診断と治療社	2014	181-182
<u>堀川玲子</u>	低血糖・代謝異常を疑う子どもの観察と評価	及川郁子監修 西海真理・伊藤龍子 責任編集	小児看護ベストプラクティス	中山書店	2014	86-87
<u>堀川玲子</u>	さまざまな症状や検査異常への対応と診断、治療 非典型的な外性器(外性器異常)	有阪治編集	ビギナーのための小児内分泌診療ガイド	中山書店	2014	140-149

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Hiroshi Yamashita, <u>Ichiro Yasuhi</u> , Masashi Fukuda, <u>Yukari Kugishima</u> , Yuki Yamauchi, Akiko Kuzume, Takashi Hashimoto, So Sugimi, Yasushi Umezaki, Sachie Suga, Nobuko Kusuda,	The association between maternal insulin resistance in mid-pregnancy and neonatal birthweight in uncomplicated pregnancies	Endocrine Journal	61(10)	1019-1024	2014
Takashi Sugiyama, Hirohito Metoki, Hirotaka Hamada, Hidekazu Nishigori, Masatoshi Saito, Nobuo Yaegashi, Hideto Kusaka, Reo Kawano, Kiyoshi Ichihara, <u>Ichiro Yasuhi</u> , Yuji Hiramatsu, Norimasa Sagawa, The Japan Gestational Diabetes Study Group	A retrospective multi-institutional study of treatment for mild gestational diabetes in Japan	Diabetes Research and Clinical Practice	103(3)	412-418	2014
<u>Yukari KUGISHIMA</u> , <u>Ichiro YASUHI</u> , Hiroshi YAMASHITA, Masashi FUKUDA, Akiko KUZUME, So SUGIMI, Yasushi UMEZAKI, Sachie SUGA, Nobuko KUSUDA	Risk factors associated with abnormal glucose tolerance in the early postpartum period among Japanese women with gestational diabetes.	Int J Gynaecol Obstet.	Epub ahead of print		2014

Sachie Suga, <u>Ichiro Yasuhi</u> , Mikihiro Aoki, Makoto Nomiyama, Norio Kubo, Kosuke Kawakami, Naohumi Okura, Kaoru Okazaki, Akira Ota & Kou Kawada	Risk factors associated with respiratory disorders in late preterm infants	The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	Early OnLine		2014
Ikenoue S, <u>Miyakoshi K</u> , 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.	61	353-358	2014
Migita O, Maehara K, Kamura H, <u>Miyakoshi K</u> , Tanaka M, Morokuma S, et al.	Compilation of copy number variants identified in phenotypically normal and parous Japanese women.	J Human Genetics.	59	326-331	2014
Sugiyama T, Saito M, Nishigori H, Nagase S, Yaegashi N, Sagawa N, <u>Waguri M</u> , 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 Res Clin Pract.	103	20-25	2014
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, <u>Waguri M</u> , 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.	Endocrine journal	61(4)	373-380	2014

Sato T, Sugiyama T, Kurakata M, Saito M, Sugawara J, Yaegashi N, Sagawa N, Sanaka M, Akazawa S, Anazawa S, <u>Waguri M</u> , 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.	Endocrine journal	61(8)	759-764	2014
<u>Mito, Arata, Sakamoto, Miyakoshi, Waguri, Osamura, Kugishima, Metoki, Yasuhi</u>	Present status of clinical care for postpartum patients with hypertensive disorders of pregnancy in Japan: findings from a nationwide questionnaire survey.	Hypertension in pregnancy	in press		2015
Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, <u>Horikawa R</u> , 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.	Clin Endocrinol	80(5)	706-713	2014
Kappelgaard AM, Kiyomi F, <u>Horikawa R</u> , 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.	Horm Res Paediatr	81(4)	272-279	2014
Yoshizawa-Ogasawara A, Katsumata N, <u>Horikawa R</u> , Satoh M, Urakami T, Tanaka T.	Third-generation Aromatase Inhibitor improved Adult Height in a Japanese Boy with Testotoxicosis.	Clin Pediatr Endocrinol	23(2)	53-58	2014
Takenouchi T, Tsukahara Y, <u>Horikawa R</u> , Kosaki K, Kosaki R.	Four-Decade-Old Mummified Umbilical Tissue Making Retrospective Molecular Diagnosis of Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency.	American Journal of Medecal Geneics partA	164A(10)	2679-2681	2014

Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinno T, <u>Horikawa R</u> , 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	Epub ahead of print		2014
Izumi Y, Suzuki E, Kanzaki S, Yatsuga S, Kinjo S, Igarasi M, Maruyama T, Sano S, <u>Horikawa R</u> , 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	102(4)	1130-1136	2014
Hori T, Yamaguchi S, Shinkaku H, <u>Horikawa R</u> , Shigematsu Y, Takayanagi M, Fukao T.	Inborn errors of ketone body utilization.	Pediatr Int	Epub ahead of print		2015
Chida N, Kobayashi I, Takezaki S, Ueki M, Yamazaki Y, Garelli S, Scarpa R, <u>Horikawa R</u> , 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	156(1)	36-42	2015
<u>安日一郎</u>	血糖自己測定法 (SMBG) とリスク因子を用いた妊娠糖尿病への戦略的アプローチ	糖尿病と妊娠	14(1)	10-15	2014
<u>釘島ゆかり</u> 、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、 <u>安日一郎</u>	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	14(1)	105-109	2014

水谷佳敬、山下洋、三好康広、藤田愛、渡邊剛志、楠目晃子、杉見創、梅崎靖、菅幸恵、 <u>釘島ゆかり</u> 、福田雅史、楠田展子、安日一郎	血糖コントロール良好な 1 型糖尿病合併妊娠にネフローゼ症候群を続発した 1 例	糖尿病と妊娠	14(1)	130-134	2014
邱冬梅、 <u>坂本なほ子</u> 、 <u>荒田尚子</u> 、大矢幸弘	低出生体重児の母体要因に関する疫学研究	厚生指標	61(1)	1-8	2014
<u>宮越敬</u> 、 <u>安日一郎</u> 、 <u>釘島ゆかり</u> 、 <u>三戸麻子</u> 、 <u>和栗雅子</u> 、 <u>坂本なほ子</u> 、 <u>長村杏奈</u> 、 <u>荒田尚子</u>	分娩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	14(1)	83-87	2014
<u>荒田尚子</u> 、 <u>和栗雅子</u> 、 <u>安日一郎</u> 、 <u>宮越敬</u> 、 <u>釘島ゆかり</u> 、 <u>長村杏奈</u> 、 <u>三戸麻子</u> 、 <u>坂本なほ子</u>	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	14(1)	88-92	2014
<u>和栗雅子</u>	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
<u>和栗雅子</u>	糖尿病・GDM の病態生理	臨床助産ケア	9・10月号	39-42	2014
<u>和栗雅子</u>	GDM のリスクと重症化予防	臨床助産ケア	11-12月号	82-87	2014
<u>和栗雅子</u>	糖尿病・妊娠糖尿病	調剤と情報	20(11)	54-58	2014
葛谷実和、 <u>和栗雅子</u> 、小森綾乃、山田佑子、別所恵、和田芳直、光田信明、中西 功	胃亜全摘術後、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	14(1)	120-125	2014