

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18675

研究課題名(和文) 妊娠初期に診断された妊娠糖尿病に対する治療介入の有効性の検証

研究課題名(英文) Efficacy of Therapeutic Interventions for Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed in Early Pregnancy

研究代表者

青木 茂 (Aoki, Shigeru)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・准教授

研究者番号：50621546

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠20週まで(妊娠初期)に診断された妊娠糖尿病(GDM)を妊娠24-28週(妊娠中期)まで無治療経過観察とし、妊娠中期に再度75g糖負荷試験を行う多施設前向き試験を行った。妊娠初期に診断されたGDMを妊娠中期まで無治療経過観察としても、約半数は妊娠中期の75gOGTTでGDMと診断されなかった。75gOGTTの結果については、負荷後1時間値2時間値は妊娠初期も中期も統計学的に有意差を認めなかった一方で、空腹時血糖は妊娠初期には妊娠中期に比べて有意に高かった。妊娠初期も中期も75gOGTTでGDMパターンだった妊婦は妊娠初期のみGDMパターンを呈した妊婦に比べて総じて分娩転帰は不良だった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

海外では妊娠糖尿病(GDM)は妊娠24-28週で診断するのがゴールドスタンダードであるが、日本は妊娠初期から診断・治療を行っている。妊娠初期に診断されたGDMは、妊娠中期に向けて生理的に低下する空腹時血糖高値で診断されるケースが多く、妊娠中期にかけて無治療経過観察としても本来GDMを診断すべき妊娠24-28週では正常耐糖能となる症例が多かった。日本の初期から妊娠糖尿病を75gOGTTで診断し、治療を行うというGDMの治療戦略では本来治療の必要のない妊婦に対し介入を行っている可能性があり、過剰介入となっている可能性がある。日本のGDMの診断基準は改訂されるべきであろう。

研究成果の概要(英文)：We conducted a study to investigate the optimal Timing of Therapeutic Intervention for Gestational Diabetes Mellitus diagnosed in early pregnancy. In this study, women diagnosed with early-onset GDM were followed up without therapeutic intervention and underwent the 75-g OGTT again during 24-28 weeks of gestation. Although women with early-onset GDM were followed up without treatment, the results of repeated 75-g OGTT during mid-pregnancy were normal in about 50%. FPG levels were significantly higher in the first 75g-OGTT test than in the second 75g-OGTT test. There was no significant difference in either the 1-h or 2-h values. Compared with false positive early GDM(early75gOGTT; GDM, mid75gOGTT: Normal), true GDM(early75gOGTT; GDM, mid75gOGTT: GDM) was more frequently associated with adverse pregnancy outcomes.

研究分野：周産期医学

キーワード：妊娠糖尿病 耐糖能異常 妊娠

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

妊娠初期の耐糖能異常に関しては、奇形などを惹起する妊娠中の明らかな糖尿病を除外できればよく、巨大児や新生児低血糖予防のために行う妊娠糖尿病 (GDM) の管理は妊娠 28 週以降に行うことがゴールドスタンダードである。したがって、International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG) は妊娠 24-28 週において 75g 糖負荷試験 (OGTT) の負荷前値-1 時間値-2 時間値が 92-180-153mg/dl を満たした場合 GDM と診断する」と定義しており、これに追従している国が多い。一方で、日本においては「妊娠の全期間において 75gOGTT において 92-180-153mg/dl を満たした場合、GDM と診断する」と GDM の定義を拡大解釈し、国際的には過剰とも思われる医療介入を行っている。妊娠初期に GDM と診断された症例に対する治療介入のメリットについて明確なエビデンスがないにも関わらず、日本の診断基準の妥当性については評価されていない。

2. 研究の目的

本研究は、対象施設で分娩予定の妊娠初期 (妊娠 20 週まで) に 75gOGTT で GDM パターンを示した単胎妊婦を対象とし、妊娠初期には治療介入が行わず、妊娠 24-28 週で再度 75gOGTT を行い、そこで GDM の診断基準をみたした妊婦のみ GDM として治療介入を行い、妊娠初期 (妊娠 20 週まで) に診断される GDM の妊娠中期からの治療介入の妥当性を検証する。

3. 研究の方法

対象施設 5 施設で分娩予定の妊娠初期に診断された GDM を対象とした前向き研究を施行した。妊娠 20 週までに診断された GDM を妊娠 24-28 週まで無治療経過観察とした。無治療経過観察期間中は、血糖コントロールの指標として月に 1 度 HbA1c 値と随時血糖値を測定した。HbA1c6.5% 以上もしくは随時血糖値 200mg/dl 以上は血糖コントロール不良として治療介入を開始する方針とした。妊娠 24-28 週に再度 75gOGTT を施行した。この 2 回目の OGTT で正常耐糖能であった妊婦は false-positive early GDM として分娩まで無治療経過観察とした。一方で GDM パターンを呈した妊婦は、true GDM としてその時点から治療介入を行った。

4. 研究成果

研究解析対象者は 146 名だった。母体背景としては、母体年齢の中央値は 36 歳、妊娠前 BMI の中央値は 22.8 であった。妊娠初期の 75gOGTT の実施理由としての GDM のリスクファクターは、年齢因子 (35years old) が一番多く 60.3%、次いで BMI 高値 (>25kg/m²) が 33.6%、妊娠初期随時血糖高値が 24% であった。

妊娠初期に GDM と診断された (early-onset GDM) 146 人のうち、妊娠 24-28 週での 75gOGTT 再検査で正常パターンを示した症例は 69/146 症例 (47.3%) であり、約半数が GDM と診断されなかった。

2 回目の中期 OGTT までの間に、経過観察期間中に随時血糖 200 mg/dl 以上もしくは HbA1c6.5% 以上となる血糖コントロール不良症例は認めなかった。

母体背景としては、母体年齢の中央値は 36 歳、妊娠前 BMI の中央値は 22.8 であった。妊娠初期の 75gOGTT の実施理由としての GDM のリスクファクターは、年齢因子 (35 歳) が一番多く 60.3%、次いで BMI 高値 (>25kg/m²) が 33.6%、妊娠初期随時血糖高値が 24% であった。

妊娠初期に GDM と診断された 146 人のうち、妊娠 24-28 週での 75gOGTT 再検査で正常パターンを示した症例は 69/146 症例 (47.3%) であり、約半数が GDM と診断されなかった。

75gOGTT の結果についてであるが、妊娠 20 週までの FPG の中央値は 93 mg/dl であり、妊娠 24-28 週の再検時の FPG の中央値の 87.5 mg/dl より有意に高く ($p < 0.001$)、95/146 症例 (65%) で妊娠初期と比べて妊娠中期に FPG が低下していた。1 時間値と 2 時間値については有意差を認めなかった。初期 OGTT では空腹時血糖の高値で GDM と診断される症例が 86/146 例 (59%) と最多であり、51/146 例 (35%) は空腹時血糖高値のみの異常で GDM と診断されていた。一方で、中期 OGTT で空腹時血糖高値を示した症例は 37/146 例 (27%) であった。

また、妊娠初期のみ 75gOGTT で GDM パターンを呈する False-positive early GDM と妊娠初期も中期も 75gOGTT で GDM パターンを呈し、治療介入を必要とした True GDM の分娩転帰を比較した

ところ、trueGDM では妊娠中いずれの時点でも HbA1c 値が False-positive early GDM に比べて高く、分娩転帰も総じて不良であった。

妊娠初期に診断される GDM は、妊娠週数が進むにつれ生理的に低下していく空腹時血糖高値で診断される症例が多く、妊娠中期には約半数が GDM と診断されなかった。妊娠全期間を通じて、IADPSG が妊娠 24-28 週に限定して適用すべきとしている閾値を妊娠全期間に拡大解釈して適用している日本の GDM の診断基準は見直されるべきである。今まで日本人の初期 GDM 妊婦に対して妊娠中に 2 回の 75gOGTT を行って検討した研究はなく、本研究結果から判明した 75gOGTT の 1 時間値、2 時間値は妊娠初期と中期でほぼ同じであることを考慮するのであれば妊娠初期の 75gOGTT において 1 時間値と 2 時間値の異常があれば妊娠中期に GDM と診断されるリスクが高い群、いわば booking GDM とみなすべきなのかもしれない。

以上の結果は、BMJ Open Diabetes Research & Care に High probability of false-positive gestational diabetes mellitus diagnosis during early pregnancy として報告した。また、本研究結果について、妊娠アウトカムからみた妊娠初期に診断された妊娠糖尿病 (GDM) についてとして、2020 年の日本糖尿病妊娠学会シンポジウムで講演を行った。

妊娠初期に診断された GDM に対し、妊娠初期から治療介入を行った初期診断、初期介入 GDM 症例と本研究のプロトコールに応じた初期 GDM 症例との分娩転帰の比較検討も解析が終了し現在論文投稿準備中である。

また、追加検討として、妊娠初期にのみ 75gOGTT で GDM パターンを呈した False-positive early GDM と正常耐糖能妊婦の分娩転帰に関する検討も行った。英文誌に原著論文として論文投稿を行い、現在 revise 中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakanishi Sayuri, Aoki Shigeru, Kasai Junko, Shindo Ryosuke, Obata Soichiro, Hasegawa Yoshimi, Mochimaru Aya, Miyagi Etsuko	4. 巻 8
2. 論文標題 High probability of false-positive gestational diabetes mellitus diagnosis during early pregnancy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e001234 ~ e001234
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjdr-2020-001234	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Sayuri Nakanishi, Shigeru Aoki, Junko Kasai, Ryosuke Shindo, Soichiro Obata, Yoshimi Hasegawa, Aya Mochimaru, Kentaro Kurasawa, Etsuko Miyagi
2. 発表標題 High probability of false-positive gestational diabetes mellitus diagnosing early pregnancy
3. 学会等名 第73回 日本産科婦人科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中西沙由理
2. 発表標題 妊娠アウトカムからみた妊娠初期に診断されたGDMについて
3. 学会等名 第36回 日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中西沙由理, 進藤亮輔, 長谷川良美, 持丸綾, 笠井絢子, 青木茂, 宮城悦子
2. 発表標題 妊娠初期に診断された妊娠糖尿病（GDM）はfalse GDMの可能性が高い.
3. 学会等名 第55回日本周産期・新生児会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西沙由理, 進藤亮輔, 小畑聡一郎, 長谷川良美, 持丸綾, 笠井絢子, 青木茂, 宮城悦子
2. 発表標題 妊娠初期に診断される妊娠糖尿病は無治療でも妊娠中期の75g糖負荷試験では正常パターンを示す可能性が高い
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------