

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10908

研究課題名(和文) 妊娠糖尿病妊婦の血糖管理に関するエビデンスの構築—母児の健康を守る新たな試み

研究課題名(英文) The establishment of glycemic management in gestational diabetes mellitus: a new attempt to protect maternal and child health

研究代表者

東 真弓 (AZUMA, Mayumi)

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：20447981

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：持続血糖モニター(CGM)を用いて正常耐糖能(NGT)妊婦と妊娠糖尿病(GDM)妊婦の妊娠各期及び分娩期の血糖変化を世界で初めて明らかにし、周産期合併症との関連を調査した。NGT妊婦では非妊娠女性と比べ、食前、食後、夜間、平均血糖は低く、妊娠各期で差はなかった。インスリン治療を必要としないGDM妊婦では非妊娠女性よりも平均血糖値は低かったものの、夜間血糖値が100mg/dLを超える症例で在胎不当過大が認められた。一方、分娩12時間前から連続して血糖値が100mg/dLを超えている症例では新生児低血糖のリスクが高かった。更なるエビデンス蓄積のため、本研究は現在多機関共同研究に発展し継続中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の妊娠各期と分娩期の血糖管理目標は非妊婦の正常血糖範囲を模した目標値となっており、エビデンスに乏しい。また現在の血糖管理目標では、目標範囲内に血糖管理が行われたにもかかわらず、新生児が低血糖をきたしたり在胎不当過大をきたしたりすることが明らかとなり、よりよい血糖管理目標の策定が世界的に急がれている。本研究では、CGMを用いて妊娠各期および分娩期の血糖変化を世界に先駆け明らかにした点と、GDM妊婦の血糖変化を連続測定することにより周産期合併症との関連を明らかにした点に学術的意義がある。妊娠期および分娩期の血糖管理目標の見直しに貢献し、より安全安心な出産管理に役立つ本研究の社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：In this study, we were the first in the world to revealed blood glucose changes during each trimester of pregnancy and delivery in pregnant women with normal glucose tolerance (NGT) and pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM) using continuous glucose monitoring (CGM), and examined the association with perinatal complications. Pregnant women with NGT had lower preprandial, postprandial, nocturnal, and mean blood glucose than nonpregnant women, with no differences at each trimester of pregnancy. In GDM pregnant women who did not require insulin therapy, mean blood glucose was lower than that of nonpregnant women, but large for gestational ages (LGA) was born in cases of nocturnal blood glucose levels greater than 100 mg/dL. While, the risk of neonatal hypoglycemia was higher in cases with blood glucose levels exceeding 100 mg/dL continuously for 12 hours before delivery. To accumulate further evidence, this study is now being developed into an ongoing multicenter study.

研究分野：妊娠糖尿病

キーワード：妊娠糖尿病 皮下連続式グルコース測定

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本社会は晩婚化・晩産化が進行し、妊娠中に耐糖能異常を示す妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus; GDM) が増加している<sup>1)</sup>。GDMでは、妊娠期および分娩期の高血糖による母児の周産期合併症の増加が問題となっており、妊娠期および分娩期の厳格な血糖管理が重要である<sup>2)</sup>。しかし、これまでは、血糖測定技術の限界もあり、妊婦の血糖変動に関する研究は非常に少ない。妊娠期および分娩期の血糖管理目標はエビデンスに乏しいため、非妊婦で男性も含めた一般成人の正常血糖範囲を、妊娠時の血糖管理目標としているにすぎない。そのため、日本においても世界においても、妊娠期及び分娩期の血糖管理目標は複数存在し、コンセンサスが得られていない<sup>3)~7)</sup>。さらに、GDM妊婦のみならず、正常耐糖能 (normal glucose tolerance; NGT) 妊婦においても、現在の血糖管理目標を達成できていても、在胎不当過大児 (large for gestational ages; LGA) が出生したり新生児低血糖を発症したりすることが世界的に課題となっている。

近年開発された持続血糖モニター (Continuous Glucose Monitoring: CGM) では、機種によって間質液中のグルコース濃度を5分~15分毎、3日~14日間にわたり連続的に測定することが可能となっている。糖尿病合併妊娠やGDMでは、CGMを用いて血糖管理が行われ、より安全な出産が可能となってきている。しかし、1型糖尿病においては報告が増え、血糖管理目標も一定のコンセンサスが得られ目標値が示されている<sup>8)</sup>が、2型糖尿病合併妊娠やGDMでの検討は少なく、血糖管理目標に関するコンセンサスは得られていない。何よりも、リフェレンスとすべきNGT妊婦の妊娠期及び分娩期の血糖変化は明らかではないことから、2型糖尿病合併妊娠や、とくに、糖尿病状態にまで至っていないGDMにおいては、異常とすべき血糖値の設定が難しい。そのため、日本のみならず世界においても、2型糖尿病合併妊娠およびGDMにおける血糖変化に関するエビデンスの充実と、血糖管理目標の策定が急がれている。

### 2. 研究の目的

本研究では、NGT妊婦と、前糖尿病の病態で血糖管理目標の提案が最も急がれるGDM妊婦の妊娠各期 (前期・中期・末期) および分娩期の血糖変化を、CGMを用いて明らかにする。第一に、リフェレンスとなるNGT妊婦の妊娠各期および分娩期の血糖変化を明らかにする。第二に、GDM妊婦の妊娠各期および分娩期の血糖変化を連続測定し、NGT妊婦の血糖変化と比較することで、周産期合併症に関連する血糖関連指標を明らかにする。第三に、前述の第一と第二の基で、GDM妊婦の妊娠各期および分娩期の血糖管理目標を提案する。

### 3. 研究の方法

CGMの機種として、当初、先進的グルコースモニタリング (Flash Glucose Monitoring; FGM) と呼ばれたFreeStyle Libre Pro (Abbott Japan)を用いた。同機種は、15分おきに間質液中のグルコース濃度を自動で測定し、14日間に亘って数値をセンサー内に保存する。間質液中のグルコース濃度は、血糖自己測定 (Self-monitoring of blood glucose; SMBG) で測定される血糖値とほぼ同値とされている。センサーは500円玉ほどの大きさであり、重さも5gのため装着感がほとんどない。また、参加者は、血糖測定に関して作業を要さないため負担感が極めて少ない。さらに、グルコース値そのものは参加者にはすぐにはわからないため、行動変容をきたしにくく、バイアスなく血糖値を安定して得られるメリットがある。

CGMの測定は、NGT妊婦、GDM妊婦とも、妊娠期は、妊娠前期 (8~13週)、中期 (24~28週)、末期 (32~36週) に、分娩期は予定出産日を前後1週間で挟むように行った。症例数は、いずれも50症例ずつ、総測定回数は200回を目標とした。

血糖関連指標は、CGMのグルコース濃度に基づく平均値、標準誤差、標準偏差、Time in Range (TIR) (63 - 140)、Time above Range (TAR) (> 140)、Time below Range (TBR) (< 63)、LGBI、HGBI、M値、MAD、MAGE、ADRR、LG、HG、MADDなど、糖尿病用に開発された血糖関連指標の中で、NGTやGDMの血糖値レベルで解析できる指標を活用した。また、糖尿病に比べ、GDMでは血糖値が低いことから、TIR、TAR、TBRに関しても、上限を100mg/dL、120mg/dLなどで区切って解析を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) NGT妊婦の血糖変化

NGT妊婦では、各妊娠期において非妊娠期女性の血糖値より低く推移した (図1)。平均血糖値は、非妊娠期 87.8mg/dL、妊娠初期 76.8mg/dL、妊娠中期 78.9mg/dL、妊娠末期 78.6mg/dLであった。とくに夜間血糖値は低く、妊娠初期では約15mg/dL、妊娠中期及び末期では約10mg/dL低下していた。

体格別の血糖変動では、低体重妊婦 (BMI < 18.5) では、標準体重妊婦 (18.5 ≤ BMI < 25.0)

および肥満妊婦 (BMI ≥ 25.0) よりも夜間血糖値が最も低かった (図 2)。しかし、食後血糖値は、標準体重妊婦よりも高くなった。一方、肥満妊婦では、他の妊婦に比べ平均血糖、夜間血糖値が最も高く、食後血糖値も高くなった。

図1 妊娠各期の血糖変動

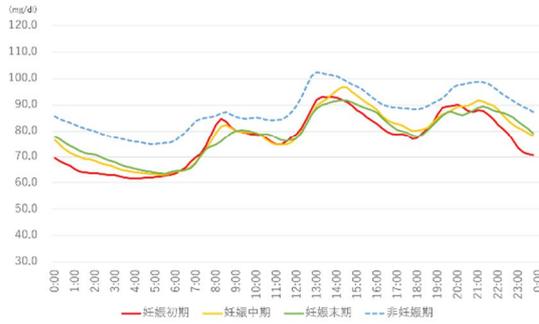
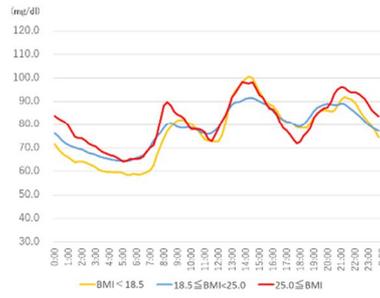


図2 体格別の血糖変動

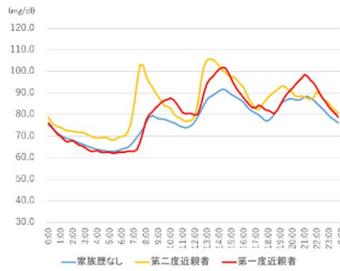


	低体重 BMI < 18.5	標準体重 18.5 ≤ BMI < 25.0	肥満 25.0 ≤ BMI
GMI (%)	5.2 ± 0.2	5.2 ± 0.3	5.2 ± 0.1
平均 (mg/dl)	77.0 ± 9.4	78.6 ± 11.1	81.0 ± 5.5
標準偏差 (mg/dl)	21.2 ± 5.5**	16.9 ± 3.0	17.9 ± 1.8
変動係数 (%)	27.5 ± 6.5***	21.7 ± 4.0	22.2 ± 3.4
最高値 (mg/dl)	157.0 ± 20.8	143.8 ± 15.9	150.0 ± 20.0
%TAR [95 mg/dl-]	18.9 ± 9.9	18.9 ± 11.9	21.7 ± 3.3
%TAR [140 mg/dl-]	2.1 ± 3.2	0.7 ± 1.5	0.3 ± 0.3
%TAR [180 mg/dl-]	0.0 ± 0.10	0.0 ± 0.03	0.0 ± 0.00
%TAR [200 mg/dl-]	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
MAGE <sup>1</sup>	8.1 ± 5.3	6.1 ± 5.5	3.9 ± 2.4
MAGE <sup>2</sup>	3.1 ± 0.9***	2.3 ± 0.4	2.6 ± 0.5
MAG <sup>1</sup>	1.2 ± 0.3*	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.1
HBG1 <sup>1</sup>	0.8 ± 0.6**	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.2
MODD <sup>1</sup>	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.1

平均 ± 標準偏差 <sup>1</sup>mmol/L で計算。  
\*p < 0.05, \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.001 (vs 妊婦平均), Dunnett test.

また、糖尿病家族歴がある場合、とくに第1度近親者に糖尿病がある場合 (図 3) や、GDM スクリーニングにおける 50g チャレンジテスト陽性者 (図 4) では、食後血糖値が高かった。

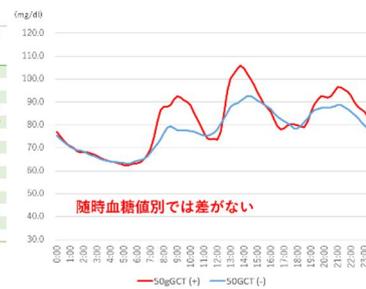
図3 糖尿病家族歴の有無別の血糖変動



	家族歴なし	第二度の近親者 (糖尿病、祖父、 叔母、いとこ)	第一度の近親者 (母、兄弟、 子ども)
GMI (%)	5.2 ± 0.3	5.3 ± 0.1	5.2 ± 0.2
平均 (mg/dl)	77.3 ± 10.9	84.5 ± 2.3	80.6 ± 9.5
標準偏差 (mg/dl)	36.8 ± 2.7	37.8 ± 1.4	22.7 ± 3.0**
変動係数 (%)	22.9 ± 3.8	21.1 ± 1.3	25.6 ± 8.0**
最高値 (mg/dl)	142.7 ± 20.0	151.8 ± 8.1	160.3 ± 18.3*
%TAR [95 mg/dl-]	17.6 ± 14.2	23.7 ± 2.6	23.5 ± 11.2
%TAR [140 mg/dl-]	0.6 ± 1.5	0.9 ± 0.6	2.5 ± 3.0**
%TAR [180 mg/dl-]	0.0 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.04 ± 0.10
%TAR [200 mg/dl-]	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
MAGE <sup>1</sup>	8.6 ± 5.6	7.4 ± 0.5	7.5 ± 3.1
MAGE <sup>2</sup>	2.3 ± 0.4	2.8 ± 0.3	3.2 ± 1.0**
MAG <sup>1</sup>	1.0 ± 0.2	1.2 ± 0.0	1.3 ± 0.3**
HBG1 <sup>1</sup>	0.4 ± 0.3	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.6**
MODD <sup>1</sup>	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.2*

平均 ± 標準偏差 <sup>1</sup>mmol/L で計算。  
\*p < 0.05, \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.001 (vs 妊婦平均), Dunnett test.

図4 50gGCT結果別の血糖変動

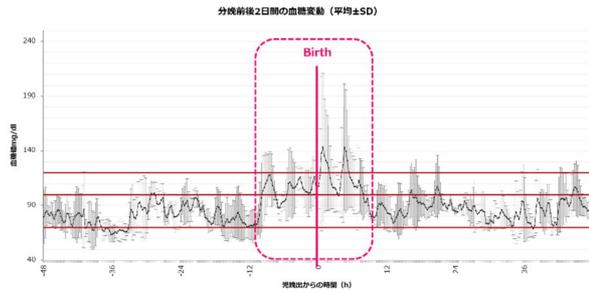


	50gGCT陽性	50gGCT陰性	p
GMI (%)	5.2 ± 0.3	5.3 ± 0.1	0.387
平均 (mg/dl)	77.3 ± 11.0	81.3 ± 6.2	0.367
標準偏差 (mg/dl)	17.0 ± 2.3	22.8 ± 5.8	0.054*
変動係数 (%)	22.1 ± 4.0	28.2 ± 7.7	0.061
最高値 (mg/dl)	143.4 ± 18.8	168.3 ± 17.2	0.001**
%TAR [95 mg/dl-]	18.3 ± 14.7	23.8 ± 5.8	0.331
%TAR [140 mg/dl-]	0.7 ± 1.5	2.8 ± 3.4	0.125
%TAR [180 mg/dl-]	0.0 ± 0.03	0.04 ± 0.12	0.416
%TAR [200 mg/dl-]	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
MAGE <sup>1</sup>	6.5 ± 5.5	6.0 ± 5.5	0.798
MAGE <sup>2</sup>	2.4 ± 0.4	3.4 ± 0.8	0.009**
MAG <sup>1</sup>	1.0 ± 0.2	1.3 ± 0.3	< 0.001**
HBG1 <sup>1</sup>	0.4 ± 0.3	1.0 ± 0.6	0.045**
MODD <sup>1</sup>	0.7 ± 0.2	1.0 ± 0.2	< 0.001**

平均 ± 標準偏差 <sup>1</sup>mmol/L で計算。  
\*p < 0.05, \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.001, t-test.

分娩期においては、分娩 12 時間前から血糖変動が大きくなり、出産後 2 峰性に血糖値が上昇し、分娩 12 時間後から血糖変化は小さくなった (図 5)。

図5 分娩時の血糖トレンド



(2) GDM 妊婦の血糖変化

インスリン治療を必要としない GDM 妊婦の血糖変動を中心に調査した。NGT 妊婦と同様の血糖変化をきたす症例 (図 6) と、食後血糖値が 140mg/dL を超え血糖変動が大きな症例 (図 7) が認められた。また、食前と食後血糖値は概ね 63mg/dL ~ 140mg/dL を満たしていたが、夜間血糖値のみ 100mg/dL 前後と高値の症例 (図 8) も認められた。さらに、食後血糖値が 140mg/dL を超える症例で分食を行った場合、平均血糖値および夜間血糖値が十分に低下する症例と、分食前よりは低下するもののやや高値で経過する症例に分かれた (図 9)。

図6 GDM症例1 中期

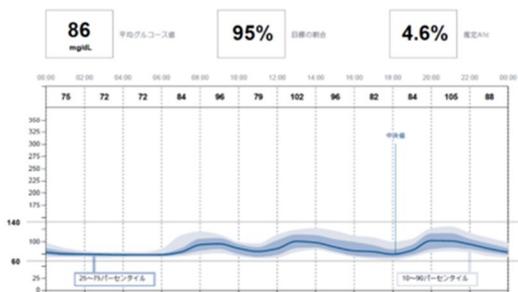


図7 GDM症例2 中期

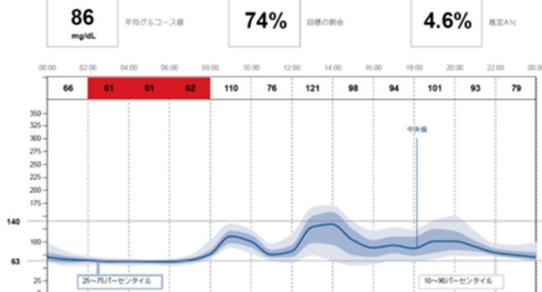


図8 GDM症例3

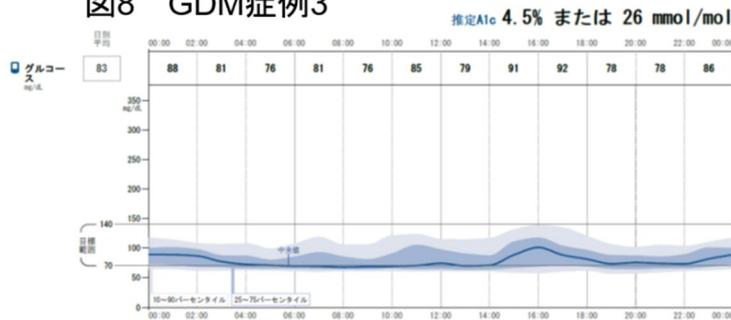
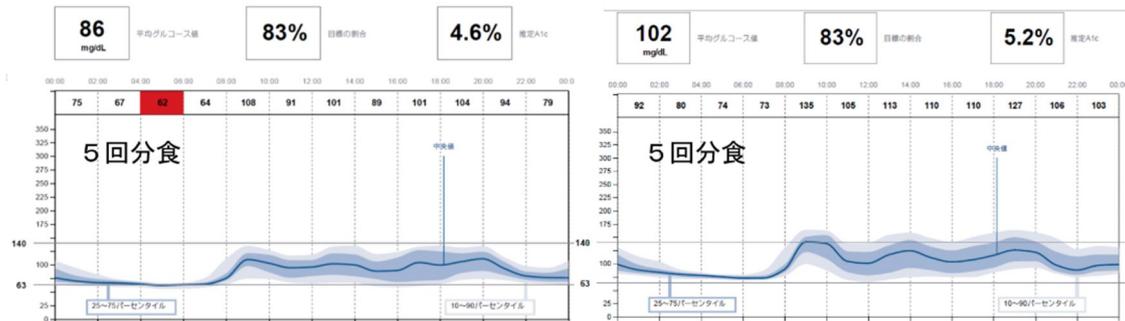


図9 GDM 5回分食の症例



(3) 周産期合併症との関連

NGT 妊婦では、平均血糖および夜間血糖値が低い症例で産後うつ病が発症した症例があった。その他、周産期合併症は認めなかった。

GDM 妊婦においては、図 7 のように食後血糖値のみ 140mg/dL を超えていた症例では必ずしも周産期合併症は発症しなかった。一方、夜間血糖値が 90mg/dL を超える症例では、LGA のリスクが高い傾向が認められた。さらに、分娩 12 時間前から血糖値が 100mg/dL を超え徐々に上昇してくる症例では、新生児低血糖が認められた。

(4) 考察

本研究において、世界で初めて、NGT 妊婦の妊娠各期および分娩期の血糖変化を詳細に明らかにすることができた。

現時点までで明らかになっているデータに基づき妊娠期および分娩期の血糖管理目標を考察すると、妊娠期においては、GDM 妊婦では、より NGT 妊婦の血糖変化に近づける必要があり、食前および食後血糖値はさらに低く設定してもいいのかもしれないと考えられた。ただし、インスリン治療を必要としなかった GDM では、現在の血糖管理目標である食後 1 時間値 140mg/dL を超えている症例でも周産期合併症の発症は認められなかった。むしろ夜間血糖値の上昇が影響している可能性が推測された。そのため、とくに LGA の発症を予防するためには、夜間血糖値は少なくとも 90mg/dL 未満を目標にすべきかもしれないと考えられた。海外では、LGA を合併した GDM 妊婦の夜間血糖値の平均が 108mg/dL であったが、LGA を合併しなかった GDM 妊婦の夜間血糖値の平均は 99mg/dL だったと報告されている<sup>9)</sup>。我々の検討では、日本人 NGT 妊婦の血糖値は、欧米 NGT 妊婦の血糖値よりも 10mg/dL 以上低く推移していることから、日本人における夜間平均血糖値 90mg/dL 未満は妥当かもしれないと考えられた。

一方、分娩期の血糖管理目標に関しては、NGT 妊婦であっても、糖尿病診療ガイドライン 2016 や産婦人科診療ガイドライン 2019 の目標を 100%達成することは困難であった。したがって、分娩期の血糖管理目標は、より緩やかな設定が求められた。ただし、分娩前の半日以上に亘る連続した 100mg/dL 以上の血糖値は胎児の過剰なインスリン分泌を促し、新生児低血糖をきたす可能性も示唆され、分娩時のみならず、分娩直前の厳格な血糖管理の必要性が考えられた。

(5) 今後の方針と目標

本研究は、小規模な施設で行われた少ない症例数の検討であった。それでも、これまでは分からなかった妊娠期や分娩期の血糖変化が明らかとなり、重要なデータが得られた。しかし、確たるエビデンスを得るためには、さらなる症例数の獲得が必要であることと、何よりも、地域差を是正する必要がある。そこで、北は北海道から南は九州までの日本各地域から、産科と糖尿病科・内分泌内科が連携している代表的な施設の協力を得て、本研究は、研究期間終了直前に、下記に示す 26 施設による多機関共同研究に発展させることができた。

今後は、より多くの症例を積み上げることにより、日本人のデータを標準化し、さらに、諸外

国からの報告も含めシステマティック・レビューを実施することにより、妊娠期及び分娩期の血糖管理目標の改定を目指し、研究を進展させる。

## 研究協力施設：全国26施設



### <文献>

1. H Moshe, Kapur A, Sacks D et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynaecol Obstet: S173-211, 2015
2. Farrar D, Simmonds M, Bryant M et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 354: i4694, 2016
3. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020;43(Suppl.1): S183-S192
4. ACOG practice bulletin no. 190: gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 2018;131:e49-e64
5. 日本産科婦人科学会 (2020). CQ005-2 妊娠糖尿病 (GDM). 妊娠時に診断された明らかな糖尿病ならびに糖尿病 (DM) 合併妊婦の管理・分娩は? 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020.
6. 日本糖尿病学会 (2019). 妊婦の糖代謝異常 17. CQ17-1 妊娠前, 妊娠中の血糖コントロールは妊婦や児の予後を改善するか? 糖尿病診療ガイドライン 2019. 東京: 南江堂
7. 日本糖尿病・妊娠学会 (2021). 妊娠の糖代謝異常 診療・管理マニュアル」改定第3版. 日本糖尿病・妊娠学会編
8. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593-1603.
9. Law GR, Alnaji A, Alrefaii L, et al. Suboptimal nocturnal glucose control is associated with large for gestational age in treated gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2019.42(5):810-815.

\* 本研究を進めるにあたり、研究にご協力頂いた妊婦の皆様とご家族の皆様、各医療機関の医師、助産師、看護師などの医療スタッフの皆様ならびに関係者の皆様に心から感謝申し上げます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 東真弓, 原島伸一, 白石賢太郎, 千草義継, 勝島倫子, 古田真里枝, 西村亜希子
2. 発表標題 妊娠中の明らかな糖尿病妊婦の妊娠末期および分娩時の血糖変化: 3症例の比較
3. 学会等名 第38回日本糖尿病・妊娠学会 年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村亜希子, 東真弓, 千草義継, 古田真里枝, 原島伸一
2. 発表標題 糖代謝異常合併妊娠ケアに対する医療スタッフの準備状態の把握と支援ツールの必要性
3. 学会等名 第38回日本糖尿病・妊娠学会 年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原島伸一, 西村亜希子, 東真弓, 千草義継, 高井浩志, 廣田勇士, 山本あかね, 児玉由紀, 中山徹男, 川村洋介, 川村明緒, 勅使川原早苗, 白石賢太郎, 勝島倫子, 古田真里枝
2. 発表標題 正常耐糖能妊婦の妊娠各期の血糖変化: 非妊婦との比較
3. 学会等名 第38回日本糖尿病・妊娠学会 年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村亜希子, 東真弓, 千草義継, 川崎薫, 白石賢太郎, 近藤英治, 古田真里枝, 原島伸一
2. 発表標題 正常耐糖能妊婦の妊娠各期の血糖変化: 非妊婦との比較
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷口宗典,土持若葉,高村一紘,森下博貴,西村亜希子,古田 真里枝,原島伸一,東真弓
2. 発表標題 切迫早産に対して持続血糖モニターを用いて経時的に血糖値を観察しえた妊娠糖尿病の一例
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021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
研究分担者	古田 真里枝  (FURUTA MARIE)  (20390312)	京都大学・医学研究科・教授   (14301)	
研究分担者	西村 亜希子  (NISHIMURA AKIKO)  (70738674)	香川大学・医学部・准教授   (16201)	
研究分担者	原島 伸一  (HARASHIMA SHIN-ICHI)  (80444793)	京都大学・医学研究科・客員研究員   (14301)	
研究分担者	千草 義継  (CHIGUSA YOSHITHUGU)  (80779158)	京都大学・医学研究科・助教   (14301)	

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
---------	---------