

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 30 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500869

研究課題名(和文) 正常血糖妊婦と妊娠糖尿妊婦における妊娠中の血糖変動出産後の耐糖能に与える影響

研究課題名(英文) The influence of glucose tolerance after delivery in the women with normal glucose tolerance and gestational diabetes during pregnancy

研究代表者

池田 富貴 (Ikeda, Fuki)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：80445494

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠糖尿病と診断された年齢は $35 \pm 3.6$ 歳、出産週数は38週5日 $\pm 6$ 日、75g糖負荷試験にて5名が1ポイント陽性、1名が2ポイント陽性で妊娠糖尿病と診断された。2名に糖尿病の家族歴を認めた。出産形態は経膈分娩が4名、帝王切開が2名であり、低出生体重児は1名のみで、巨大児は認めなかった。出産後3か月目の75gOGTTの結果は4名が正常型、2名が境界型で、HbA1cは $5.55 \pm 0.23\%$ であり、糖尿病型は認めなかった。出産1年後の75gOGTTの結果は4名が正常型、2名が境界型で、HbA1cは $5.46 \pm 0.14\%$ であった。

研究成果の概要(英文)：They were diagnosed Gestational Diabetes Mellitus at  $35 \pm 3.6$  years old, average delivery dates were 38weeks 5days $\pm 6$ days. 5 patients were 1 point positive and 1 patient was 2 points positive by 75g OGTT (75g Oral Glucose Tolerance Test). 2 individuals required insulin injection. 4 patients were delivered of their baby by normal vaginal delivery and 2 patients were delivered by cesarean section. Only one was low-birth-weight baby, but nobody was macrosomia. They had glucose testing 3 month and 1 year after the postpartum period. 2 females were found to have impaired glucose tolerance and 4 females were normal glucose tolerance at 3 month after the postpartum period. Average HbA1c level was  $5.55 \pm 0.23\%$ . 1 year after the postpartum 5 females were normal glucose tolerance and one was impaired glucose tolerance. Average HbA1c level was  $5.46 \pm 0.14\%$ .

研究分野：1型糖尿病

キーワード：妊娠糖尿病 糖負荷試験 自己血糖測定

## 1. 研究開始当初の背景

2010年に妊娠糖尿病診断基準が改定となり、妊娠糖尿病(Gestational Diabetes Mellitus : GDM)は「妊娠中に初めて発見または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常である。妊娠時に診断された明らかな糖尿病『overt diabetes in pregnancy』は含めない」と定義された。またGDMの診断のための75g糖負荷試験(75g OGTT)におけるカットオフ値が変更になり基準を1点以上満たした場合に診断することになった。これによってこれまでよりも多くの妊婦がGDMと診断される可能性が高くなった。

フィンランドの妊婦における20年間の研究では、妊娠時に肥満+GDMであった群では糖尿病発症の危険率は47.24倍、NGT(Normal Glucose Tolerance)の肥満群では12.63倍、正常体重のGDM群では10.61倍であったことが報告されている(J Clin Endocrinol Metab;2010;95:772-778)。またメタ解析の結果でもフォローアップ期間6週から28年で、GDM既往女性の2型糖尿病発症危険率は、妊娠中の正常血糖女性の7.43倍(95%CI 4.79 ~ 11.51)であった(Lancet 2009;373:1773-1779)。

これまでの報告では、GDMから糖尿病へ進展する危険因子として肥満(上半身・内臓脂肪型)、GDMの診断時期、空腹時高血糖、出産後早期の75g OGTT異常などを持つ患者は産後に耐糖能が正常化してもフォローアップが必要となる。さらに危険因子が複数になるほど、より糖尿病に進展しやすいことも指摘されている。

正常妊婦32例に妊娠16、22、30、36週、産褥6週にCGMを装着し、解析を行った報告がある(Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.2008;139:46-52)。この報告によると糖代謝が正常である妊婦であっても妊娠の経過に伴い徐々に平均血糖値が上昇していき、30週、36週では平均血糖値の有意な上昇を

示していた。さらに耐糖能異常のない肥満妊婦、非肥満妊婦を対象にContinuous Glucose Monitoring (CGM)を装着した報告では、平均血糖値、空腹時血糖値には有意差は認められなかったが、肥満妊婦において食後血糖値が有意に上昇していて、夜間血糖値に関しては有意に低下していたことが示された(Am J Obstet Gynecol. 2004; 191:949-953)。このように耐糖能異常を伴わない妊婦においても妊娠経過が進むにつれ、高血糖や低血糖の時間帯が存在していることがわかる。そしてCGMの装着は、自己血糖測定(SMBG)では検出できない高血糖や低血糖に対して有用であるといえる。

GDM患者では、分娩後6~12週に75g OGTTを行い、再評価することが必要である。しかし、実際には分娩後は育児により多忙となり通院が不可能になる場合や、妊娠時と異なり患者の意識が低下し通院を中断してしまうケースが多い。そのため合併症の発見により、糖尿病と診断される場合も少なくない。

## 2. 研究の目的

妊娠糖尿病診断基準の変更に伴い、妊娠中の耐糖能異常の発見が増加してきている。妊娠糖尿病あるいは正常血糖である肥満妊婦の糖尿病発症危険率はそうでない妊婦に比較し上昇を認めている。そこで正常血糖の妊婦、妊娠糖尿病(GDM)と診断された妊婦においてContinuous Glucose Monitoring(CGM)、血糖、脂質等の採血を行い、妊娠糖尿病の新たな発症や産後の糖尿病発症のリスクとなる因子を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1)横断的研究:当院産婦人科通院中の妊婦に対し、糖尿病や耐糖能異常の既往歴、家族歴、これまでの体重変動に関する問診を行う。

(2)前向き研究:そのうち耐糖能異常のない糖尿病家族歴をもつ肥満妊婦、妊娠糖尿病と診

断された妊婦に対して、CGM を装着し血糖変動を 6 日間モニタリングし、装着している 3 日間の食事記録を行った。CGM 装着は妊娠中期、後期の 2 回行う（可能であれば産後にも装着する）。さらに通常の食事栄養指導を行う群と分食（5, 6 回食）を指導する群に分けて、体重、血糖、脂質などに与える影響を検討する。

またこれらの妊婦が出産した後、3 ヶ月、1 年後に 75gOGTT を含む採血検査を行い、糖尿病の新たな発症に与える因子を検討する。

#### 4. 研究成果

研究期間内に出産後 3 か月、1 年の 75g 糖負荷試験を実施しえた妊娠糖尿病妊婦 6 名に關しての結果を報告する。

(1) 妊娠糖尿病と診断された年齢は  $35 \pm 3.6$  歳、出産週数は 38 週 5 日  $\pm 6$  日、75g 糖負荷試験にて 5 名が 1 ポイント陽性、1 名が 2 ポイント陽性で妊娠糖尿病と診断された。2 名に糖尿病の家族歴を認めた。

(2) 全例において、妊娠糖尿病と診断後に食事栄養指導が行われ、その後食事療法のみで血糖管理が不良であった 2 例においては、インスリン療法を開始した。食後の自己血糖測定時間は血糖変動に合わせて 90 ~ 120 分後に測定するように指示をした。出産形態は経膈分娩が 4 名、帝王切開が 2 名であり、平均出生体重は  $2953.2 \pm 488.5$ g で、2500g 以下の低出生体重児は 1 名であった。出産後 3 か月目の 75gOGTT の結果は 4 名が正常型、2 名が境界型で、HbA1c は  $5.55 \pm 0.23\%$  であり、糖尿病型は認めなかった。

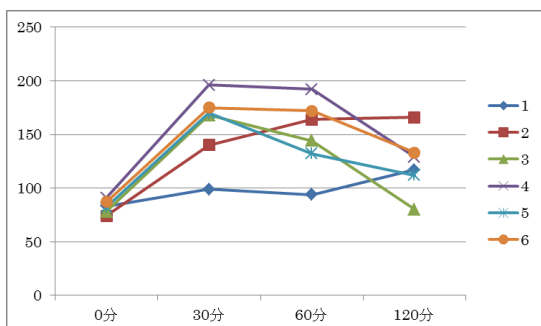


図 1 . 出産後 3 か月の 75gOGTT における血糖値の変化

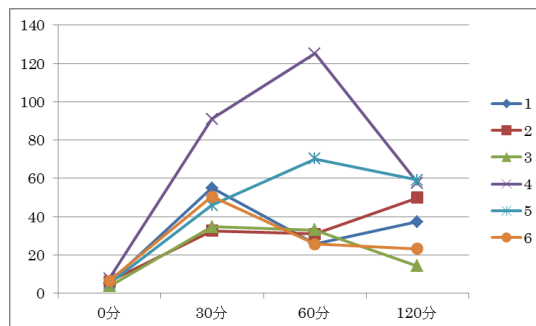


図 2 . 出産後 3 か月の 75gOGTT における IRI の変化

出産 1 年後の 75gOGTT の結果は 4 名が正常型、2 名が境界型で、HbA1c は  $5.46 \pm 0.14\%$  であった。妊娠中にインスリン療法を施行していた症例のうち、1 名は 3 か月、1 年ともに正常型、1 名は出産 1 年後の糖負荷試験にて境界型を示した。

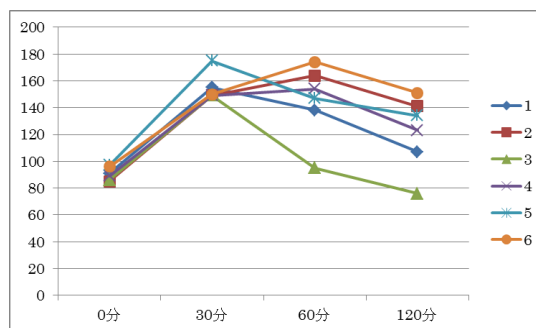


図 3 . 出産後 1 年の 75gOGTT における血糖値の変化

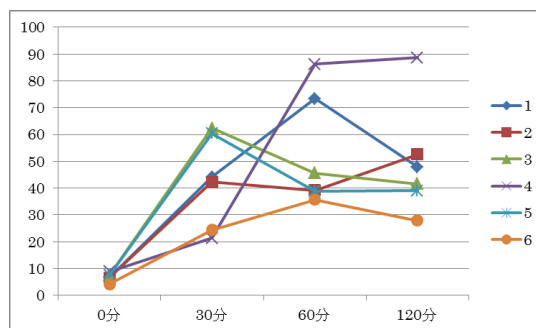


図 4 . 出産後 1 年の 75gOGTT における IRI の変化

出産後 3 か月、1 年の 75gOGTT における糖尿病型への移行は認められなかったことより、可能であればさらに長期にわたり血糖変動を調査していく必要があると考える。今回の研究期間内に出産後 1 年までのデータを抽出しえた症例が 6 例と少なく、妊娠中の血糖変動が出産後の耐糖能悪化に影響する因子の解析は十分に行えていない。今後も研究を継続し、症例数を増やして出産後の糖尿病発症に影響する因子を検討していく予定である。

5. 主な発表論文等（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

[研究論文] （計 0 件）

[学会発表] （計 0 件）

[図書] （0 件）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田 富貴 (Ikeda, Fuki)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：80445494