

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19234

研究課題名(和文) 妊娠糖尿病既往女性における授乳の膵細胞保護および糖尿病発症抑制の評価

研究課題名(英文) Examination the effect of lactation on protection of pancreatic Bcell mass and preventing type 2 diabetes mellitus in women with gestational diabetes mellitus

研究代表者

川崎 麻紀(Maki, Kawasaki)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・政策科学研究部・非常勤医師

研究者番号：00747488

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：【目的】日本人妊娠糖尿病女性(GDM)で授乳による膵細胞保護・糖尿病発症抑制への影響を明らかにする。【方法】2010年から2016年に当院でGDM単胎妊娠で分娩管理を行った564例に、産後1年・3年・5年に75gブドウ糖負荷試験を施行した。【結果】産後1,3,5年の糖尿病/耐糖能異常発症の有無と、産後1-3か月の授乳状況や授乳期間との関連は認めなかった。産後3か月時点の完全母乳群で非完全母乳群と比較して、産後3か月・産後1年のHOMA-Rが有意に低く、産後3か月のDisposition Index(DI)が有意に高かった。【結語】産後3か月以内の完全母乳でインスリン抵抗性改善効果を認めた。

研究成果の概要(英文)：Recently, it has been reported from Western studies that lactation is associated with lower incidences of type 2 diabetes after gestational diabetes mellitus(GDM) pregnancy. In this study, we examined the effect of lactation on protection of pancreatic Bcell mass and preventing type 2 diabetes mellitus in women with GDM. We found no association between lactation intensity or lactation duration and incidences of type 2 diabetes. In exclusive lactation (no formula) group at 1 to 3 months after delivery, HOMA-R at 3 months after birth and 1 year after birth was significantly lower and Disposition Index(DI) at 3 months after birth was significantly higher than that of incomplete lactation milk(formula, formula+lactation)group.

研究分野：糖尿病・内分泌代謝内科学

キーワード：妊娠糖尿病 授乳 2型糖尿病 膵臓 細胞保護

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠糖尿病罹患女性では、妊娠中耐糖能正常女性に比較して産後の膵細胞機能が低下しているだけではなく (Retnakaran R. Diabetes Care 2010;33(8);1798-1804)、2型糖尿病発症相対危険度は妊娠中耐糖能正常女性の 7.43 倍であることがメタアナリシスで明らかにされている (Bellamy L. Lancet 2009;373;1773-1779)。

近年、妊娠糖尿病既往女性において、産後の短期および長期の糖尿病発症に関して、授乳が糖尿病発症リスクを減少させることが報告されている。(Anette-G. Diabetes 2012;61;3167-71, Sarah Nhouinarf C. European Journal of Endocrinology 2013;168:515-523)。また、産後 3 ヶ月の時点で、授乳により膵細胞機能、インスリン感受性を改善させることが報告され (Ruth M. Metabolism 2001;50(6);715-719)、授乳期のプロラクチン分泌が直接膵細胞機能を改善させる可能性が示唆された。一方で、授乳の長期的な膵細胞機能に与える影響に関する報告はない。

### 2. 研究の目的

妊娠糖尿病罹患女性に対して、産後の授乳状態および授乳期間と産後 1 年から 5 年の糖尿病発症や膵細胞機能を評価することで、授乳による長期的な膵細胞保護および糖尿病発症抑制に与える影響を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

【対象】2010年から2016年に当院で妊娠糖尿病と診断され単胎妊娠にて分娩管理を行った症を対象とし、産後1年、産後3年、産後5年に75gブドウ糖負荷試験 (Oral glucose tolerance test: OGTT) を施行した。また、2002年から2009年に妊娠糖尿病と診断された259例の既存の耐糖能のデータも使用した。

【方法】産後 1、3、5 年の糖負荷検査時に、自記式質問表にて基本情報 (合併症、家族歴、

妊娠状況、食事、運動習慣、嗜好、妊娠歴等) および授乳状況に関するデータを収集する。母子手帳から、出産後の授乳の状態や期間の確認を行う。身長、体重を測定し、インスリン値を含めた 75 g OGTT および HbA1c の検査を診療で行う。外来診療は一般的な内容とし、身体測定や採血データの結果を受けて、健康維持目的として指導を行う。当院母性内科外来フォローアップ中断例には、産後 1 年、3 年、5 年の時点で外来受診案内状を送付し受診を促す。検診歴や症状などから糖尿病発症が強く疑われる場合は、簡易血糖測定器で空腹時血糖値が 126mg/dl 未満であることを確認してから 75 g OGTT を行う。

2002 年から 2009 年に当院で分娩管理を行われ、妊娠糖尿病と診断された女性 265 例においては、既存の診療データを電子カルテから抽出する。授乳状況などの情報は質問票を郵送し、母子手帳記載事項から授乳の状態および授乳期間を調査する。

#### 【授乳問診票の内容】

産後 1 か月の授乳の状態 (母乳 1 日投与回数、人工栄養 1 日投与回数・1 回投与量)、産後の授乳期間 (母乳投与期間、人工栄養投与期間)、外来受診時授乳状態 (母乳の有無 (有の場合は 1 日投与回数)、人工栄養の有無 (有の場合は 1 日投与回数、1 回投与量)、離乳食開始時期、卒乳 (断乳) 時期、最後に母乳を飲んだ時期、既往歴・内服状況、家族歴合併症、家族歴、妊娠状況、食事、運動習慣、嗜好、該当妊娠後の妊娠歴や授乳歴など

【診断基準】妊娠糖尿病の診断基準は 2010 年に改訂された新診断基準を用いる。

・糖尿病：日本糖尿病学会の診断基準に準じて、75gOGTT、空腹時血糖、HbA1c (NGSP) で糖尿病型と診断する。産後から 1、3、5 年のフォローアップまでに本センターもしくは他院にて糖尿病型もしくは糖尿病と診断されている場合には糖尿病とし、その診断時期にてフォローアップは終了とする。

・境界型・正常型：日本糖尿病学会の診断基準に準じて、75gOGTTにて境界型と診断する。以後のフォローアップも続行する。

#### 4. 研究成果

##### 【患者背景】

2010年から2016年に当院で妊娠糖尿病と診断され単胎妊娠にて分娩管理を行った564例および2002年から2009年に妊娠糖尿病と診断された259例、合計823例を対象とし、解析を施行した。

産後1-3か月以内の75gOGTT施行は590例(正常型505例、境界型糖尿病77例、糖尿病型8例)であった。産後3か月以内の75gOGTTなどの耐糖能評価にて糖尿病型と診断された8症例は除外した。

本研究の対象とした816例の妊娠糖尿病診断時の背景を表1に示す。

表1 対象者背景

		N=816
分娩時年齢	(歳)	36.4 ± 4.3
妊娠前BMI	(kg/m <sup>2</sup> )	22.8 ± 13.8
初産	(%)	61.2
糖尿病家族歴あり	(%)	49.8

##### 【授乳の強度と授乳期間】

授乳の強度と授乳期間の分布を図1、図2に示す。産後1-3か月時点での完全母乳は248人(45.8%)、非完全母乳(人工栄養+混合栄養)は293例(54.2%)であった(図1)。授乳期間は、3か月未満30人(14.4%)、3か月以上178人(85.6%)、また6か月未満56人(26.9%)、6か月以上152人(73.1%)であった(図2)。

図1.産後1か月の授乳状況

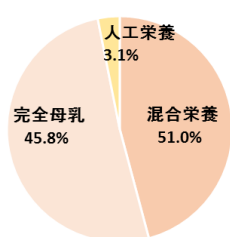
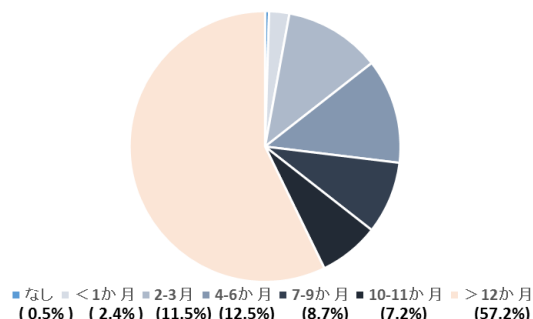


図2.授乳期間



##### 【産後1年時の耐糖能評価結果】

産後1年の75gOGTT施行は255例で、正常型198例(77.7%)、境界型糖尿病53例(20.8%)、糖尿病型5例(2.0%)であった。

##### (1) 糖尿病発症と産後1-3か月の授乳強度の関連

産後1年の糖尿病発症の有無と、産後1-3か月の授乳状況に関しては、関連は認めなかった(産後1年で糖尿病発症あり群：完全母乳3(60.0%)、非完全母乳2(40.0%)、糖尿病発症なし群：完全母乳98(43.4%)、非完全母乳128(56.6%)、 $p=0.458$ )

##### (2) 耐糖能異常発症と産後1-3か月の授乳強度の関連

産後1年の耐糖能異常(糖尿病+境界型糖尿病)発症の有無と、産後1-3か月の授乳状況に関しては、関連は認めなかった(産後1年で糖尿病発症あり群：完全母乳24(44.4%)、非完全母乳30(55.6%)、糖尿病発症なし群：完全母乳77(43.5%)、非完全母乳100(56.5%)、 $p=0.90$ )

##### (3) 糖尿病発症と授乳期間の関連

産後1年の糖尿病発症の有無と、授乳期間に関しては、関連は認めなかった。(3か月  $p=0.14$ 、6か月  $p=0.75$ )

##### (4) 糖尿病発症のリスク因子

妊娠前肥満、糖尿病家族歴、妊娠中のインスリン使用の有無、産後3か月の完全母乳の有無を独立変数としたロジスティック回帰分析の結果、妊娠中のインスリン使用が独立した産後1年時点での糖代謝異常の独立したリスク因子であった(OR 3.8(95%CI:1.1-13.3))

## (5) 耐糖能異常発症のリスク因子

妊娠前肥満、糖尿病家族歴、産後3か月の完全母乳の有無を独立変数としたロジステック回帰分析の結果、いずれも産後1年時点での糖代謝異常の独立したリスク因子ではなかった。

### 【産後3年時の耐糖能評価結果】

産後3年の75gOGTT施行は166例で、正常型135例(81.3%)、境界型糖尿病29例(17.5%)、糖尿病型2例(1.2%)であった。

#### (1) 糖尿病発症と産後1-3ヵ月の授乳強度の関連

産後3年の糖尿病発症の有無と、産後1-3か月の授乳状況に関しては、関連は認めなかった(産後3年で糖尿病発症あり群：完全母乳1(50.0%)、非完全母乳1(50.0%)、糖尿病発症なし群：完全母乳77(50.0%)、非完全母乳77(50.0%)、 $p=1.000$ )

#### (2) 耐糖能異常発症と産後1-3ヵ月の授乳強度の関連

産後3年の耐糖能異常(糖尿病+境界型糖尿病)発症の有無と、産後1-3か月の授乳状況に関しては、関連は認めなかった(産後3年で耐糖能異常発症あり群：完全母乳14(45.2%)、非完全母乳17(54.9%)、糖尿病発症なし群：完全母乳64(51.2%)、非完全母乳61(48.8%)、 $p=0.55$ )

#### (3) 糖尿病発症と授乳期間の関連

産後3年の糖尿病発症の有無と、授乳期間に関して、関連は認めなかった。(3か月  $p=0.76$ 、6か月  $p=0.54$ 、12か月  $p=0.29$ )

#### (4) 耐糖能異常発症と授乳期間の関連

産後3年の耐糖能異常発症の有無と、授乳期間に関して、関連は認めなかった。(3か月  $p=0.76$ 、6か月  $p=0.50$ 、12か月  $p=0.24$ )

#### (5) 耐糖能異常発症のリスク因子

妊娠前肥満、糖尿病家族歴、妊娠中のインスリン使用の有無、産後3か月の完全母乳の有無を独立変数としたロジステック回帰分析の結果、いずれも産後3年時点での糖代謝異

常の独立したリスク因子ではなかった。

### 【産後5年時の耐糖能評価結果】

産後5年の75gOGTT施行は92例で、正常型70例(76.1%)、境界型糖尿病18例(19.6%)、糖尿病型4例(4.4%)であった。

#### (1) 糖尿病発症と産後1-3ヵ月の授乳強度の関連

産後5年の糖尿病発症の有無と、産後1-3か月の授乳状況に関しては、関連は認めなかった(産後5年で糖尿病発症あり群：完全母乳1(25.0%)、非完全母乳3(75.0%)、糖尿病発症なし群：完全母乳38(54.76%)、非完全母乳46(54.86%)、 $p=0.426$ )

#### (2) 耐糖能異常発症と産後1-3ヵ月の授乳強度の関連

産後5年の耐糖能異常(糖尿病+境界型糖尿病)発症の有無と、産後1-3か月の授乳状況に関しては、関連は認めなかった(産後5年で耐糖能異常発症あり群：完全母乳9(40.9%)、非完全母乳13(59.1%)、糖尿病発症なし群：完全母乳30(45.5%)、非完全母乳36(54.6%)、 $p=0.710$ )

#### (3) 糖尿病発症と授乳期間の関連

産後5年の糖尿病発症の有無と、授乳期間に関して、関連は認めなかった。(3か月  $p=0.752$ 、6か月  $p=0.858$ 、12か月  $p=0.37$ )

#### (4) 耐糖能異常発症と授乳期間の関連

産後5年の耐糖能異常発症の有無と、授乳期間に関して、関連は認めなかった。(3か月  $p=0.579$ 、6か月  $p=0.989$ 、12か月  $p=0.16$ )

#### (5) 耐糖能異常発症のリスク因子

妊娠前肥満、糖尿病家族歴、妊娠中のインスリン使用の有無、産後3か月の完全母乳の有無を独立変数としたロジステック回帰分析の結果、いずれも産後5年時点での糖代謝異常の独立したリスク因子ではなかった。

### 【膵細胞機能評価結果】

#### (1) 産後1-3ヵ月の授乳強度と産後3ヵ月の膵細胞機能の関連

完全母乳群で非完全母乳群と比較して、

1/HOMA-IR (インスリン感受性) が有意に高く(完全母乳群  $1.5 \pm 0.80$ 、非完全母乳群  $1.2 \pm 0.96$ 、 $p = 0.00$ )、膵細胞機能である Disposition Index(DI) が有意に高かった(完全母乳群  $2.4 \pm 0.80$ 、非完全母乳群  $2.1 \pm 0.76$ 、 $p = 0.01$ )(表2)。両群間で、妊娠糖尿病診断時の HOMA-R、II、AUC(I/G)、Mastuda index、DI は有意差は認めなかった。

表2 授乳強度と産後3ヵ月の膵細胞機能

	完全母乳 (n=248)	非完全母乳 (n=292)	P value
GTT 施行日 (日)	$67.2 \pm 22.8$	$67.2 \pm 25.2$	0.99
HOMA-R	$0.97 \pm 0.59$	$1.3 \pm 0.89$	0.00
II	$0.72 \pm 0.57$	$0.93 \pm 1.74$	0.07
AUC(I/G)	$0.27 \pm 0.13$	$0.31 \pm 0.21$	0.01
Matsuda index	$10.4 \pm 5.2$	$9.1 \pm 5.8$	0.004
DI AUC*Mastuda	$2.4 \pm 0.80$	$2.2 \pm 0.77$	0.01

### (2) 産後1-3ヵ月の授乳強度と産後1年の膵細胞機能の関連

完全母乳群で非完全母乳群と比較して、1/HOMA-IR (インスリン感受性) が有意に高かった(完全母乳群  $1.4 \pm 1.00$ 、非完全母乳群  $1.8 \pm 0.2$ 、 $p = 0.01$ ) (表3)。

表3 授乳強度と産後1年の膵細胞機能

	完全母乳 (n=248)	非完全母乳 (n=292)	P value
GTT 施行日 (日)	$456.9 \pm 97.8$	$456.8 \pm 90.1$	0.99
HOMA-R	$1.4 \pm 1.00$	$1.8 \pm 0.2$	0.01
II	$0.74 \pm 0.52$	$1.1 \pm 1.4$	0.03
AUC(I/G)	$0.29 \pm 0.13$	$0.35 \pm 0.21$	0.02
Matsuda index	$0.40 \pm 3.6$	$6.6 \pm 3.8$	0.46
DI AUC*Mastuda	$2.0 \pm 0.60$	$1.9 \pm 0.61$	0.32

### (3) 授乳期間と産後1年の膵細胞機能の関連

授乳期間(3ヵ月未満/以上、6ヵ月以内未満/以上)と、産後3年 GTT 施行時の妊娠糖尿病診断時の HOMA-R、II、AUC(I/G)、Mastuda index、DI は有意差は認めなかった。

### (4) 産後1-3ヵ月の授乳強度と産後3年の膵細胞機能の関連

両群間で、産後3年 GTT 施行時の妊娠糖尿病診断時の HOMA-R、II、AUC(I/G)、Mastuda index、DI は有意差は認めなかった。

### (5) 授乳期間と産後3年の膵細胞機能の関連

授乳期間(3ヵ月未満/以上、6ヵ月以内未満/以上、12ヵ月未満/以上)と、産後3年 GTT 施行時の妊娠糖尿病診断時の HOMA-R、II、AUC(I/G)、Mastuda index、DI は有意差は認めなかった。

### (6) 産後1-3ヵ月の授乳強度と産後5年の膵細胞機能の関連

両群間で、産後5年 GTT 施行時の妊娠糖尿病診断時の HOMA-R、II、AUC(I/G)、Mastuda index、DI は有意差は認めなかった。

### (7) 授乳期間と産後5年の膵細胞機能の関連

授乳期間(3ヵ月未満/以上、6ヵ月以内未満/以上、12ヵ月未満/以上)と、産後3年 GTT 施行時の妊娠糖尿病診断時の HOMA-R、II、AUC(I/G)、Mastuda index、DI は有意差は認めなかった。

### 【まとめ】

妊娠糖尿病女性において、産後1, 3, 5年の糖尿病耐糖能異常(糖尿病+耐糖能異常)発症の有無と、産後1-3か月の授乳状況や授乳期間との関連は認めなかった。産後3ヵ月時点の完全母乳群で非完全母乳群と比較して、産後3ヵ月・産後1年のHOMA-Rが有意に低く、産後3ヵ月のDisposition Index(DI)が有意に高く、産後3ヵ月以内の完全母乳でインスリン抵抗性改善効果を認めた。

【考察】本研究において、授乳は妊娠糖尿病女性に対して、産後1年までのインスリン感受性を改善させていたが、長期的な糖尿病発症予防および細胞の保護効果は明らかではなかった。外来フォローアップ中断例には、外来受診案内状を送付し受診を促したが、フォローアップ率は低く、妊娠中からの教育の重要性や、特に糖尿病発症の高リスク群に対して重点的にフォローアップする必要性を実感した。授乳の効果を明らかにするためにはフォローアップ率の高い前向き研究が必要と考えられた。

#### 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)

〔雑誌論文〕(計 3件)

1. Kawasaki M, Arata N, Miyazaki C, Mori R, Kikuchi T, Ogawa Y, et al. Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0190676. doi: 10.1371/journal.pone.0190676. 査読あり

2. Tanase-Nakao K, Arata N, Kawasaki M, Yasuhi I, Sine H, Mori R, Ota E. Potential prospective effect of lactation against incidence of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 May; 33(4). doi: 10.1002/dmrr.2875. Epub 2017 Feb 23. doi: 10.1002/dmrr.2875. 査読あり

3. Miyazaki C, Tanase-Nakao K, Mori R, Arata N, Kawasaki M, Ota E. Non pharmacological interventions to prevent type 2 diabetes in women diagnosed gestational diabetes mellitus; a systematic overview. *Diabetol Int*. 2017; 8:160-180. 査読あり

〔学会発表〕(計 5件)

1. 川崎麻紀、荒田尚子、和栗雅子、安日一郎、

長村杏奈、佐藤志織、坂本なほ子、小川佳宏. 妊娠糖尿病発症女性の産後3ヵ月以内の糖負荷試験時におけるその後の糖尿病発症リスク因子の同定. 第90回日本内分泌学会学術総会、2017年

2. 川崎麻紀、荒田尚子、和栗雅子、安日一郎、長村杏奈、佐藤志織、坂本なほ子、小川佳宏. 妊娠前非肥満の妊娠糖尿病既往女性における妊娠中に分かる産後糖尿病発症リスク因子の同定. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会、2017年

3. 川崎麻紀:【シンポジウム】妊娠糖尿病既往女性の2型糖尿病発症について. 第26回臨床内分泌 Update、2016年.

4. 川崎麻紀、佐藤志織、小川佳宏、和栗雅子、荒田尚子. 妊娠糖尿病既往・産後境界型糖尿病女性へのメトホルミン投与による糖尿病発症抑制を検証するオープンランダム化比較試験の概要. 第59回日本糖尿病学会年次集会、2016年

5. 川崎麻紀、荒田尚子、佐藤志織、釘島ゆかり、坂本なほ子、小川佳宏、宮越敬、和栗雅子、安日一郎. 産直後に非糖尿病型であった妊娠糖尿病既往女性のその後の糖尿病発症予測因子について. 第31回 日本糖尿病・妊娠学術集会、2015年.

〔図書〕(計 2件)

1. 川崎麻紀、荒田尚子. 既往妊娠糖尿病女性の2型糖尿病発症について-最新の海外の知見-. *Diabetes Frontier*. 2016; 10:622-627

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

川崎 麻紀 (Maki Kawasaki)

国立成育医療研究センター 政策科学研究部 非常勤医師

研究者番号: 00747488

(2) 研究分担者( ) 研究者番号:

(3) 連携研究者( ) 研究者番号:

(4) 研究協力者( )