

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：34417

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K21521

研究課題名(和文)新診断基準を用いた妊娠糖尿病既往女性の産後糖代謝異常と母乳育児の関連

研究課題名(英文)Gestational Diabetes

研究代表者

川崎 有紀(KAWASAKI, Yuki)

関西医科大学・看護学部・助教

研究者番号：30572044

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus：以下、GDMとする)と診断された女性の産後糖代謝異常と、インスリン抵抗性およびオキシトシンをはじめとした分泌ホルモン、サイトカイン等の関連因子との関連を検討した。母乳育児は、産後6か月のインスリン抵抗性の低下と有意かつ独立して関連していたことが明らかとなった。また、レプチンは、授乳とインスリン感受性の関連において重要な役割を果たす可能性があることが明らかになった。その一部の結果は、第40回母体胎児医学会(2020年2月3日～8日米国テキサス州グレイブバインにて開催)で発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GDM既往女性が母乳育児を長期に行うほど2型糖尿病の発症が減少することは報告されているが、GDM既往女性の産後糖代謝とオキシトシンをはじめとした分泌に関連したホルモンの生理的作用との関連を示した報告はない。今回、レプチンは、授乳とインスリン感受性の関連において重要な役割を果たす可能性があることが明らかとなり、GDM既往女性に母乳育児を勧める根拠となることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between postpartum glucose metabolism abnormalities in women diagnosed with gestational diabetes mellitus (GDM), and related factors such as insulin resistance and secretory hormones such as oxytocin, cytokines, and the like. Breastfeeding was found to be significantly and independently associated with decreased insulin resistance at 6 months postpartum. It was also shown that leptin may play an important role in the association between lactation and insulin sensitivity. Some of the results were presented at the 40th Maternal and Fetal Medicine Society (held February 3-8, 2020, Grapevine, Texas, USA).

研究分野：母性看護学・助産学

キーワード：妊娠糖尿病 産後糖代謝 オキシトシン レプチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

妊娠中に初めて糖代謝異常と診断される妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus: 以下, GDM とする) の頻度は増加している。国際糖尿病・妊娠学会 (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups: IADPSG) の世界共通診断基準にしたがって、2010年7月に日本糖尿病・妊娠学会、日本産科婦人科学会、日本糖尿病学会が協議し、GDM の診断基準を改訂した (妊娠糖尿病診断基準検討委員会 2010)。この新診断基準を採用すると、わが国の妊娠中期の GDM 頻度は 2.1% から 8.5% の 4 倍に増加すると報告されている (中林, 2011)。GDM 妊婦では妊娠中の管理と同様に、産後管理による糖尿病発症予防も大きな課題である。GDM を指摘された女性は、将来的に 2 型糖尿病を発症するリスクが高いといわれている。出産 15 年後では、GDM の既往がある女性の累積糖尿病発症率はおおよそ 40% であり (HAPO study, 2008)、GDM の既往がある女性が 2 型糖尿病を発症する相対危険率は、正常血糖の女性よりも 7.43 倍と高率である (Bellamy, 2009)。日本産科婦人科学会と日本妊娠糖尿病学会による GDM 妊婦の産後管理では、分娩後 6~12 週に 75gOGTT を勧めている。これは、WHO、American Diabetes Association (ADA) を参考としている。多くは、産後検診の際に、糖代謝の再評価を行っている。しかし、産後検診は、WHO では産後 6 週間と提言されており、わが国で一般的となっている母児の産後検診の 1 か月とは時期が異なる。糖代謝の評価のために再度、産後 6 週間に受診をすることが母児共に負担となるのが現状である。また、糖尿病を早期発見するための定期的な検診を勧めても、時間の確保が困難となり、受診率も低い。我々の調査では産後 1 か月健診と同時に 75gOGTT が行われることが多く、産後 3 か月に検診を指示しても受診する GDM 既往女性は少ない (受診率 5.8%)。また、我々の研究で産後 1 か月の糖代謝が正常であった GDM 既往女性の 28.0% が産後 1 年目に糖代謝異常を示した。このことは、現在推奨されている分娩後 6~12 週だけでなく、産後 1 年を目安とした定期的な受診をすることの重要性を示す。したがって、新診断基準後の GDM 既往女性の推奨されている産後 3 か月の糖代謝とその後の糖代謝への変化を前向きコホートにより検証する必要がある。

また、産後の女性は授乳を行うという特殊性を持つ。母乳を出すホルモンであるオキシトシンが摂食代謝調節に関わっているとは予測される。オキシトシンをラットの体内に投与すると、食欲低下と脂肪燃焼を促して体重を減少させる効果があることが報告されている (Maejima, 2011)。さらに、6 か月以上母乳哺育をした群では 3 か月以下の母乳哺育群と比べ 6 か月の時点で体重減少に 2 kg の差がある (Dewey K, 1993)。また、母乳育児を長期に行うほど 2 型糖尿病の発症が減少することが報告されている (D. Aune, 2014)。しかし、それが射乳を伴う授乳によるオキシトシンの作用によるものか、GDM 既往女性の産後糖代謝とオキシトシンによる生理的作用に関する検討はない。また、新診断基準によって診断された GDM 既往女性の産後糖代謝異常と母乳育児を含む関連因子については、十分に解明されていない。

我々の先行研究で、産後糖代謝異常の予測には、GDM 診断時の HbA1c、診断基準の点数が有用であることを報告した (川崎, 2017)。しかし、産後 1 か月の糖代謝と母乳哺育に有意な関連はなかった。これは、詳細な母乳育児情報を考慮した前向きコホート研究の検討が必要であることを示した。限界として、母乳育児の有無のみで調査しており、母乳の量、授乳の回数など詳細な分析ができていない。したがって、本研究では母乳育児の条件を一定にしたうえでの前向きコホート研究が必要であると考えた。

さらに、GDM 既往女性の産後糖代謝を正常に傾かせる生理的作用を同時に検証する必要があると考えた。GDM 既往女性のオキシトシン濃度を測定し、産後糖代謝との関連を明らかにすること GDM 既往女性のオキシトシン濃度は、母乳育児群では高くかつ HbA1c の平均は低い、非母乳育児群で

はオキシトシン濃度は低く HbA1c の平均は高いと予測される。GDM 既往女性においても授乳をすすめ、オキシトシンの分泌を促すことが摂食抑制作用を引き起こすことが証明され母乳育児を勧める根拠となる。

本研究の独創的な視点としては、GDM 既往女性のオキシトシン濃度を測定し、産後糖代謝との関連を明らかにすること、新診断基準を用いた GDM 既往妊婦の産後糖代謝とその関連因子を検討する前向きコホート研究を行うことにある。それにより、GDM 既往女性に対して授乳をすすめ、オキシトシンの分泌を促すことが摂食抑制作用を引き起こすことにつながると考える。また、産後の糖代謝を評価する時期を再検討することができ、糖尿病発症予防につながるのではないかと考えた。

研究開始当初は、産後糖代謝に影響するホルモンをオキシトシンのみ測定する予定としていたが、産後糖代謝には様々なホルモンが作用していることを鑑み、食後に脂肪細胞から分泌され満腹中枢を刺激し、食欲を抑制しているホルモンの一つであるレプチン、アディポネクチン、プロラクチン (PRL)、オキシトシン等を測定することにした。

## 2. 研究の目的

- 1) GDM 既往女性の産褥 6~8 週、産褥 6~8 ヶ月の血中オキシトシン濃度の関連を明らかにする。
- 2) GDM 既往女性の産褥 6~8 週、産褥 6~8 ヶ月の糖代謝の血中オキシトシン濃度との関連を明らかにする。
- 3) GDM 既往女性の産褥 6~8 週、産褥 6~8 ヶ月の糖代謝異常の母乳育児を含む関連因子を検討する前向きコホート調査を行う。

## 3. 研究の方法

対象者は、妊娠中に GDM と診断された 18 歳以上の GDM 妊婦であった。主な除外基準は、妊娠前に糖尿病と診断されていた糖尿病合併妊娠症例とした。

調査時期は、産褥 6~8 週、産褥 6~8 ヶ月であった。研究デザインは前向きコホート研究である。対象者の依頼方法は、GDM と診断された女性に、研究代表者・研究協力機関の協力者が、研究の意義・目的・方法・時期・倫理的配慮について依頼文書および口頭で対象者に説明し、研究協力の依頼を行った。十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究の参加について依頼した。研究責任者または研究分担者は同意書に説明を行った研究者名と説明日、説明を受けた患者名、同意日の記載があることを確認した。同意文書の写しは患者本人または代諾者に手渡し、原本は診療録もしくは医療機関で定められた保管場所に保管した。研究責任者または研究分担者は、研究の参加に同意した研究対象者から同意撤回書または口頭にて、同意の撤回の意思表示があった場合には、撤回の内容に従った必要な措置を講じる。また、調査の不参加や途中辞退により何ら不利益を生じないことを説明した。

調査項目は、臨床背景として、年齢、経産回数、身長、非妊時体重、非妊時肥満度 (BMI)、DM 家族歴 (両親および同胞)、全妊娠期間中の体重増加、妊娠中のインスリン治療の有無、周産期合併症：多胎、妊娠高血圧症候群、早産、羊水過多症等、児の出生体重、分娩様式 (帝王切開) とした。授乳状況と母体の体重変化は、産褥 6~8 週、産褥 6~8 ヶ月に調査した。

授乳状況は、授乳強度 80% 以上を強化母乳群、それ以外を非強化母乳群とした。

臨床検査項目は、GDM および妊娠中の明らかな糖尿病の診断時の 75gOGTT (妊娠中) 空腹時、負荷後 30 分、60 分、および 120 分の血糖値および血清インスリン (IRI) 値、GDM 診断時の HbA1c

値、インスリン分泌能指標(OGTT 検査値より算出)、インスリン抵抗性指標(OGTT 検査値より算出)、妊娠中の血糖コントロール指標、HbA1c 値、グリコアルブミン(GA)値とした。産褥期のフォローアップ検査(75gOGTT)は産褥6~8週、産褥6~8ヶ月に実施し、空腹時、負荷後30分、60分、および120分の血糖値および血清インスリン(IRI)値、HbA1c 値、インスリン分泌能指標、インスリン抵抗性指標、インスリン抵抗性関連検査(レプチン、プロラクチン、オキシトシンなど)を測定した。

統計解析は、多変量ロジスティック回帰分析、共分散分析を用いた。

尚、本研究は独立行政法人国立病院機構長崎医療センター中央倫理審査委員会にて承認後実施した。

#### 4. 研究成果

この前向きコホート研究では、GDMと診断された単胎妊婦を対象とし、測定したのは76例であった。そして、妊娠20週未満のGDM診断例4例を除外したGDM診断週数20週以降症例の72例を分析対象とした。

基本属性〔Mean ± SD or N (%)〕は、年齢(歳)：34 ± 5、初産：34 (47%)、糖尿病家族歴：29 (40%)、妊娠前BMI：23.0 ± 4.0、GA(GDM診断時)：26.8 ± 3.0、妊娠中のOGTTとして空腹時、負荷後60分、および120分の血糖値(mg/dl)はそれぞれ、80 ± 8、171 ± 25、156 ± 26、HbA1c (%) (n=50)は、5.2 ± 0.3であった。また、妊娠中のインスリン治療あり：21 (29.2%)、妊娠中の体重増加：7.0 ± 3.8、分娩週数：39 ± 2、帝王切開術：18 (25%)、出生体重(g)：3,054 ± 465であった。

産後の特性、OGTTデータ、および産後6~9か月のホルモンの値〔Mean ± SD or N (%)〕は、産後週数(週)：33.0 ± 2.7、Body weight (kg)：56.4 ± 12.1、産後のOGTT実施時のBMI：22.6 ± 4.0、産後の体重変化(kg)：8.0 ± 3.8、非妊時からの体重変化：-1.0 ± 4.3であった。また、母乳育児は80%以上強化母乳：44(61.1%)、非強化母乳：28(38.9%)、産後6~9か月の空腹時、負荷後60分、および120分の血糖値(mg/dl)はそれぞれ、88 ± 7、157 ± 35、133 ± 35、空腹時IRI(μIU/ml)：5.7 ± 4.3、HbA1c (%)：5.6 ± 0.2、HOMA-IR：1.27 ± 1.06であった。

産後糖代謝評価は、糖尿病：5(6.9%)、IGT：17(23.6%)、正常：50(69.4%)であった。

ホルモンは、プロラクチン (ng/ml)：26.6 ± 23.4、オキシトシン(pg/ml)：72.2 ± 14.2、レプチン(ng/ml)：17.9 ± 13.1、アディポネクチン(μg/ml)9.0 ± 3.4であった。

母乳育児は、産後6か月のインスリン抵抗性の低下と有意かつ独立して関連していた。レプチンは、授乳とインスリン感受性の関連において重要な役割を果たす可能性があることがわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hiroshi Yamashita, MD. Ichiro Yasuhi, MD. Yuki Kawasaki, MS. Kazuhisa Maeda, MD. Makoto Nomiya, MD. Tomoya Mizunoe, MD. Katsuhiko Tada, MD. Arisa Fujiwara, MD. Takashi Kodama, MD. Ikuko Emoto, MD. Naofumi Okura, MD. Kosuke Kawakami, MD. Yuka Maekawa, MD.
2. 発表標題 Leptin and the association between breastfeeding and insulin resistance in women with current gestational diabetes.
3. 学会等名 Society for Maternal Fetal Medicine (国際学会)
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
研究協力者	安日 一郎  (YASUHI ICHIRO)		
研究協力者	山下 洋  (YAMASHITA HIROSHI)		