

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16852

研究課題名(和文)リアルタイム連続血糖モニターを用いた糖代謝異常妊婦の分娩中の血糖管理方法の検討

研究課題名(英文) Study of blood glucose kinetics and glycemic control methods with the Real-Time Continuous Glucose Monitoring During labor of gestational diabetes and normal pregnant women.

研究代表者

牧 尉太 (MAKI, JOTA)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：20774178

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：分娩時間の延長や遷延がどのように血糖動態へ影響するのかに関してGDM群と正常血糖(対象)群を比較検討し解明する。対象期間中に経膈分娩を施行したGDM群32例、対象群32例。測定期間を4段階とし血糖動態をリアルタイムCGMで測定し統計解析を施行。結果は、2期で測定中にインスリン療法の使用例はなし。血糖動態はGDM・対象群共に同様形態で、血糖上昇の主原因はGDMの有無ではなく、時期が血糖値に影響を与える。2期の遷延に関しては、GDM群では血糖を有意に上昇させることが認められた($p=0.022$)。回帰係数の値から、2期が1分長くなる毎に血糖値が約0.058mg/dlずつ直線的な上昇を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界で初めて正常群および妊娠糖尿病妊婦の分娩中の血糖動態をリアルタイムCGMで明らかにした。血糖動態はGDM・対象群共に同様形態で、血糖上昇の主原因はGDMの有無ではなく、分娩進行の時期が血糖値に有意に影響を与え、分娩直後が最大値となることも初めて分かった。さらに現在論文投稿中であるが、分娩第2期の遷延は、対象群では血糖値に影響を認めなかったが、GDM群では遷延が直接血糖を有意に上昇させることが認められた。回帰係数の値から、2期が1分長くなる毎に血糖値が約0.058mg/dlずつ直線的な上昇を認めた。以上のように分娩中の妊婦の血糖管理を本邦から世界に発信する成果を上げることができた。

研究成果の概要(英文)：Details of blood glucose fluctuations during labor by stage are unknown. Here we investigated whether blood glucose kinetics are affected when the 2nd stage of labor is prolonged (labor dystocia). Japanese pregnant women with gestational diabetes mellitus and normal glucose tolerance test results who underwent perinatal management between May 2016 and March 2019 and gave birth to a single baby vaginally at 37 weeks or later were enrolled. Among the 116 enrolled pregnant women, 52 were excluded. Of the remaining 64, 32 had gestational diabetes mellitus and 32 had normal glucose tolerance. The major outcome of our study is that the prolongation of period 2 resulted in an increased blood glucose at delivery. The prolongation of 2nd stage significantly increased blood glucose kinetics in gestational diabetes mellitus patients ($p = 0.022$). Regression coefficient indicated that the blood glucose levels increased linearly by about 0.058 mg/dL for every 1-min duration of period 2.

研究分野：産婦人科 妊娠糖尿病

キーワード：妊娠糖尿病 リアルタイムCGM 分娩 インスリン 血糖 難産

1. 研究開始当初の背景

分娩時の母体高血糖は胎児機能不全, 新生児仮死, 新生児低血糖等と関連することが知られており, 適正な分娩時母体血糖管理は, 胎児や新生児合併症の予防に繋がる。しかし, 世界的にも分娩時における血糖調節の方針については未だ一定の結論を得るに至っていない。また, 糖代謝異常妊婦における分娩中のエネルギーの適正摂取は, 糖代謝異常に対し重要な役割を担い, 2015年11月発刊した日本糖尿病・妊娠学会監修の妊婦の糖代謝異常診療・管理マニュアルでも米国産婦人科学会に準じ「分娩管理中は十分な補液とグルコース補給を必要とするが, 血糖管理の観点から陣痛発来時から絶食補液でブドウ糖細胞外液を投与し, 必要時に超速攻型インスリンを持続点滴で投与し, 血糖値を70~110mg/dlになるように維持する」と厳格な管理を基本とすることが明記してある。しかし, 出産年齢が高年化している本邦では, 無痛分娩の増加, 微弱陣痛による潜伏期の遷延, そして母体疲労などによる分娩時間の長期化が問題となる糖代謝異常合併妊娠の症例に対し, 絶食補液で管理することが母児の良好な分娩経過に寄与するのかに関しては疑問が残る。以上の観点から従来は血糖の連続測定ができなかったため, 科学的根拠に乏しく, 分娩中の血糖動態の詳細な報告はなく, 管理指針も確立されていない状況であった。

2. 研究の目的

正常妊婦と糖代謝異常合併妊婦における分娩時血糖の動向をリアルタイムで評価し, 以下に示す, 研究計画を元に, 現実的な血糖動態を把握し, 分娩時の血糖管理の意義, 今後の血糖管理の方法を見出すため本研究を立案した。

研究1	H30年 3月迄	詳細な解明がされていない正常妊婦と糖代謝異常合併妊婦の陣痛発来後の血糖動態におけるリアルタイムなデータを集積し分析する。
研究2	H30年 12月迄	陣痛発来後の分娩時血糖をリアルタイムで測定し, 食事影響下で正常妊婦ならびに, 糖代謝異常合併妊婦の血糖推移の差異を比較検討する。
研究3	H31年 12月迄	糖代謝異常合併妊婦に対し分娩中に行われる従来型血糖管理と現行型血糖管理を比較検討し, より実践的な血糖管理法を提唱する。

3. 研究の方法

当院倫理委員会承認の後, 常妊婦と糖代謝異常妊婦における分娩時血糖の動向をリアルタイムに評価し, 現実的な血糖動態を把握し, 分娩時の飲食下の血糖管理の意義を見出す。

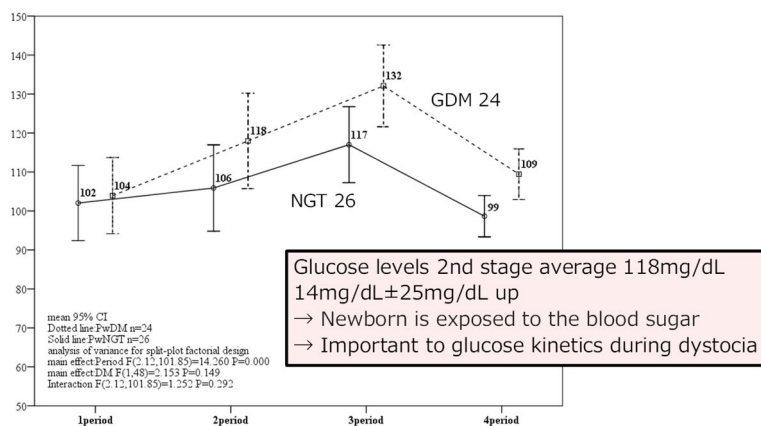
2016年5月から2019年3月までの対象期間中に経膈分娩を施行した116例の内52名が除外された。GDM群: 32例, 対象群: 32例。ガイドラインを遵守し, 分娩中は当院の管理指針を用い, 必要時自由に飲食を摂取した。測定期間を4段階(期から 期)に分けた(活動期~全開大, 全開大~分娩, 分娩後~12時間, 分娩後12時間後~48時間

迄)。血糖動態をリアルタイム CGM で測定し統計解析を施行。

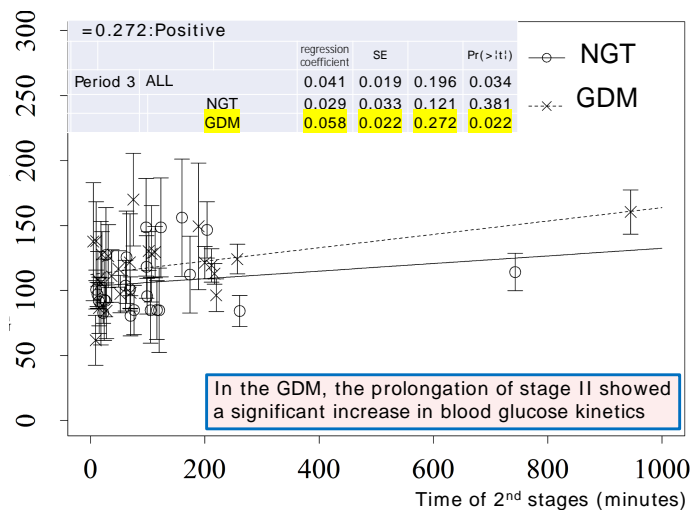
4. 研究成果

統計不能例が GDM 5 例，対照群 6 例，Overt DM2 例，産後 1 型 DM1 例をさらに除外した結果、GDM 群：24 例，対象群：26 例であった。 - 期で測定中にインスリン療法の使用例はなし。 ~ 期の血糖動態は GDM・対象群共に同様形態で，血糖上昇の主原因は GDM の有無ではなく，時期が血糖値に影響を与え， 期が最大値となった(図 1)。

期の分娩期間が遷延しても 期以降に影響を認めなかった。 期の遷延に関しては，対象群では血糖値に影響を認めなかったが，GDM 群では 期が遷延することにより血糖を有意な上昇が認められた (p=0.022)。回帰係数の値から， 期が 1 分長くなる毎に血糖値が約 0.058mg/dl ずつ直線的な上昇を認めた(図 2)。



【考察】本研究で見出された分娩中の血糖動態に関する情報から、GDM 群の分娩中の血糖管理は、血糖測定を行いながら必要時のみインスリンを使用し、NGT 群と同様、食事や飲水などを摂取しながら分娩をすることが可能であると考えられた。絶食等の負担を強いる現行の管理法に関し、再考する良い機会となるかもしれ



ない。また、分娩第 2 期の遷延により活動期以降は V02 Max40~70%の運動を強いられる。アドレナリンなど糖新生因子は強運動開始後 2 時間程度で血中濃度が上昇を始めることが示唆されており，第 2 期は顕著となる。インスリン抵抗性を認める GDM 群では第 2 期の遷延が血糖値上昇に起因する可能性が示唆された。

< 引用文献 >

1. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2018;19(11).

2. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 2015;91(7):460-7.
3. Committee on Practice B-O. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):e49-e64.
4. Federation. ID. *IDF Diabetes Atlas*, International Diabetes Federation, 2019. 9th edn. Brussels , Belgium2019.
5. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):7.
6. International Association of D, Pregnancy Study Groups Consensus P, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.
7. Minakami H, Maeda T, Fujii T, Hamada H, Iitsuka Y, Itakura A, et al. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(6):1469-99.
8. Simmons D, McElduff A, McIntyre HD, Elrishi M. Gestational diabetes mellitus: NICE for the U.S.? A comparison of the American Diabetes Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines with the U.K. National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines. *Diabetes Care*. 2010;33(1):34-7.
9. Nardacci EA, Bode BW, Hirsch IB. Individualizing care for the many: the evolving role of professional continuous glucose monitoring systems in clinical practice. *Diabetes Educ*. 2010;36 Suppl 1:4S-19S; quiz 20S-1S.
10. Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, Clarke W. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1160-4.
11. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(5):377-83.
12. Yu F, Lv L, Liang Z, Wang Y, Wen J, Lin X, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4674-82.
13. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(4):311-20.
14. Petrovski G, Dimitrovski C, Bogoev M, Milenkovic T, Ahmeti I, Bitovska I. Is there a difference in pregnancy and glycemic outcome in patients with type 1 diabetes on insulin pump

with constant or intermittent glucose monitoring? A pilot study. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(11):1109-13.

15. Obstetrics ACoPB--. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):386-97.

16. Minakami H, Hiramatsu Y, Koresawa M, Fujii T, Hamada H, Iitsuka Y, et al. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2011 edition. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(9):1174-97.

17. Luijck YM, Avogaro A, Benesch C, Bruttomesso D, Cobelli C, Ellmerer M, et al. Continuous glucose monitoring accuracy results vary between assessment at home and assessment at the clinical research center. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(5):1103-6.

18. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(3):949-53.

19. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36(7):1877-83.

20. Maki J, Eto E, Tamada S, Mitsui T, Hayata K, Nakamura K, et al. Assessment of glucose kinetics with real-time continuous glucose monitoring during labor. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(9):1851-9.

21. American Diabetes A. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S5-13.

22. Kusunoki YK, Tomoyuki & Nakae, Rie & Watanabe, Kahori & Tsunoda, Taku & Ochi, Fumihiro & Tokuda, Masaru & Akagami, Takafumi & Miuchi, Masayuki & Miyagawa, J.-I & Namba, Mitsuyoshi. . Comparison of Numerical Accuracy of Personal and Professional Continuous Glucose Monitors. . *Journal of the Japan Diabetes Society* 2015;58. :715-20.

23. American College of O, Gynecology Committee on Practice B-O. ACOG Practice Bulletin Number 49, December 2003: Dystocia and augmentation of labor. *Obstet Gynecol.* 2003;102(6):1445-54.

24. Fujii T KT, Itakura A, et al. . Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG). *J Obstet Gynaecol Res.* 2017:26–30.

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 増山 寿 牧 尉太	4. 巻 5号 (89)
2. 論文標題 妊娠糖尿病の理解を深めよう 持続血糖測定を用いた血糖測定の実際	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 577-584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Maki Jota, Eto Eriko, Tamada Shoko, Mitsui Takashi, Hayata Kei, Nakamura Keiichiro, Hiramatsu Yuji, Masuyama Hisashi	4. 巻 45
2. 論文標題 Assessment of glucose kinetics with real time continuous glucose monitoring during labor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1851 ~ 1859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1111/jog.14058	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 -
1. 著者名 Eto Eriko, Maki Jota, Tamada Shoko, Mitsui Takashi, Hayata Kei, Hiramatsu Yuji, Masuyama Hisashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Assessment of resting energy expenditure and body composition in Japanese pregnant women with diabetes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 959 ~ 966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1111/jdi.12795	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 -
1. 著者名 渡邊真由, 牧尉太, 片山晶博, 勅使川原早苗, 利根淳仁, 江口潤, 片岡仁美, 増山寿, 和田淳	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 持続血糖モニタリングによる1型糖尿病合併妊婦の血糖管理 - 正常耐糖能妊婦, 妊娠糖尿病妊婦の分娩前血糖変動の比較検討 -	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病と妊娠	6. 最初と最後の頁 19-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 増山寿, 牧尉太, 平松祐司	4. 巻 84(2)
2. 論文標題 糖代謝異常合併妊婦	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 147-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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9件(うち招待講演 2件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Jota Maki, Eriko Eto, Sakurako Mishima, Akiko Ohira, Kazumasa Tani, Shoko Tamada, Takeshi Eguchi, Takashi Mitsui, Kei Hayata, Hisashi Masuyama
2. 発表標題 Assessment of Glucose Kinetics with Real-Time Continuous Glucose Monitoring during labor
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 牧 尉太, 玉田祥子, 光井 崇, 鎌田泰彦, 増山 寿
2. 発表標題 GDM妊婦の産後フォローアップ対策がもたらす影響とフォローアップの弊害に関する検討
3. 学会等名 第34回日本女性医学学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 牧 尉太, 衛藤英理子, 平松祐司, 増山 寿
2. 発表標題 GDM妊婦は分娩第2期が遷延するほど直線的な血糖値の上昇を引き起こす
3. 学会等名 第35回日本糖尿病・妊娠学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川崎麻紀*, 荒田尚子*, 和栗雅子*, 飯村祐子*, 山本周美*, 川崎有紀*, 牧 耐太, 玉田祥子, 青山友子*, 田中茂穂*, 秦健一郎*, 宮越敬*, 橋本貢士*, 杉山 隆*, 安日一郎*, 曽根博仁*, 菊池 透*, 瀧本秀美*, 安田和基*, 小川佳宏*, 大田えりか*, 井上永介*, 平松祐司
2. 発表標題 2型糖尿病発症予防のための妊娠糖尿病妊婦への非薬物的強化介入の試み
3. 学会等名 第35回日本糖尿病・妊娠学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jota Maki
2. 発表標題 The longer prolonged 2nd stage of labor, pregnant women with gestational diabetes mellitus are caused a linear increase in blood glucose kinetics during labor
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 牧 耐太
2. 発表標題 妊娠糖尿病の概念と最新エビデンス 「巨大児・低出生体重児予防のための妊娠管理と 産後の家族みんなのフォローアップ」
3. 学会等名 妊娠糖尿病セミナーおよび地域保健・医療連絡会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 牧 耐太
2. 発表標題 シンポジウム21「妊娠と糖尿病-胎生発育を巡る課題」 巨大児・低出生体重児発生予防のための産科管理と産後フォローアップ
3. 学会等名 第61回 日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 牧 尉太
2. 発表標題 血糖モニター(リアルタイムCGM)を用いた糖代謝異常妊婦の分娩中(陣痛発来後)の血糖動態および血糖管理方法の検討
3. 学会等名 第54回 日本周産期・新生児医学会学会「母と子のネットワーク」(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 牧 尉太
2. 発表標題 リアルタイムCGMを用いた陣痛発来後から産褥早期までの血糖動態の検討
3. 学会等名 第34回 糖尿病・妊娠学会学会
4. 発表年 2018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