

## 「糖尿病や耐糖能異常のある母親から生まれる子どもの 在胎期間、出生体重と周産期合併症」

子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）における研究成果

### 概要

国立大学法人山梨大学のエコチル調査甲信ユニットセンター（センター長：山縣然太郎 社会医学講座教授）の研究チーム（本研究担当者：横道洋司 社会医学講座准教授）は、環境省の「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」の24,295組の母子を対象に、母親が糖尿病であることや、母親の血糖値が高いことと、周産期合併症<sup>※1</sup>との関係を調査しました。

その結果、母親が1型糖尿病<sup>※2</sup>、2型糖尿病<sup>※3</sup>の場合、血糖値が正常な母親と比べて、早産や妊娠高血圧症候群、治療が必要な新生児黄疸が多いことが分かりました。また、妊娠中に行う妊娠糖尿病のスクリーニング検査で、血糖値が高く陽性であった場合、周産期合併症のリスクは、糖尿病の場合程ではないものの、統計学的に有意に高いことが明らかになりました。この結果から、妊娠糖尿病スクリーニング検査で陽性であった場合、たとえ妊婦がその後の精密検査で妊娠糖尿病と診断されなくても、臨床医はこの母子の出産前後の合併症に注意する必要があることが示唆されました。

なお、1型糖尿病と2型糖尿病の罹患については、質問票調査の回答によるものであり、医療機関の診療録による調査ではありません。

※本研究の内容は、すべて著者の意見であり、環境省及び国立環境研究所の見解ではありません。

### ポイント

- 母親の糖尿病により母子の出産前後の合併症が多くなることは知られています。しかし、母親の耐糖能<sup>※4</sup>異常と、出産前後の合併症の関連については十分なエビデンスがありません。
- 約24,000組の母子データについて、母親を①1型糖尿病②2型糖尿病③妊娠糖尿病④耐糖能異常⑤耐糖能正常の5グループに分け、出産前後の母子の合併症リスクを分析しました。
- その結果、耐糖能が正常である群に比べて、1型糖尿病群、2型糖尿病群で、早産や妊娠高血圧症候群、治療が必要な新生児黄疸のリスクが有意に高くなっていました。また、妊娠糖尿病にはなっていないもののスクリーニング検査で陽性となった耐糖能異常群でも、これらのリスクが上昇していることが分かりました。
- この研究論文は 2022年6月6日付で刊行された米国学術雑誌「PLOS ONE」に掲載されました。

## 1. 研究の背景

子どもの健康と環境に関する全国調査（以下、「エコチル調査」）は、胎児期から小児期にかけての化学物質ばく露が子どもの健康に与える影響を明らかにするために、平成 22（2010）年度から全国で約 10 万組の親子を対象として環境省が開始した、大規模かつ長期にわたる出生コホート調査です。臍帯血、母乳、血液、尿、乳歯等の生体試料を採取し、保存・分析するとともに、追跡調査を行い、子どもの健康に影響を与える環境要因を明らかにしています。

エコチル調査は、国立環境研究所に研究の中心機関としてコアセンターを、国立成育医療研究センターに医学的支援のためのメディカルサポートセンターを、また、日本の各地域で調査を行うために公募で選定された 15 の大学等に地域の調査の拠点となるユニットセンターを設置し、環境省と共に各関係機関が協働して実施しています。

### 【エコチル調査 HP】

環境省 <https://www.env.go.jp/chemi/ceh/>

エコチル調査コアセンター <https://www.nies.go.jp/jecs/index.html>

エコチル調査甲信ユニットセンター <http://ecochil-koushin.jp/yamanashi/>

糖尿病の母親の出産時には流産、死産、新生児の先天性奇形などの産科合併症が多いことが知られています。これらの合併症を減らすため、産婦人科の医療現場では妊婦の血糖値を良好に保つための指導が行われています。

海外で行われた HAPO 研究<sup>※5</sup>では、妊娠中期に測定した血糖値が高いと、それに比例するように帝王切開、巨大児、新生児の高ビリルビン血症<sup>※6</sup>のリスクが高くなると報告されています。日本では、妊娠中期に妊婦の耐糖能を測り、妊娠糖尿病を発見するためのグルコースチャレンジテスト<sup>※7</sup>というスクリーニング検査を行っており、このテストの結果からも同様に、周産期合併症のリスクが予測できる可能性があります。

そこで本研究では、糖尿病の母親、糖尿病ではないが耐糖能に異常があり血糖値が高い母親、耐糖能が正常な母親の周産期合併症について検討しました。

## 2. 研究内容と成果

この研究ではエコチル調査に参加する 24,295 組の母子のデータを分析しました。1 型糖尿病と 2 型糖尿病の診断の有無については妊娠前期の母親への質問票データを使用し、今回の出産に伴う妊娠糖尿病の有無と、妊娠中期に行ったグルコースチャレンジテストの結果については、産科医師への調査票データを使用しました。母親に糖尿病以外の内分泌疾患があった場合は分析から除外しました。

この方法により、母親を①1型糖尿病群②2型糖尿病群③妊娠糖尿病群④スクリーニング検査陽性群（軽度の耐糖能異常あり群）⑤耐糖能異常なし群—のいずれかに入るよう分類し、耐糖能異常なし群を基準として、母親がほかの群に属する場合に周産期合併症のリスクが何倍になっているかを解析しました。その際、母親の年齢、妊娠前期の母親の喫煙状況で補正しました。解析結果は次の表の通りです。

表. 糖尿病および耐糖能異常にともなう周産期合併症リスクの大きさ

何倍のリスクか	1型糖尿病	2型糖尿病	妊娠糖尿病	スクリーニング検査陽性	耐糖能異常なし
早産	2.77倍*	2.65倍*	1.57倍*	1.29倍*	1
帝王切開	1.79倍*	1.98倍*	1.40倍*	1.19倍*	1
いずれかの産科合併症	1.04倍	1.49倍*	1.59倍*	1.22倍*	1
妊娠高血圧症候群	4.07倍*	5.84倍*	2.00倍*	1.63倍*	1
いずれかの新生児合併症	3.18倍*	2.28倍*	1.95倍*	1.30倍*	1
新生児黄疸	2.04倍*	1.99倍*	1.02倍	1.12倍*	1
先天異常	3.55倍*	1.03倍	1.36倍	1.13倍	1

\*は統計学的に有意であることを示す。

早産のリスクは1型糖尿病群で2.77倍、2型糖尿病群で2.65倍、妊娠糖尿病群で1.57倍、スクリーニング検査陽性群で1.29倍でした。いずれかの産科合併症が起こるリスクは、2型糖尿病群で1.49倍、妊娠糖尿病群で1.59倍、スクリーニング検査陽性群で1.22倍となり、中でも妊娠高血圧症候群のリスクは1型糖尿病群で4.07倍、2型糖尿病群で5.84倍、妊娠糖尿病群で2.00倍、スクリーニング検査陽性群でも1.63倍でした。

いずれかの新生児合併症が起こるリスクは、1型糖尿病群で3.18倍、2型糖尿病群で2.28倍、妊娠糖尿病群で1.95倍、スクリーニング検査陽性群で1.30倍でした。そのなかで治療が必要な新生児黄疸が起こるリスクは、1型糖尿病群で2.04倍、2型糖尿病群で1.99倍、スクリーニング検査陽性群で1.12倍でした。

糖尿病があることで産科合併症リスク、新生児合併症リスクとも増加すること、また妊娠糖尿病にはなっていないものの耐糖能異常があった場合でも、これらのリスクは上昇していることが分かりました。

### 3. 今後の展開

ブドウ糖入りのサイダーを飲み血糖値を測定するグルコースチャレンジテストは母親にとって負担かもしれません。しかしこの検査で妊娠糖尿病をスクリーニングするだけでなく、出産に伴う合併症リスクの大きさを知り、妊娠中の血糖値を良好に保つための指導等に役立てられる可能性が示唆されました。

一方、1型糖尿病と2型糖尿病の診断の有無を母親への自記式質問票調査に依ったことが本研究の限界です。診断の有無を正確に把握するために、医師に対する調査を行うなど、更に精密に測定されたデータに基づくエビデンスが必要です。

### 4. 用語解説

- ※1 周産期合併症：妊娠22週から生後満7日未満までの期間に母子に起こる出産に伴う合併症のことです。これには産科合併症と新生児合併症が含まれます。
- ※2 1型糖尿病：血糖値が上がった時に、それを下げるホルモンであるインスリンを生産する膵臓内の細胞が壊されてしまう病気です。この細胞からインスリンがほとんど出なくなることが多く、1型糖尿病と診断されたら、治療にインスリン製剤を使います。世界的には糖尿病全体の約5%が1型糖尿病といわれています。
- ※3 2型糖尿病：最も多いタイプの糖尿病です。遺伝的素因によるインスリン分泌能の低下に、環境的素因としての生活習慣の悪化に伴うインスリン抵抗性が加わり、高い血糖値に対してインスリンが相対的に不足した状態です。
- ※4 耐糖能：血液中のブドウ糖濃度である血糖値が高くなったときに、それを正常値まで下げる能力のことです。糖尿病はこの耐糖能で血糖値を下げきれなくなった状態のことです。
- ※5 HAPO研究：9つの国で妊娠時の軽度の糖代謝異常と周産期合併症との関連を前向きに検討した研究です。耐糖能異常が糖尿病程ではない場合も、母体の血糖値の上昇は、出生時体重の増加、帝王切開の割合と連続的な相関を示しました。
- ※6 高ビリルビン血症：新生児の高ビリルビン血症とは、生理的現象の範囲を超えてビリルビンが増える状態です。これにより、病的な黄疸が現れることがあります。ビリルビンとは、赤血球が分解される際にヘモグロビンから作られる物質のことです。
- ※7 グルコースチャレンジテスト：ブドウ糖の入ったサイダーを飲み、1時間後に血糖値を測定する検査のことです。その値が140mg/dl以上であれば、このスクリーニング検査で陽性と判定し、続けて妊娠糖尿病がないかについての精密検査が行われます。

## 5. 発表論文

題名 : Gestational age, birth weight, and perinatal complications in mothers with diabetes and impaired glucose tolerance: Japan Environment and Children's Study cohort

著者名 : Yokomichi H<sup>1</sup>, Mochizuki M<sup>2</sup>, Shinohara R<sup>3</sup>, Kushima M<sup>3</sup>, Horiuchi S<sup>3</sup>, Kojima R<sup>1</sup>, Ooka T<sup>1</sup>, Akiyama Y<sup>1</sup>, Miyake K<sup>1</sup>, Otawa S<sup>3</sup>, Yamagata Z<sup>1,3</sup>, and the Japan Environment and Children's Study Group<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 横道洋司、小島令嗣、大岡忠生、秋山有佳、三宅邦夫、山縣然太郎 : 山梨大学大学院総合研究部医学域社会医学講座

<sup>2</sup> 望月美恵 : 山梨大学医学部小児科学講座

<sup>3</sup> 篠原亮次、久島萌、堀内清華、小田和早苗、山縣然太郎 : 山梨大学大学院総合研究部附属出生コホート研究センター

<sup>4</sup> グループ : コアセンター長、メディカルサポートセンター代表、各ユニットセンター長

掲載誌 : PLOS ONE

DOI: 10.1371/journal.pone.0269610