

令和 5 年 3 月 30 日

審査申請書

高島市民病院
人権推進・倫理委員会委員長 様

申請者
所属 高島市民病院
外来診療部
職名 看護師
氏名 村田 裕子



審査対象	多施設観察研究
課題名	耐糖能異常妊娠における先進的血糖モニタリングを用いた血糖管理の意義：多施設観察研究
研究責任者	別紙
分担研究者	村田 裕子
備考	京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会中央一括審査対象の従たる研究機関として参加

研究計画書

耐糖能異常妊娠における先進的血糖モニタリングを用いた
血糖管理の意義：多施設観察研究

第 6 版

第 1 版：2019 年 7 月 18 日
第 2 版：2019 年 9 月 13 日
第 3 版：2020 年 3 月 27 日
第 4 版：2020 年 4 月 27 日
第 5 版：2022 年 2 月 28 日
第 6 版：2023 年 3 月 1 日

1. 研究の名称

耐糖能異常妊娠における先進的血糖モニタリングを用いた血糖管理の意義：多施設観察研究

2. 研究の背景

近年、日本社会は晩婚化・晩産化が進み、20歳代の出生率が大きく低下する一方で、30歳代の出生率は年々上昇している。第1子出生時の母の平均年齢は2016年で30.7歳となり、第2子、第3子の出産年齢も同時に上昇傾向が続いている¹⁾。とくに、全出生数に占める35～44歳の出生数が上昇し、2015年で約3割となり、1985年の4倍となっている²⁾。

晩産化の医学的な問題の一つとして、妊娠中に耐糖能異常を示す妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus; GDM) の増加が挙げられる。その発症頻度は、25歳以上では25歳未満の約5倍、35歳以上では25歳未満の約8倍に増加することが報告されている³⁾。また、GDMの母体年齢は 33.2 ± 4.9 歳であったと報告されている⁴⁾。2010年にはGDMの診断基準が改訂されたことを受け、妊婦の12.08%がGDMと診断された⁵⁾。

一方、「糖尿病が強く疑われる者」および「糖尿病の可能性を否定できない者」の割合は、女性では30歳代で4.4%と20歳代の0.0%に比して増加する⁶⁾。また、小児期に発症のピークを認め自己免疫を成因とする1型糖尿病も、治療の進歩に伴い妊娠・出産を経験することが多くなり、より厳格な血糖管理が求められている。このように、妊娠糖尿病に加え糖尿病合併妊娠を含めた耐糖能異常妊娠は15%に上り⁷⁾、妊娠中の血糖管理の重要性はますます高まっている。

耐糖能異常妊娠では、正常妊娠と比較して母児合併症のリスクが高い。母体合併症は、妊娠高血圧症候群、流産、早産などの産科合併症や、網膜症、腎症などの糖尿病合併症の増悪が挙げられるが、とくに帝王切開は1.37倍に、妊娠高血圧症候群は1.69倍に増加することが報告されている⁸⁾。また、GDMを発症した母体の将来の糖尿病発症は、7.43倍増加するといわれている⁹⁾。児合併症では、胎児死亡、先天奇形、巨大児、肩甲難産、新生児低血糖、高ビリルビン血症などのリスクが1.2～10倍に増加する¹⁰⁾。そのため、妊娠前・妊娠中の厳格な血糖管理が重要となる。妊娠前の血糖管理は、過去1～2ヵ月間の血糖コントロールの指標であるグリコヘモグロビン (HbA1c) を6.5%未満にする¹¹⁾。一方、妊娠中は、平均血糖値が86mg/dL以下は低出生体重児が増加¹²⁾、空腹時血糖値が95mg/dL以上で巨大児が増加¹³⁾、食後1時間値140mg/dL以下で周産期合併症が減少¹⁴⁾したことから、血糖値を朝食前95mg/dL以下、食前100mg/dL以下、食後1時間140mg/dL以下、食後2時間120mg/dL以下を目標に血糖管理を行う¹¹⁾。ただし、これらの目標値に確かなエビデンスはないともされる¹¹⁾。

分娩時の血糖管理については、産婦人科診療ガイドライン(産科編2017)では70～120mg/dLを目標とし1～3時間おきの血糖測定、必要時ボーラスインスリンを使用することとなっている¹⁵⁾。糖尿病学会では、1時間毎の血糖測定を基本とし、低血糖を避けつつ100mg/dL以下を

目標としており¹¹⁾、必ずしも統一したコンセンサスは得られていない。一方、海外では、80～110mg/dL未満の血糖管理が推奨されている¹⁶⁾。また、安全性と新生児低血糖発症を考慮した場合、72～108mg/dLがよりよいとされる¹⁷⁾。しかし、分娩進行に伴い食事摂取が困難となった際に糖質を含まない輸液のみでの血糖管理を行うと、母体はケトosisをきたしやすく、胎児アシドーシスの原因となるリスクがあり注意が必要とされる¹⁵⁾。このように、分娩時の血糖値を継続的且つ詳細にモニタリングすることは、安全な出産のために極めて重要だが、血糖測定技術の限界から、出産直前・陣痛時・分娩時・産褥に亘って連続的且つ簡便に血糖モニタリングすることはできていない。そのため、血糖変動や血糖値の上限および下限の許容範囲は明確には定まっておらず、今後の検討課題となっている。

GDM診断時における課題も残されている。GDMの診断を早期から行うことの重要性がいわれており、現在のガイドラインでは妊娠初期の妊婦健診で、随時血糖が100mg/dL以上であれば75gブドウ糖負荷試験(75gOGTT)を実施することになっている^{11, 15)}。しかし、随時の時間は明確でないことから、検査タイミングによってはGDMの可能性のある妊婦を診断できなかったり、あるいはGDMの可能性が低い妊婦を過剰に精査する可能性がある。したがって、妊娠初期の正常耐糖能と妊娠糖尿病の妊婦の血糖変動を連続的に明らかにし、GDMの診断において、より感度・特異度の高い血糖閾値や検査タイミングを見いだす必要がある。

加えて、妊娠中の血糖コントロールが周産期のメンタルヘルスに与える影響も懸念されている。妊娠糖尿病妊婦においてはうつ病の有病率が高いことが報告されており¹⁸⁾、糖尿病合併妊娠では血糖コントロールとうつとの関連が示唆されている¹⁹⁾。妊娠中のうつは、周産期合併症や早産、新生児合併症を増加させ²⁰⁾、産後うつは、母児の愛着形成不足や、育児不十分、母乳率の低下の原因となり²¹⁾、母児の長期的な健康にも影響を及ぼす可能性がある。しかし、既報では血糖コントロール指標として、診断の有無や約2ヶ月間の血糖指標であるHbA1cを用いて検討されており、血糖変動との関連性は明らかでない。血糖コントロールが不安定になると考えられるGDMの女性が増加している中で、血糖変動が妊婦のメンタルヘルスに影響を及ぼす可能性があることについては、仮説を立て検証していく必要がある。

血糖値を測定するツールとして最も頻用されるのが、血糖自己測定(SMBG: self-monitoring of blood glucose)である。SMBGで管理することにより、児の出生時体重は減少し、巨大児の頻度も減少するというRCTが報告された²²⁾。しかし、SMBGは血糖値を点で捉えることはできても連続的に把握することが困難であり、実際の管理に役立てるには限界がある。そこで、2014年よりインスリンポンプ(CSII)使用者において保険適用となった、持続血糖測定(Continuous Glucose Monitoring: CGM)が注目されている。CGMは、皮下組織間液中のグルコース濃度を5分毎に最大6日間連続的に測定することが可能である。1型糖尿病合併妊娠に対し、CGMは血糖管理の改善を促し、巨大児や出生体重が適正化したとの報告がある²³⁾。一方で、間欠的なCGMは、持続的なCGMに比べ、血糖管理は変わらないが、重症低血糖やケトアシドーシスをより多くきたしたことが報告されている²⁴⁾。GDMでは、2～4週ごとにCGM

を装着することにより、SMBG に比べ妊娠高血圧腎症や帝王切開のリスクを軽減し、出生体重や低血糖、高ビリルビン血症、呼吸切迫症候群を減少させることが報告されている²⁵⁾。一方で、CGM を行わなかった群で、早産の割合が高かった²⁵⁾。最近では、CSII と連動して、血糖換算値をリアルタイムに 5 分毎にインスリンポンプの画面に表示するパーソナル CGM も利用可能となっている。パーソナル CGM を用いることで、分娩前 8 時間の母体の血糖値が 126mg/dL を超えていた場合、新生児低血糖をきたしやすいことが明らかとなっている²⁶⁾。また、1 型糖尿病合併妊娠の切迫早産に対するデキサメタゾン治療において、血糖値 200mg/dL 未満が達成され新生児の呼吸不全が認められなくなったことが報告されている²⁷⁾。しかし、耐糖能異常妊娠の管理において、連続的血糖モニタリングが有用であるというエビデンスは十分とはいえない。また、日本で使用できるパーソナル CGM は CSII との併用下でのみ可能であり、汎用性が低い。

近年、より長期間にわたり連続で血糖モニタリング可能な CGM システムが開発されている。本研究で用いる CGM は、センサーを上腕に装着することで、1 つのセンサーで最大 14 日間、24 時間継続して血糖換算値を測定することができる。現在、2 機種が利用可能で、1 つは、リアルタイムではないが 14 日間 15 分おきの血糖換算値を連続して測定できる (Free Style LibrePro®)。もう 1 つは、リアルタイムに一日に何度でも血糖換算値やその変動を知ることができる (FreeStyle Libre®)。いずれの機種も、専用の解析ソフトを用いることで 14 日間の継続的な測定により得られた全てのデータについて包括的な解析を行い、視覚的レポート (Ambulatory Glucose Profile, AGP) を作成することができ、血糖値に与える影響についてもより詳細に把握することが可能となっている。また、信頼性が高く正確なデータが入手でき、SMBG による較正の必要もない点が他の主な CGM と異なる。SMBG と異なり指先穿刺による血糖測定も不要のため、患者の身体的・精神的負担が少ないとされる^{28), 29)}。

耐糖能異常妊娠における当該 CGM の安全性および正確性も報告されている。1 型糖尿病および 2 型糖尿病合併妊娠と GDM を対象とした SMBG と当該 CGM との比較検討において、それぞれの機器の数値の相関性を認め、またこの CGM は妊婦においてもとくに副事象なく安全に使用でき、SMBG よりも使用者満足度が高かった³⁰⁾。これを受け、英国では、当該 CGM の糖代謝異常妊婦への使用が承認された。したがって、正確性、簡便性、持続性、即時性、再現性およびリアルタイム CGM のように CSII 治療を必ずしも必要としない点から、当該 CGM および AGP を用いて妊娠中・分娩時の血糖管理および GDM 診断の補助することは、安全な妊娠管理に貢献できると考えられた。

このような背景から、我々は、できるだけ早く有用なエビデンスを構築することが重要であると考え、日本においては医療機器未承認の段階から、本研究の先駆けとなる研究 (C1347) を開始した。先行研究 (C1347) では、妊娠糖尿病 3 名を含む 15 名の妊婦を対照として、縦断的に調査した。先行研究 (C1347) の実施に伴うプロトコールの問題および FGM 装着による副事象は認めず、また、最近、日本においても当該 CGM (FreeStyle リブレ Pro®) の妊婦に対

する使用が承認されたことに伴い、先行研究（C1347）を引き継ぐ多施設での観察研究として本研究を計画した。

なお、本研究を開始した 2018 年以降、グルコースモニターの種類も増え、分類や呼称・略称が整理され、2023 年現在では、FreeStyle Libre は「isCGM (intermittently scanned continuous glucose monitoring)」、FreeStyle LibrePro は「CGM (continuous glucose monitoring) (従来のブラインドタイプの CGM)」として統一して使用され、FGM (flash glucose monitoring) は日本糖尿病学会の糖尿病学用語集にも掲載されていない。これに準じて、本研究においても、第 6 版改訂において FreeStyle LibrePro に関する記載を CGM に統一した。

3. 研究の目的および意義

3.1. 目的

本研究では、CGM (FreeStyle リブレ Pro) および AGP を用いて下記のことを明らかにする。

- ①正常耐糖能妊婦における妊娠中、分娩時および産褥期の血糖変動
- ②耐糖能異常妊婦における妊娠中、分娩時および産褥期の血糖変動
- ③初期 GDM 診断に有用な血糖閾値、血糖変動および検査タイミング
- ④分娩時血糖変動と周産期予後との関連
- ⑤妊娠期血糖変動と周産期メンタルヘルスとの関連

3.2. 意義

3.2.1. 学術的意義

1) 妊娠中の血糖コントロールに関して

耐糖能異常妊娠では、正常妊娠と比較して母児合併症のリスクが高く、生命の危機に関わる可能性もあるが、妊娠中に厳格な血糖コントロールを継続することで、新生児低血糖、多血症、HFD (heavy for date) といった合併症のリスクを減少させることが示されている。また、母体が高血糖に曝露される時間の長さが、母児の有害事象に影響するといわれており、連続的な血糖変動を把握することは重要である。

妊娠中の食前・食後の血糖値の目標はガイドラインで定まっているが、妊娠期間を通して日々1日9回（各食前・食後1時間・食後2時間、1日3食の場合）血糖測定をすることは困難であり、GDM と非 GDM の血糖変動の差異は詳細に比較されていない。GDM においても、食事療法で血糖管理が可能な場合と、インスリン治療が必要になる場合とで、妊娠初期から血糖変動がどのように異なるのか、14 日間の長期に亘って比較検討されたことはない。また、1 型糖尿病など糖尿病合併妊娠での血糖変動と GDM の血糖変動の差異についても、長期に亘って比較検討されたことはない。本研究が、正常耐糖能妊婦と耐糖能異常妊婦、あるいは、耐糖能異常妊婦間の血糖変動を長期間に亘って比較検討する初めて

の研究となる。

2) 分娩中の血糖コントロールに関して

1) と同様に、正常耐糖能妊婦や耐糖能異常妊婦の分娩直前、陣痛時、分娩後の血糖変動を連続的に測定し、それぞれを比較検討した研究はこれまで実施されていない。より安全な分娩のために血糖変動を明らかにすることは、母児合併症予防のために大変重要である。また、産後、GDM から糖尿病に進展する症例の出産後の血糖変動パターンが、糖尿病に進展しない症例とどのように異なるか明らかにすることで、より早期からの進展・重症化予防の介入が可能となる点でも意義がある。

3) 産褥期の血糖管理に関して

GDM 発症者は糖尿病の発症リスクが高く、産後早期からハイリスク群を抽出し適切に管理していくことが、母体の糖尿病発症リスクを予防する上で重要である。また、糖尿病を発症した場合でも、合併症進展を抑制する上で重要となる。しかし産後は、1 ヶ月健診後、母は医療機関で検査をすることがほとんどなく、糖尿病発症を見逃されている場合が少なからずある。CGM により糖尿病発症ハイリスク群の抽出因子が明らかとなれば、早期からより効率的に介入を行うことができる点で意義がある。

4) GDM 診断に関して

初期 GDM の診断では、随時血糖 100mg/dL 以上で 75gOGTT を実施することになっている。しかし、随時血糖値は、食後のいずれの時間でもよいとため、測定タイミングによっては値が大きく異なる場合がある。CGM により、妊娠中の血糖管理目標を逸脱する症例と管理内に収まる症例の血糖プロファイルを比較検討し、早期の GDM 診断に役立つ血糖閾値と検査タイミングを見いだすことは、よりの確に GDM を診断する上で意義がある。

5) 分娩時血糖変動と周産期予後との関連に関して

対象妊婦の分娩転帰、新生児情報（臍帯血 pH、血糖値、NICU 入院期間など）、胎盤病理、胎盤での酸化ストレスマーカー（8-OHdG、4HNE）・低酸素マーカー（pimonidazole）の発現などを検討し、分娩時の血糖変動パターンとの関連を解析することにより、糖代謝異常合併妊娠の分娩時の血糖変動が与える影響を明らかにできる。また、分娩中の適切な血糖管理指針を策定するための基礎的なデータを得ることができる。いずれも初めての解析となり、臨床的にも意義が深い。

6) 妊娠期血糖変動と周産期メンタルヘルスとの関連に関して

正常耐糖能妊婦や耐糖能異常妊婦の分娩直前、陣痛時、分娩後の血糖変動を連続的に測

定し、心理的指標（うつ、分娩体験指標、分娩体験のインパクト指標）との関連を明らかにすることにより、妊娠期の血糖コントロールの重要性を新しい観点から示唆することができ、周産期のうつ予防の手立てとすることができる。

3.2.2. 社会的意義

少子化が進み、晩婚・晩産化が一般化する中、母子共に健常な出産を実現することは、社会の利益に合致する。また、産後も、母親の糖尿病への進展を予防し、あるいは早期に発見できることで、糖尿病合併症の発症を阻止でき、本人の健康のみならず医療経済的にも社会に貢献できると考えている。

3.2.3. CGM (FreeStyle LibrePro) を使用することの意義

1 つには、14 日間連続して血糖換算値を測定でき、最も長く詳細な血糖変動を把握できる点にある。2 週間の測定は、その後の 3 ヶ月の血糖変動を反映すると報告されているように、14 日間の測定は、臨床的にも意義が高い。

もう 1 つには、コストの点が挙げられる。耐糖能異常妊娠においては、食前・食後 1 時間・食後 2 時間の血糖管理の目標が設定されているが、SMBG では毎回の食事で検査を行うと 1 日最低 9 回の測定が必要になる。2 週間の測定を続けると、センサー代の実費は 14000 円～18900 円になる。それに加え、SMBG 本体機器の価格は約 10000 円、穿刺針と穿刺器具を含めると、1 人に最低でも 30000 円の費用がかかる。CGM は、メドトロニック社の iPro2 が日本で利用可能だが、1 つのセンサーが約 7600 円で、最大で 7 日間の測定となる。SMBG による補正が 1 日 4 回必要なため、2 週間の測定では少なくとも 23000 円が必要となる。

一方、FGM は、リーダーセットは約 7100 円だが、FreeStyle LibrePro®の場合、何人でも共用可能である。一方、FreeStyle Libre®の場合は、リーダーセットも 1 人 1 台となる。1 個のセンサー代は約 6400 円であり、コストは、LibrePro では 6400 円のみ、Libre は 13500 円程度であり、コストベネフィットが高い。

4. 研究対象者の選定方針

4.1. セッティング

- ① 共同研究施設の病棟または外来において、入院、通院等のため来院した者を対象として選定、調査を行う。（京都大学医学部附属病院は、産婦人科・産科分娩部）
- ② ホームページでの一般公募に際し参加希望のあった者について、京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻または共同研究施設において対象者の選定、調査を行う。
- ③ 本研究は、「耐糖能異常妊娠における先進的血糖モニタリングを用いた血糖管理の意義

(C1347)」の研究計画を引き継ぐものであるため、データを統合して使用する。

※研究開始時、本研究で使用するグルコースモニタリング機器（FreeStyle LibrePro®）の妊婦に対する使用が未承認であったため、未承認医療機器を用いた侵襲のある研究（臨床介入研究）として申請を行った。現在は、妊婦に対する使用が承認され、添付文書の改訂も終了したため、軽微な侵襲のある観察研究に移行し、申請し直すものである。

4.2. 適格基準

4.2.1. 選択基準

- ① 年齢、満 20 歳以上満 50 歳未満
- ② 挙児希望のある女性
- ③ 妊娠前：正常耐糖能の者、または、糖尿病を有する者
- ④ 妊娠後：正常耐糖能妊婦、または、妊娠糖尿病妊婦、または、糖尿病合併妊婦

【設定根拠】

①②③④研究目的から設定した。

③非妊娠期は、正常耐糖能および耐糖能異常のある者の妊娠期、分娩期、産褥期の変化を捉える上で、対照として設定した。

4.2.2. 除外基準

- ① 他の併存疾患を有する者（心疾患、膠原病、血液疾患、精神疾患など）
- ② 過去に絆創膏や医療用テープで接触性皮膚炎等の症状が強く現れた者

【設定根拠】

いずれも本研究の目的と、研究対象者に対する倫理性、安全性の配慮のために設定した。

4.2.3. 予定研究対象者数およびその設定根拠

各施設における年間の出産数から約 10%の解析対象者登録を基準とし、施設に通院する妊婦の特性（合併症を有する妊婦が多い等）や各施設の研究体制を考慮して、正常耐糖能妊婦においては 655 人（各施設の予定対象者数は表のとおり）を目標とする。糖尿病合併妊婦は 170 人（各施設の予定対象者数は表のとおり）を目標とする。本邦における妊娠糖尿病の発症率（約 12%）であるが、妊娠糖尿病診断後の研究登録も見込めることから、妊娠糖尿病妊婦の予定対象者数は 815 人、妊娠中の明らかな糖尿病は頻度が低いことが予想されるため予定対象者数は 150 人を目標とする。

正常耐糖能で挙児希望がある非妊娠女性は、妊娠女性の数を超えない範囲（妊娠糖尿

研究計画名：【R2013】耐糖能異常妊娠における先進的血糖モニタリングを用いた血糖管理の意義：
多施設観察研究 v6

病者との比較を想定し、約 150 人) とする。

< 予定研究対象者数 (妊婦) >

No	共同研究施設	NGT	GDM	Overt	DM
1	京都大学医学部附属病院	50	30	5	10
2	岡山済生会総合病院	5	10	5	5
3	宮崎県立宮崎病院	20	100	10	10
4	大分県立病院	5	30	5	10
5	日本バプテスト病院	50	20	5	5
6	神戸大学医学部附属病院	10	30	5	5
7	宮崎大学医学部附属病院	30	10	5	5
8	御所南はらしまクリニック	15	35	10	10
9	聖母病院	50	50	10	10
10	国立成育医療研究センター	20	50	10	10
11	大阪府済生会野江病院	20	20	5	5
12	青森県立中央病院	50	50	5	5
13	弘前大学医学部附属病院	50	50	5	5
14	市立札幌病院	50	50	10	10
15	市立旭川病院	30	30	5	5
16	高島市民病院	50	50	10	10
17	関西医科大学附属病院	50	50	10	10
18	名古屋市立大学病院	10	10	5	5
19	松山赤十字病院	10	30	5	10
20	静岡県立総合病院	20	50	5	10
21	島根大学医学部附属病院	30	30	5	5
22	福井県立病院	10	10	5	5
23	市立長浜病院	20	20	5	5
	合計	655	815	150	170

①NGT (正常耐糖能妊婦) ②GDM (妊娠糖尿病妊婦) ③Overt (妊娠中の明らかな糖尿病)
④DM (糖尿病合併妊娠)

5. 研究の方法および科学的合理性の根拠

5.1. 研究デザイン

観察研究

〔A. データ取得の向き〕

前向き（当該研究に用いるために研究対象者から直接取得する試料・情報を用いる）

〔B1. 妊娠前～産褥期までの各時期における横断的研究〕：特に研究目的①②

横断研究

〔B2. 縦断的研究〕：特に研究目的③④

コホート研究

5.2. 対象者の登録

- ① 共同研究施設の病棟または外来において、入院、通院等のため来院した者に対し、研究担当者または主治医から本研究に関して文書を用いて説明し、十分な理解と同意を得る。同意を得た者を本研究対象者として登録する。
- ② 正常耐糖能で挙児希望がある非妊娠女性は、研究室のホームページ等で一般公募する。正常耐糖能者で挙児希望があり、本研究に参加希望がある者に対しては、人間健康科学系専攻または共同研究施設において研究責任者および共同研究者から本研究に関して文書を用いて説明し、十分な理解と同意を得る。同意を得た者を本研究対象者として登録する。

5.3. 観察・検査・調査項目とスケジュール

CGM 検査は、妊娠前、妊娠初期（妊娠 8～13 週）、妊娠中期（妊娠 24～28 週）、妊娠末期（妊娠 32～36 週）、陣痛・分娩時（分娩を含む 2 週間）、産褥期（分娩後 8～14 週）の最大で合計 6 回実施する。研究への参加は、妊娠前、妊娠中、分娩時のどの時期からでも可能であるが、産褥期のみの参加はできない。妊娠前の評価は、妊娠希望時期の概ね 5 年前までを想定する。

また、CGM 検査で得られるグルコース値以外の検査項目は、通常実施されている妊婦健診や採血・採尿、保険診療として行われる 75g ブドウ糖負荷試験等の結果を用い、主観的な評価項目は、自記式質問紙を用いて評価する。

<観察・検査・調査項目とスケジュール>

評価時期	妊娠前	妊娠初期 (8-13w)	妊娠中期 (24-28w)	妊娠末期 (32-36w)	陣痛・ 分娩時	産褥期 (8-14w 後)
①基本属性	● (初回評価時のみ)					
②CGM 検査 (リブレ Pro)	●	●	●	●	●	●
③皮膚反応 (センサー部)	●	●	●	●	●	●
④体重	●	●	●	●	●	●
⑤診察結果 (検査結果含む)		●	●	●	●	●
⑥妊婦の分娩転帰					●	
⑦新生児情報					●	
⑧胎盤病理等					●	
⑨EPDS (うつ尺度)		●	●	●		●
⑩LAS (分娩体験自己評価尺度)					●	
⑪IES-R (ペイントスケール)						●

5.4. 解析の概要

5.4.1. 評価項目

①正常耐糖能妊婦における各評価時期の血糖換算値の記述統計および変動指標

※記述統計：平均血糖、中央値、標準偏差、変動係数、最大値、最小値

※変動指標：Time in Range、M 値、MAG、MAGE、LI、HI、ADRR、HBGI、MODD

②耐糖能異常妊婦における各評価時期の血糖換算値の記述統計および変動指標

※記述統計：平均血糖、中央値、標準偏差、変動係数、最大値、最小値

※変動指標：Time in Range、M 値、MAG、MAGE、LI、HI、ADRR、HBGI、MODD

③妊娠初期の血糖換算値（記述統計および変動指標）と GDM 診断との関連

④分娩期の血糖換算値（記述統計および変動指標）と周産期予後との関連

※周産期予後：妊婦の分娩転帰、新生児情報（臍帯血 pH、血糖値、NICU 入院期間など）、胎盤病理、胎盤での酸化ストレスマーカー（8-OHdG、4HNE）・低酸素マーカー（pimonidazole）の発現など

⑤各評価時期の血糖換算値（記述統計および変動指標）と心理指標との関連

※心理指標：EPDS、LAS、IES-R

5.4.2. 主な解析方法

①対象者の背景および評価項目につき、記述的分析を行う。

②下記の点につき、対応のない t 検定、またはマン・ホイットニーの U 検定など各評価

項目に適した方法を用いて、2 群間比較を行う。

③下記の点につき、ロジスティック回帰分析や共分散分析など、各アウトカムに適した分析を行う。(必要に応じて潜在的交絡因子の補正を行う)

- i. 正常耐糖能者、妊娠糖尿病者、糖尿病合併症妊娠者との間で、妊娠前、妊娠中、分娩時、産褥期の血糖指標を比較する。
- ii. 血糖指標と、妊婦の分娩転帰、新生児情報（臍帯血 pH, 血糖値, NICU 入院期間など）、胎盤病理、胎盤での酸化ストレスマーカー（8-OHdG, 4HNE）・低酸素マーカー（pimonidazole）の発現との関連を解析する。
- iii. 血糖指標と、妊婦の主観的妊娠、分娩体験との関連を解析する。

6. 研究期間

本研究は、先行研究（C1347）から移行して行う研究であるため、C1347 で承認を受けている下記の期間を研究期間とする。

- ・ 研究対象者登録期間および観察期間：2019 年 7 月 18 日から 2025 年 9 月 30 日まで
- ・ データ解析期間を含めた研究実施期間：2019 年 7 月 18 日から 2026 年 9 月 30 日まで

7. インフォームド・コンセントを受ける手順

7.1. 新たに試料・情報を取得する場合

研究責任者または研究分担者は、倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、以下の項目について文書および口頭による説明を十分に行い、本人より同意を取得する。この際、拒否の機会を提供し、参加、中途離脱の任意性についても十分説明する。

7.2. 研究計画書を変更したときの再同意

研究責任者または共同研究者は、研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報を提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

8. 個人情報等の取扱い

8.1. 試料の匿名化の時期と方法

データは入力の際から個人名を削除し、匿名化を行う。

8.2. 対応表の管理方法

対応表は、各施設において鍵のかかるロッカーに入れ、各施設の研究責任者が管理する。

8.3. 同意撤回後のデータの取り扱いについて

研究参加への同意撤回以前に収集されたデータ利用について本人の同意が得られた場合は、データの利用が許される。データ利用について本人の同意が得られなかった場合は、速やかに個人情報が含まれる書類はシュレッダーにかけた後処分し、データを消去する。なお、同意を撤回したときすでに研究成果が論文などで公表されていた場合やデータや検体等が完全に匿名化されて特定できない場合等、廃棄できない場合もある。

8.4. 共同研究において保有または利用する個人情報等の項目と安全管理措置および留意事項

各施設で匿名化を行った後に情報の伝達を行う。情報は研究責任者が統合し、解析に使用する。

共同研究機関への情報の提供については、授受に関する記録を作成し、情報を提供した日から3年を経過した日までの期間保管する。記録には、情報提供元および提供先の機関名と各施設の研究責任者、情報の項目、研究対象者の研究用ID、研究対象者の同意等を受けている旨を記載する。

9. 研究対象者に生じる負担並びに予想されるリスクおよび利益・総合的評価・対策

9.1. 負担・リスク

本研究に参加することによる患者の費用負担や来院回数、検査回数の増加はない。また、本研究に登録された期間も、通常どおり、妊娠時は妊婦健診による糖代謝異常のスクリーニングを受けること、また、耐糖能異常妊婦においては血糖測定と必要に応じてインスリン治療が行われるため、ガイドラインに則った治療が受けられることから、研究対象者の不利益は生じない。

グルコースモニタリングのためのセンサー装着に際して、装着中は特に付けているという感覚はないが、場合によっては軽い接触感があることもある。気になる場合は、いつでも外すことができる。

9.2. 利益

CGM 装着によりグルコース値の上昇を認めた場合は、研究対象者ならびに各施設の研究責任者に通知し、産科ガイドラインの手順に従って妊娠糖尿病のスクリーニングを行う。これにより、耐糖能異常の早期発見に繋がる可能性がある。早期発見時の診断および治療は、産科ガイドラインに従い、通常の診療と同様の手順で行う。非妊時の CGM 装着によりグルコース値の上昇を認めた場合は、研究参加者ならびに各施設の研究責任者に通知し、内科受診を促す。

研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

9.3. 負担・リスクと利益の総合的評価

予想される負担・リスクは、研究実施上最小限のものである。

10. 健康被害に対する補償の有無

10.1. 健康被害への補償措置

本研究では母体の血糖換算値をセンサーによって測定するものであるため、測定にともなう胎児、新生児への有害事象、健康被害は生じない。CGM に伴う有害事象としてセンサー装着部の痒み、粘着テープによるかぶれが起こる可能性がある。また、不適切な部位への穿刺による出血の可能性がある。妊婦や胎児への影響は報告されていない。そのため、有害事象に関しては、これまでと同様、センサー装着部局所の状況を評価する。臨床研究保険への加入はしない。

10.2. 健康被害に対する対応

センサー装着部位に、かゆみやかぶれが起こる可能性および対応については十分に説明を行った上で、研究参加についての同意を得る。局所の痒みや粘着テープによるかぶれが起こった場合や予期せぬ有害事象が発生した際には、研究対象者に対し最善の治療を提供する。有害事象に対する診療は、本人の健康保険で対応する。

11. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

11.1. 試料・情報等の保管期間

論文化から少なくとも 10 年

11.2. 試料・情報等の保管方法

データは匿名化を行った後、専用の USB メモリに保存し、京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻にある鍵のかかる棚に保管する。本研究に保管試料はない。

11.3. 保管期間終了後に廃棄する場合の処理方法

書類はシュレッダーにかけた後処分し、メディアはデータを消去する。

12. 試料・情報の二次利用および他研究機関への提供の可能性

将来、この研究で得られたデータを別の研究に利用する可能性や他の研究機関に提供する（二次利用）可能性がある。二次利用する場合には、改めてその研究計画を京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の承認を得て実施する。同意撤回方法を含む情報公開は、ホームページ等で掲示する。

13. 倫理審査委員会および研究機関の長への報告内容および方法

研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに安全性情報に関する報告を行う。

研究実施の適正性や研究結果の信頼性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに不適合等報告書を提出する。

年次報告は3年ごとに行い、研究の中止・終了報告は適宜行う。

14. 研究の資金・利益相反

本臨床研究は、JSPS 科研費（「21H03248 基盤研究 B ICT を活用した多職種連携による切れ目ない妊娠糖尿病産後ケア体制の構築」および「基盤研究 B 糖代謝異常合併妊娠における妊娠期・分娩期血糖管理目標策定のためのエビデンス構築（2023 年度新規採択）」）により実施する。また本研究は、特定の企業からの資金提供を受けない。利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規定」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査されている。また共同研究機関の研究者の利益相反については、各機関の規程に従い審査されている。

本研究の企画、運営、結果の解析と解釈、公表に影響を及ぼすような「起こり得る利益の相反」は存在しない。

15. 研究対象者等からの相談等への対応

15.1. 本研究課題の問い合わせ先

京都大学大学院 医学研究科 人間健康科学系専攻 周産期疫学分野

TEL / FAX: 075-751-3953

E mail: dmcohort-group@umin.ac.jp

15.2. 京都大学の問い合わせ先（京大病院の患者の場合）

京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口

TEL 075-751-4748

E mail: ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

15.3. 京都大学の問い合わせ先（京大病院の患者以外の場合）

京都大学大学院 医学研究科 総務企画課 研究推進掛

TEL 075-753-9301

E mail: 060kensui@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

16. 研究対象者等の経済的負担または謝礼

16.1. 研究参加への謝礼

なし

16.2. 研究目的で行う検査・薬剤等の費用負担

なし

17. 研究の実施体制

17.1. 研究責任者

古田 真里枝 人間健康科学系専攻 周産期疫学 教授

責務：総括、企画立案、研究デザイン、データ解釈

E-mail: furuta.marie.8r@kyoto-u.ac.jp

17.2. 情報管理責任者

西村 亜希子 人間健康科学系専攻 周産期疫学 客員研究員／

香川大学 医学部看護学科 准教授

責務：企画立案、研究デザイン、データ収集・集積・管理・解析、論文執筆

E-mail: anishimura-kyt@umin.ac.jp

17.3. 共同研究者

原島 伸一 人間健康科学系専攻 周産期疫学 客員研究員
責務：企画立案、研究デザイン、データ解釈、論文執筆
E-mail: harashima.shinichi.38m@st.kyoto-u.ac.jp

千草 義継 婦人科学・産科学 助教
責務：企画立案、研究デザイン、データ収集、論文執筆
E-mail: chigusa@kuhp.kyoto-u.ac.jp

東 真弓 人間健康科学系専攻 周産期疫学 客員研究員
責務：企画立案、研究デザイン、データ収集、論文執筆
E-mail: masasaki@pref-hp.miyazaki.miyazaki.jp

17.4. 共同研究機関と責任者

岡山済生会総合病院	中塔 辰明（診療部長・糖尿病センター長）
宮崎県立宮崎病院	東 真弓（内科 医長）
御所南はらしまクリニック	原島 伸一（院長）
大分県立病院	瀬口 正志（内科・代謝内科 部長）
日本バプテスト病院	原田 文（産婦人科 部長）
神戸大学医学部附属病院	廣田 勇士（糖尿病・内分泌内科 准教授）
宮崎大学医学部附属病院	児玉 由紀 （発達泌尿生殖医学講座産婦人科学分野 教授）
聖母病院	宮越 敬（病院長）
国立成育医療研究センター	荒田 尚子 （周産期・母性診療センター 母性内科 診療部長）
大阪府済生会野江病院	阿部 恵（糖尿病・内分泌内科 部長）
青森県立中央病院	石原 佳奈 （総合周産期母子医療センター 産科 副部長）
弘前大学医学部附属病院	伊東 麻美（周産母子センター 講師）
市立札幌病院	和田 典男（糖尿病・内分泌内科 部長）
市立旭川病院	増田 千絵（看護部 主幹）
高島市民病院	村田 裕子（看護部 外来診療部主任）
関西医科大学附属病院	村内 千代（看護部／看護学部 講師）
名古屋市立大学病院	田中 智洋（内分泌・糖尿病内科 准教授）
松山赤十字病院	近藤 しおり（糖尿病・内分泌内科 部長）

静岡県立総合病院

島根大学医学部附属病院

福井県立病院

市立長浜病院

香川大学

井上 達秀（副院長／内分泌代謝内科 講師）

守田 美和（内分泌代謝内科 講師）

勝田 裕子（内分泌・代謝内科 主任医長）

石田 均（ヘルスケア研究センター センター長）

西村 亜希子（医学部看護学科 准教授）

18. 研究実施計画書の変更、及び改訂

研究実施中に計画の変更がある場合、変更・追加申請書を「京都大学 医の倫理委員会」へ速やかに提出する。研究者は、研究計画書を変更して研究を実施しようとする場合には、変更箇所について、原則として改めてインフォームド・コンセントの手続を行う。

19. 遵守すべき倫理指針

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省）」を遵守して実施する。

20. 研究成果の帰属

本研究の成果は、原則、京都大学に属するものとする。

21. 参考文献

- 1) 出生順位別にみた年次別母の平均年齢. 人口動態調査 2015. 厚生労働省
- 2) 人口動態統計（確定数）の概要. 統計情報・白書 2016. 厚生労働省.
- 3) 杉山 隆. 母体合併症：糖代謝異常合併妊娠. 日本産婦人科学会雑誌. 2010; 62: N114-N120.
- 4) 柳沢慶香ら. 新しい診断基準による妊娠糖尿病の臨床像. 糖尿病と妊娠. 2016; 16: 7-10.
- 5) Hiramatsu Y et al. Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. Endocr J 2012; 59: 145-151.
- 6) 「糖尿病が強く疑われる者」および「糖尿病の可能性を否定できない者」の状況. 平成 27 年国民健康・栄養調査. 厚生労働省.
- 7) 平松祐司. 糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病一定義の変更. 日本産婦人科学会雑誌. 2013 年 1 月 N3-9.
- 8) Wendland EM, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes – a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in

- Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. BMC Pregnancy and Childbirth. 2012; 12: 1-13.
- 9) Bellamy L, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009; 373: 1773-1779.
 - 10) 楠田 聡. 糖代謝異常母体から出生した新生児のケア. 糖尿病と妊娠. 2016; 16: 144-147.
 - 11) 糖代謝異常妊婦の血糖コントロールをどのように行うか? 糖尿病ガイドライン 2016. p377-380 日本糖尿病学会編.
 - 12) Langer O, et al. Glycemic control in gestational diabetes mellitus – How tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? Am J Obstet Gynecol. 1989; 16: 646-653.
 - 13) Langer O, et al. Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus. Diabetes. 1991; 40 Suppl 2: 186-190.
 - 14) de Veciana M, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N Engl J Med. 1995; 9: 1237-1241.
 - 15) 妊娠糖尿病 (GDM), 妊娠時に診断された明らかな糖尿病, ならびに糖尿病 (DM) 合併妊娠の管理・分娩は? 産婦人科診療ガイドライン 2017. P29-33.
 - 16) Landon MB, et al. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glycemic profiles. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 1089-1095.
 - 17) Ryan EA, et al. Glucose control during labor and delivery. Curr Diab Rep. 2014; 14: 450.
 - 18) Glynis PR, et al. Relationship between depression and diabetes in pregnancy: A systematic review. World J Diabetes. 2016; 7: 554-571.
 - 19) Lustman PJ, et al. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. Diabetes Care. 2000; 23: 934-942.
 - 20) Byrn MA, et al. Antenatal depression and gestational diabetes: a review of maternal and fetal outcomes. Nurs Womens Health. 2013; 17: 22-33.
 - 21) DelRosario GA, et al. Postpartum depression: symptoms, diagnosis, and treatment approaches. JAAPA. 2013; 26: 50-54.
 - 22) Murphy HR, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: dandomised clinical trial. BMJ. 2008; Sep 25; 337: a1680.
 - 23) Feldman AZ, et al. Management of type 1 diabetes in pregnancy. Curr Diab rep. 2016; 16: 76.
 - 24) Polsky S, et al. CGM, pregnancy, and remote monitoring. Diabetes Technol Ther. 2017; 19: S49-S59.
 - 25) Yu F, 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: 4674-4682.
- 26) Cordua S, et al. Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with type 1 diabetes – observations from a randomized controlled trial. Diabet Med. 2013; 30: 1374-1381.
- 27) Iafusco D, et al. Use of real time continuous glucose monitoring and intravenous insulin in type 1 diabetic mothers to prevent respiratory distress and hypoglycaemia in infants. BMC Pregnancy Childbirth. 2008 Jul 1; 8: 23.
- 28) 西村亜希子ら. 糖尿病治療の現在と未来：血糖自己測定の進歩. 2016 年 3 月. 診断と治療社.
- 29) Mitsuishi S, et al. The efficacy of novel glucose monitoring system (flash glucose monitoring) on mental well-being and treatments satisfaction in Japanese people with diabetes. PLOS ONE submitted.
- 30) Scott E, et al. Accuracy evaluation of FreeStyle Libre flash glucose monitoring system when used by pregnant women with diabetes. 10th Advanced Technologies & Treatments for Diabetes. 15-18 Feb, 2017, Paris, France.