6. 妊娠糖尿病のスクリーニングから管理まで

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター

座長：豊田 長康

はじめに

妊娠は生理的インスリン抵抗性的増大という母体にとっては“diabetogenic”な変化を来す。妊娠糖尿病 gestational diabetes mellitus (GDM) はそうした負荷によって発症もしくは発見される耐糖能低下である。GDM は本邦では妊娠の約3%に認められ、妊娠中の内科的合併症では高血圧性疾患に次ぐ頻度である。ここではGDM の定義と概念、スクリーニング法、および管理について概説する。

GDMの定義と概念

GDM は「妊娠中に初めて発症もしくは発見される耐糖能低下」と定義される（日産婦人科学会委員会, 1995年）1)。定義上、GDM には妊娠中に初めて認められるあるいは明らかに再発の耐糖能異常が含まれ、以前から未診断の糖尿病あり妊娠中の検査で初めて発見されたもの、妊娠中に（偶然）糖尿病を発症したもの、妊娠前から塩界型耐糖能異常があり妊娠中に初めて耐糖能異常として認められたもの、妊娠前は全く正常であったものが妊娠中に初めて耐糖能異常を呈したものまでさまざまな病態を包括している（図1）。これらは妊娠期の75gOGTTを再検し非妊娠時の診断基準で再判定される（表1）2)。一方、妊娠前にすでに糖尿病と診断されていた患者が妊娠した場合は妊娠前糖尿病 (pregestational diabetes) として区別される（図1）。

GDM診断の臨床的意義

GDM の診断は二つの臨床的意義をもっている。産科医としての GDM 診断の第一義の意義は、母体の高血糖に起因する様々な周産期合併症の予防にある。一方、GDM と診断された妊娠者は将来高率に糖尿病を発症することが明らかになり、GDM の診断は将来の糖尿病発症に関する予防的ストラテジーという新たな観点を持っている。

GDMスクリーニングの課題

GDM の診断に関しては、まずそのスクリーニング法が未解決の課題である。GDM 於

Gestational Diabetes: Screening, Diagnosis, and Management
Ichiro YASUHI
Department of Obstetrics and Gynecology, NHO Nagasaki Medical Center, Nagasaki
Key words: Gestational diabetes - Screening - Diagnosis - Management
クリーニングの問題点は、「いつ」、「誰を」、「どのような方法で」クリーニングするかである。

「いつ」
妊娠初期のクリーニングは、妊娠前に行う発症している未診断の糖尿病の早期発見を主眼としている。一方、妊娠中・後期の理学的インスリン抵抗性の増加に伴って発症する耐糖能異常のクリーニングは妊娠中・後期に急激に増加する要因である。したがって、妊娠前と中・後期に急激に増加する2型のクリーニングが必要となる。

「だれを」
我が国では、糖尿病家族歴、非喫茶飲歴、巨大児分娩歴、妊娠中の体重増加、血圧異常性などの糖尿病素因を疑うリスク因子によるクリーニング（リスク・クリーニング）が現在も一般的である。一方、米国では全妊娠を対象にしたクリーニング（ユニバーサル・クリーニング）が実施している。リスク・クリーニングではGDMの40％強を発症することが知られており、発症されたGDMの30％はインスリン療法を必要とする症例であるという。

最近、第4回GDM国際ワークショップ会議（Chicago, 1997）でルーチンクリーニングの不要な低リスク群が設定された（表2）。
これはアジア人やアフリカ人などの有種人種に比べて白人では2型糖尿病の背景が高、したがってGDM発症のリスクが低いという観点からコスト効果を考慮したものである。日本人はGDMの頻度の高い人種と定義されており国際ワークショップ会議の低リスク群には該当しないため、平均リスク群および高リスク群としてユニバーサル・クリーニングの対象となる（表2）。

（図1）

（表1）75gOGTTによる妊娠糖尿病の診断基準（日産婦会, 1984年）と非妊娠時の糖尿病診断基準（日本糖尿病学会, 1999年）
表2 第4回GDMに関する国際ワークショップ会議による推奨スクリーニング方法（1998）。

1) 初診時にGDMのリスク評価を行い低リスク群、高リスク群に分類する。
   A. 低リスク群: 以下の全てを満たすものは妊娠経過中に新たなリスク因子が発生しない限り血糖値によるスクリーニングは不要。
   - GDM頻度の低い人種
   - 1親等内の家族歴がない
   - 25歳未満
   - 妊娠前体重が正常
   - 妊娠期の既往がない
   - 既往周産期異常がない
   注: 人種的リスクに該当するのはヒスパニック、アフリカ人、アメリカ原住民、南または東アジア人、太平洋諸島・オーストラリア原住民など、日本人は東アジア人として人種的リスクは陽性。
   B. 平均的リスク群: 低リスク群にも高リスク群にも該当しない場合は妊娠24〜28週に血糖値によるスクリーニングを行う。
   C. 高リスク群: 以下のハイリスク因子保有者は可及的速やかに血糖値のスクリーニングを行う。もしGDMと診断されなかった場合、妊娠24〜28週、または高血糖を示唆する徵候を認めた時に再度スクリーニングを行う。
   - 高度肥満
   - 1親等以内のDM家族歴
   - 既往GDM
   - 尿糖陽性

2) 血糖値によるスクリーニング方法
   A. 2段階法: 50gグロコース・チャレンジ・テスト（GCT）を行い陽性者に引き続き診断学的検査としてOGTTを行う。
   B. 1段階法: GCTを省略して直接OGTTを行う。

「どのような方法で」
「妊娠糖尿病のスクリーニングに関する多施設共同研究」による各種スクリーニング法の比較

日産婦人周産期委員会（1995）はGDMのユニバーサル・スクリーニング法として食後血糖値（食後2〜4時間に測定、カットオフ値100mg/dl）を推奨しているがその普及は不十分で前述したようにリスク・スクリーニングがいまだ主体となっている。また、食後血糖値はその簡便さから採用されたが、随時血糖値や米国で広く普及しているグルコース・チャレンジ・テスト（GCT）との優位性の比較は行われていない。

そこで、我々が国における至適ユニバーサル・スクリーニング法を初めて前方視的に検討することを目的に、全国28施設およびその関連病院が参加する「妊娠糖尿病のスクリーニングに関する多施設共同研究」が2001年に開始され厚生科学研究（主任研究者：豊田長康）として進行中である。ここでは中間報告として、随時血糖、食後血糖、およびGCTのスクリーニング精度の比較データを表3に示した。初期スクリーニングでは随時血糖（カットオフ値95mg/dl）はGCTにほぼ匹敵する感度、特異度、陽性の中率を認めたが、食後血糖値はいずれも満足のゆく結果ではなかった。中期ではGCTが他の検査に比べて明らかに優位であった。以上の結果は、日本人のユニバーサル・スクリーニング法として
（表3）「妊娠糖尿病のスクリーニングに関する多施設共同研究」による各種スクリーニング法の比較

（1）妊娠初期

<table>
<thead>
<tr>
<th>方法</th>
<th>カットオフ値</th>
<th>阳性率 (%)</th>
<th>感度 (%)</th>
<th>特異度 (%)</th>
<th>PPV (%)</th>
<th>GDM 1 例の診断に要するコスト（円）</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>随時血糖</td>
<td>100</td>
<td>10.4</td>
<td>38.5</td>
<td>90.4</td>
<td>10.6</td>
<td>27,750</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>95</td>
<td>16.2</td>
<td>61.5</td>
<td>85.1</td>
<td>11.0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>食後血糖</td>
<td>100</td>
<td>12.4</td>
<td>57.1</td>
<td>88.6</td>
<td>9.8</td>
<td>33,200</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>95</td>
<td>19.3</td>
<td>57.1</td>
<td>81.5</td>
<td>6.3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GCT 1 時間値</td>
<td>140</td>
<td>11.3</td>
<td>66.7</td>
<td>90.2</td>
<td>16.1</td>
<td>29,628</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>130</td>
<td>18.3</td>
<td>75.0</td>
<td>83.3</td>
<td>11.1</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

（1）妊娠中期

<table>
<thead>
<tr>
<th>方法</th>
<th>カットオフ値</th>
<th>阳性率 (%)</th>
<th>感度 (%)</th>
<th>特異度 (%)</th>
<th>PPV (%)</th>
<th>GDM 1 例の診断に要するコスト（円）</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>随時血糖</td>
<td>100</td>
<td>16.8</td>
<td>44.4</td>
<td>83.8</td>
<td>5.7</td>
<td>67,240</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>95</td>
<td>24.0</td>
<td>44.4</td>
<td>76.4</td>
<td>4.0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>食後血糖</td>
<td>100</td>
<td>18.5</td>
<td>50.0</td>
<td>81.9</td>
<td>2.9</td>
<td>56,857</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>95</td>
<td>24.5</td>
<td>50.0</td>
<td>75.8</td>
<td>2.2</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GCT 1 時間値</td>
<td>140</td>
<td>15.4</td>
<td>87.0</td>
<td>86.5</td>
<td>14.4</td>
<td>27,881</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>130</td>
<td>25.2</td>
<td>95.7</td>
<td>76.7</td>
<td>9.7</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

全国28施設およびその関連病院での対象個数2,833名、のスクリーニング数4,070回のデータ

【厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）主任研究者：豊田隆康、分担研究者：中林正雄】

は、妊娠初期はその簡便性も含めて随時血糖が、中期はGCTが妥当であることを示した。

GDMの管理

GDM管理の目的は、巨大児をはじめとした種々の周産期合併症の予防である。管理の基本は糖尿病合併妊娠と同様に正常妊娠と同等の血糖値の日内変動を維持することにある。食事療法が治療の根幹をなすが食事療法のみで正常血糖値を維持できない場合はインスリン療法の適応となる。

図2はGDM管理のフローチャートである。GDMの食事療法の評価には血糖値測定が基本であり血糖値の日内変動測定を行う、血糖自己測定器を用いた血糖自己測定法（self-monitoring of blood glucose [SMBG]）は簡便で外来指導が可能であり、初めての体験でもその精度は良好で今日では入院検査にとって替わる検査となった。また、食事療法のみで管理したGDM妊娠ではSMBGをその管理に導入した方が巨大児発症率は有意に低かったと報告されている。なお、SMBGはインスリン療法を行わないと保険適応がないためテストセンサーは患者の自費購入が必要である。

食事療法

理想的な食事療法は、母児ともに健康を維持するために必要なエネルギーを供給し、かつ食後高血糖を誘発せず、さらに空腹時のみトーン体産生を亢進させないという条件を満たすことが望ましい。妊娠期の食事療法は、妊娠中、特に妊娠中、特に妊娠中末期にかけて体のエネルギー消費が増加し、妊娠中に体重が増加するため、一日の食事療法は適切なカロリーを含むことが重要である。妊娠中の食事療法は、妊娠早期、中期、後期それぞれ、胎児の発育に応じてカロリーを増加させることが推奨される。妊娠中、特に妊娠中、特に妊娠中末期にかけて体のエネルギー消費が増加し、妊娠中に体重が増加するため、一日の食事療法は適切なカロリーを含むことが重要である。妊娠中の食事療法は、妊娠早期、中期、後期それぞれ、胎児の発育に応じてカロリーを増加させることが推奨される。
す至適カロリー制限食である。しかし、そのカロリー設定については今日でも臨床的エビデンスに乏しく、とりわけ肥満GDM妊娠においては国際的にも施設ごとに“経験的”要素が強いため、カロリー設定の詳細は省略するが、肥満GDM症例におけるカロリー制限食は血糖値が正常化してもケトン体が産生されて認める症例があり血中ケトン体のモニターや必要である。

**インスリン療法**

GDMでは遅くとも妊娠28週までに良好な血糖管理が得られなければ巨大児の発症は予防できないとされる。食事療法で目標血糖値を達成できない場合はただちにインスリン療法の適応となる。我々の経験ではGDMの約30%はインスリン療法を必要とする。10単位程度の少量の中間型インスリンの1日1回投与で管理可能なものから1日50～100単位の強化インスリン療法を必要とするものまでインスリン必要量はさまざまであり、GDMの病態（重症度）のバリエーションを反映している。

**分娩前胎児管理**

食事療法のみで血糖コントロールが良好で他にリスク因子（胎児発育異常、妊娠中毒症、既往周産期異常など）がなければ子宮内胎児死亡のリスクは低い。一方、インスリン治療を要する症例は胎児発育評価、ノンストレステスト、胎児バイオフィジカルプロフィール等の妊娠前糖尿病と同様の分娩前胎児評価が必要である。

**分娩のタイミングと分娩様式**

GDMの分娩のタイミングに関与する因子は、血糖コントロール不良例に認められる新生児呼吸不全症候群、巨大児、そして子宮内胎児死亡である。ACOG Practice Bulletinによる分娩のタイミングと分娩様式の決定の原則は以下のとおりである。

1. コントロール良好で胎児発育も正常、かつ他に産科合併症を認めない場合は40週まで待機的管理（自然陣痛発来）が可能である。
2. コントロール不良例、コントロール不良例、および産科合併症（妊娠中毒症、既往周産期死亡など）がある場合は、妊娠前糖尿病合併妊娠と同様に羊水穿刺による胎児肺成熟を確認し積極的管理（分娩誘発）を行う。
3. 巨大児の分娩様式は選択的剖切とする（巨大児の定義はACOGでは推定胎児体重4,500g以上、我々国では4,000g以上とするのが妥当と思われる）。
4. 母体や胎児の状態が急速に悪化あるいはterminationの適応がある場合は胎児肺成熟検査に優先する。
分娩時の血糖管理

分娩時の母体血糖管理は新生児低血糖の予防のために重要であるとともに胎児：新生児のアシドーシス予防効果が示唆されている。インスリン治療例では妊娠前糖尿病症例と同様に分娩時に母体血糖値を1～2時間ごとにチェックする。血糖値は70～110mg/dl（毛細管血）という比較的狭い範囲にコントロールする必要があるため、必要に応じて速効型インスリンを輸液ポンプを用いて1.0～2.5単位/時間で持続投与する。分娩直後から母体のインスリン必要量は激減し、また、胎児への影響は考慮する必要がなくなることからインスリン治療を要したGDM症例の多くはインスリンの中止が可能である。

産褥期のフォローアップと奇形予防戦略

GDM妊婦は産褥期（産褥6～12週）に75gOGTTを再検し非妊娠時の診断基準（日本糖尿病学会、1999）に基づいて耐糖能異常の程度を再判定する（表1）。糖尿病型は治療的介入のため内科紹介し、正常化したものでもリスクに応じて3～6カ月ごと、少なくとも1年目の再検査を行う。このことは二つの点で重要である。第一にGDM妊娠の分娩後の糖尿病発症の早期発見と治療的介入である。我々の分娩後平均3年（最長8年）のフォローアップ・データでは、産褥期に耐糖能が正常化した妊娠においてもその後40%の高率で糖尿病を発症していた。第二に、このことは糖尿病発症のハイリスク女性の次回妊娠時奇形予防にかかわる重要なストラテジーである。

参考文献

1) 妊娠耐糖能異常の診断と管理に関する検討小委員会、周産期委員会報告（妊娠糖尿病について）、日本産科婦人科学会誌 1995; 47: 609–610
2) 糖尿病診断基準検討委員会、糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告、糖尿病 1999; 25: 859–866
8) 高島美和、川崎英二、秋吉澄子、池田美和、山下昌子、篠崎彰子、松下真千子、岡田秀子、安日一郎、赤澤昭一. 産褥期に正常耐糖能を示し、その後糖尿病を発症した妊娠糖尿病患者の特徴. 糖尿病と妊娠 2002; 2: 55–58