

## 教育講演

## 妊娠糖尿病と周産期合併症

岡山大学大学院医歯学総合研究科

平 松 祐 司

## Gestational Diabetes Mellitus and Its Complications

Yuji HIRAMATSU

Okayama University Graduate School, Medicine and Dentistry, Okayama

**Key words :** Gastational diabetes mellitus · Giant baby · Preeclampsia · Diabetic ketoacidosis ·  
Intrauterine enviroment

1999 年のわが国の糖尿病診断基準の改定により, 糖尿病は①1 型糖尿病, ②2 型糖尿病, ③その他の機序, 疾患によるもの, ④妊娠糖尿病 gestational diabetes mellitus の 4 つに分類され, 妊娠糖尿病 gestational diabetes mellitus (GDM) が分類に加えられた。そして GDM の定義, 診断基準には産婦人科学会で使用していたものがそのまま採用され, 「妊娠中に発症, もしくははじめて発見された耐糖能低下をいう」と定義された<sup>1)</sup>。

したがって GDM には, ①見逃されており妊娠してはじめて発見された糖尿病, ②妊娠中に発症した糖尿病, ③ GDM の基準をみたすが糖尿病にはなっていない軽度の耐糖能異常が含まれることになる。これらは妊娠中は GDM と分類し, 産後に再度糖負荷試験を行い, 糖尿病型, 境界型, 正常型に分類しなおすことになる。

わが国の糖尿病人口は, WHO の報告<sup>2)</sup>によると, 1995 年には 630 万人であったが 2025 年には 850 万人になると予測されている。一方, 厚生労働省の調査では 1997 年には糖尿病 690 万人, 予備群 680 万人であったのが, 5 年後の 2002 年の調査では糖尿病 740 万人と 50 万人増加し, 予備軍は 880 万人と 200 万人増加している。この 10 万人/年のスピードで増加すれば 2025 年には糖尿病人口は 970 万人となり, WHO の予測を遙かに上回り, まさに国民病といってよい状況になっている。

表 1 妊娠糖尿病, 糖尿病合併妊娠の合併症

|                  |
|------------------|
| I. 母体            |
| ・網膜症             |
| ・腎症              |
| ・冠動脈疾患           |
| ・神経障害            |
| ・低血糖             |
| ・妊娠中毒症           |
| ・早期産             |
| ・羊水過多症           |
| ・糖尿病性ケトアシドーシス    |
| II. 胎芽, 胎児       |
| ・流産              |
| ・奇形              |
| ・巨大児             |
| ・肥厚性心筋症          |
| III. 新生児         |
| ・呼吸窮迫症候群         |
| ・低血糖             |
| ・高 K 血症, 高 Mg 血症 |
| ・多血症             |
| ・高ビリルビン血症        |

## I. 妊娠糖尿病, 糖尿病合併妊娠と周産期合併症

妊娠糖尿病あるいは糖尿病合併妊娠では表 1 に示したような各種周産期合併症が発生する。今回は, このうちの代表的合併症について記載する。

## 1. 胎児奇形

糖尿病による胎児奇形は, 脊椎, 神経, 心臓,

泌尿器、消化管など全身臓器に発生する。このうち、尾部形成不全症候群、内臓逆位、重複尿管などはコントロールの数10～数100倍の頻度で発生する<sup>3)</sup>(表2)。

奇形発生は血糖管理と密接に関係し、HbA<sub>1c</sub>が高値であればその頻度は高くなる<sup>4)</sup>。治療開始時期と奇形発生率に関する主な論文の集計をみると、コントロール群の奇形発生率1.7%に対し、妊娠後管理群では9.0%と高頻度であり、妊娠前からの管理群では2.1%とコントロールよりやや高いレベルまで減少できている<sup>5)</sup>。米国多施設共同研究<sup>6)</sup>でも、受精後21日以内に治療を開始した群では奇形率は4.9%と、それ以後に治療を開始した群の9.6%の約半分に減少したが、コントロールの2.1%までは減少しなかったと報告されている。しかし、この受精後21日以内の治療開始は、実際の臨床上ではほとんど不可能であり、奇形を回避するには計画妊娠が非常に重要である。

また、奇形発生の年代別推移をみると、pregestational diabetes mellitusでは治療法の進歩もあり、奇形発生率は年々減少しコントロールレベル近くになっているが、GDMのうち見逃されていた糖尿病群からの奇形発生率は減少しておらず<sup>4)</sup>、いかにして妊娠前に血糖スクリーニングを行うシステムを確立するかが、もう一つの大きな課題となっている。この背景には、わが国では若い世代にも糖尿病が増加しているが、その95%が病識の少ない2型糖尿病であり妊娠前に検査が行われていないという問題がある。

## 2. 巨大児

2001年のわが国の巨大児(4,000g以上)の出生頻度は男児1.3%、女児0.7%と報告されている。巨大児では体重増加に伴い応形機能が失われ、その結果難産になり、肩甲難産、腕神経麻痺、骨折、新生児仮死、周産期死亡率の上昇、産道裂傷、出血量増加などの合併症が発生する。

肩甲難産は経膈分娩例の0.2～2.1%に発生し、3,500g以上の児では3.6%の頻度で発生する<sup>7)</sup>。糖尿病妊婦では3.2%と、コントロールの6.4倍の頻度で発生し、巨大児では特に頻度が上昇する<sup>8)</sup>。肩甲難産では、新生児仮死、児死亡、骨折、腕神経麻痺などが起こる。腕神経麻痺の多くは1年以内に治癒するが5～20%のものは永続的に続き、医療訴訟の原因にもなり注意が必要である<sup>9)</sup>。

肩甲難産は予知できないが、リスクファクターとしては分娩前では巨大児、糖尿病、母体肥満、母体体重過剰増加、過期妊娠、母体高年齢、肩甲難産既往、巨大児分娩既往、扁平骨盤、狭骨盤、変形骨盤、分娩第2期遷延、陣痛促進剤使用、吸引分娩、中在鉗子などがある<sup>9)</sup>。このうち、事前に知っておきたいことに巨大児の有無がある。今回、3,800g以上の正期産児178例(巨大児77名を含む)を対象に検討した。そのうち最終超音波計測から1週間以内に出生した118児につき、超音波による推定体重と出生時体重の関係(図1)をみると、実に90%の児は過小評価されていた。他家の報告でも、巨大児の診断は困難であるという多くの論文<sup>10)～12)</sup>、その70%は過小評価されるという論文<sup>13)</sup>、さらに巨大児推定は触診と子宮底長測定

表2 糖尿病による胎児奇形の発生頻度

|            | 出現率 |         | 出現率 |
|------------|-----|---------|-----|
| 尾部形成不全症候群  | 252 | 肛門・直腸閉鎖 | 3   |
| 二分脊椎・水頭症など | 2   | 腎       | 5   |
| 無脳症        | 3   | 腎無形成    | 6   |
| 心奇形        | 4   | 囊胞腎     | 4   |
| 大血管転位症     |     | 重複尿管    | 23  |
| 心房中隔欠損症    |     | 内臓逆位    | 84  |
| 心室中隔欠損症    |     |         |     |

出現率=糖尿病母体からの出現率/対照母体からの出現率(Kuseraの式)

文献3. より引用, 改変

の方がすぐれるといった報告<sup>10)11)</sup>がみられる。

わが国では頻回に超音波検査が実施されているため、巨大児推定の感度、特異度の高い報告<sup>9)</sup>を表3に示したが、胸部径あるいは腹部径と頭部大横径の差、あるいは腹囲の計測が重要である。糖尿病合併妊娠では児は頭囲の発育に比し、腹囲の発育が大きいという asymmetrical な発育を示すため頭囲と腹囲を同じチャートにプロットしていくことも巨大児、肩甲難産の可能性を知るうえで有用である。

糖尿病と巨大児の関係は有名であるが、逆に巨大児、HFD 発生に糖代謝異常がどの程度関与しているか検討した。今回の 178 児の検討では、妊娠初期 GDM スクリーニング陽性は 19.7% で、75gOGTT で GDM はなく、1 ポイント異常が 1 名

みられたのみであった。中期スクリーニング陽性は 16.3% で、同様に 1 ポイント異常が 1 名みられたのみであった。また、分娩後に 4,000g 以上の巨大児出産例のうち 43 名の褥婦に 75gOGTT が施行されていたが、糖尿病 1 名、境界型 1 名であり、残り 41 名は正常であった。このことから巨大児、HFD 発生からみると糖代謝異常の関与は少ないことがわかる。

巨大児、HFD に関連する因子として両親、特に母体の肥満、経産婦、妊娠期間の延長、母体高齢(35 歳以上)、男児、HFD 出産既往などがあるが、今回は特に母体の肥満、体重増加についての結果を示す(表 4)。日本産科婦人科学会ではやせの至適体重増加は 10~12kg、標準では 7~10kg、肥満では 5~7kg としているが、HFD、巨大児出産妊婦では、それぞれ 50%、86%、84% の妊婦が過剰体重増加であり、これが HFD、巨大児発生に密接に関与していることがわかる。

この巨大児が疑われた場合の分娩法については、肩甲難産を回避するための予防的帝切、分娩誘発は推奨されていない。米国産科婦人科学会では推定体重 5,000g、糖尿病例では 4,500g 以上の場合に予防的帝切が薦められている<sup>9)</sup>。わが国では 4,500g 以上、あるいは 4,000g 以上の骨盤位の場合に予防的帝切が薦められている<sup>14)</sup>が、まだ十分なデータ集積がないためさらに検討が必要と考える。

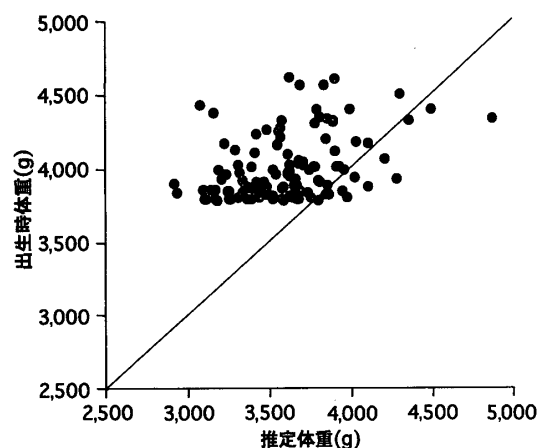


図1 推定体重と出生時体重

表3 巨大児推定の超音波指標

| 報告者             | 測定項目                        | Sensitivity (%) | Specificity (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|---------|---------|
| Hodlock et al.  | FL/AC × 100 > 20.5          | 63              | 86              | 68      | 83      |
| Jajaveri et al. | AC ≥ 35cm                   | 89              | 93              | 93      | 88      |
| Elliot et al.   | CD-BPD ≥ 1.4cm              | 87              | 72              | 61      | 92      |
| Bochner et al.  | AC > 90th%<br>(30-33 wk GA) | 88              | 83              | 56      | 96      |
| Landon et al.   | AC ≥ 1.2cm/week             | 84              | 85              | 79      | 89      |
| Mintz et al.    | SW > 12mm                   | 83              | 90              |         |         |
|                 | SW ≥ 12mm or AC > 90th%     | 96              | 89              |         |         |
| Cohen et al.    | AD-BPD ≥ 2.6cm              | 100             | 46              | 30      | 100     |

PPD: positive predictive value, NPV: negative predictive value,

CD: 胸部径, BPD: 大横径, AC: 腹囲, FL: 大腿骨長, SW: 肩の軟部組織厚, AD: 腹部径

表 4 HFD 出産妊婦の体重増加

| 体重増加        | 全体          | < 18      | 非妊時 BMI     |            |
|-------------|-------------|-----------|-------------|------------|
|             |             |           | 18.1 ~ 23.9 | ≥ 24.0     |
| n           | 178         | 4         | 120         | 54         |
| ~ 4.9       | 5 ( 2.8%)   | 0 ( 0.0%) | 0 ( 0.0%)   | 5 ( 9.3%)  |
| 5.0 ~ 6.9   | 4 ( 2.2%)   | 0 ( 0.0%) | 0 ( 0.0%)   | 4 ( 7.4%)  |
| 7.0 ~ 9.9   | 30 (16.9%)  | 0 ( 0.0%) | 17 (14.2%)  | 13 (24.1%) |
| 10.0 ~ 11.9 | 35 (19.7%)  | 2 (50.0%) | 22 (18.3%)  | 11 (20.4%) |
| 12.0 ~      | 104 (58.4%) | 2 (50.0%) | 81 (67.5%)  | 21 (38.9%) |

### 3. 妊娠中毒症

糖尿病において妊娠中毒症発症率が高いことが知られており、その頻度は糖尿病で10~27%、妊娠糖尿病で4~20%である<sup>16)</sup>。糖尿病合併妊婦のうち妊娠中毒症を発症しやすい人は、肥満、グルコース負荷テストで血糖値の高い人、75gOGTT時のインスリン値の高い人などが要注意である。また、拡張期血圧の高い人、妊娠前から糖尿病性腎症などで高血圧、蛋白尿のある人も要注意である。

多くの妊娠中毒症を発症した糖尿病妊婦ではメタボリックシンドロームと似た状況になっており、これらの患者に対しては妊娠後も厳重な指導が必要と考える。

### 4. 糖尿病性ケトアシドーシス diabetic ketoacidosis (DKA)

DKAはインスリン作用の絶対的、相対的不足により生じる高度の代謝失調状態で1型だけでなく2型糖尿病でも発症し、まれにGDMでも発症する。妊娠中は母体の脂肪蓄積が増加する、脂肪分解が亢進しケトン体が生成しやすい、インスリン抵抗性が高まってインスリン不足になるといった理由によりDKAが発症しやすい状況にある。そして特に重要なのは、DKAは最も重篤な産科合併症のひとつであり、早期診断および早期に適切な治療が施されないと、現在でも母体死亡率約10%、胎児死亡率20~50%に及ぶことである<sup>16)</sup>。

DKAの頻度は最近の糖尿病合併妊娠2,025例の集計では1.2%の発生率<sup>17)</sup>である。また、DKAの誘因としては、 $\beta$ -刺激剤、妊娠悪阻、不十分な内科管理、患者の不十分な協力、見逃されていた

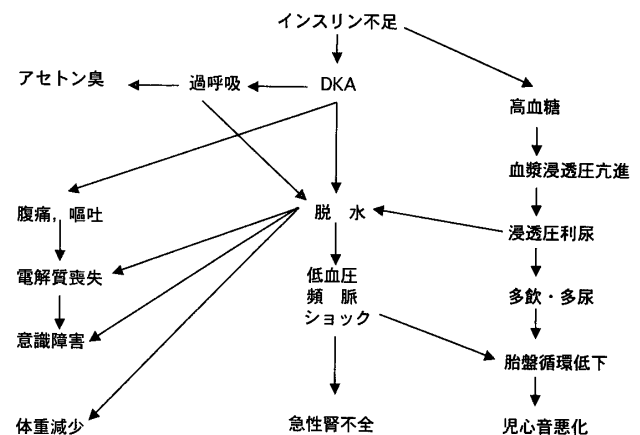


図2 糖尿病性ケトアシドーシスの病態と症状

糖尿病、感染、インスリンポンプ不良などがある<sup>18)</sup>。また、妊娠時には妊娠そのものもリスクファクターになる。

図2にDKAの病態と症状を示したが、患者が多飲、多尿、体重減少、過呼吸などのDKA特有の症状を訴えた場合は早期診断しやすいが、イレウス様の腹痛、嘔吐、児心音低下、ショックなどの症状を訴えてた場合はDKAが頭の片隅にないと診断、治療が遅れる。

このDKAを発症しやすい状況として劇症1型糖尿病がある。本症は数日間でケトアシドーシスを伴って発症し、HbA<sub>1c</sub>が正常あるいは軽度上昇、膵外分泌酵素の上昇を伴い、早期よりインスリン分泌能も著しく低下している、膵島関連自己抗体が陰性で膵島炎を伴わないといった特徴をもっている。特に産婦人科にとって重要なのは、妊娠に伴って発症した劇症1型糖尿病は、劇症1型糖尿病と思われる女性の22%、妊娠可能女性例の32%

にみられるということである<sup>19)</sup>。

## 5. 子宮内環境と成人病

Baker and Osmond<sup>20)</sup>は低出生体重児に将来、高血圧、冠動脈疾患、糖尿病が多いことを報告した。また、Pettitt et al.<sup>21)</sup>はPima Indianでは、糖尿病母体より出生した児は、出産後に糖尿病を発症した母体より出生した児に比し、2型糖尿病を発症しやすいことを報告しており、これらは子宮内環境が成人期の疾患に影響することを示唆している。

糖尿病はその管理状況により、巨大児も低出生体重児も生まれてくる疾患である。以前より巨大児では各種小児癌や乳癌、卵巣癌、前立腺癌などが多いことが知られ、最近、子宮内胎児発育不全では高血圧、糖尿病、高コレステロール血症などが多いと報告され、胎児管理、分娩を取り扱う産婦人科医にとって大きな問題提起である。事実、低出生体重児ほど3歳時の血圧が高いことが報告<sup>22)</sup>され、成人の職場検診データでも、糖尿病合併患者には低出生体重児の割合が高く、高血圧でも同様の傾向が認められている<sup>23)</sup>。

## おわりに

以上、妊娠糖尿病、糖尿病合併妊娠の主な合併症について述べたが、今や国民病となっている糖尿病を減少させるために産婦人科医が果たすべき役割は、妊婦に対する十分な教育啓発である。これにより妊婦自身のGDMから糖尿病への発症を阻止でき、また、家庭においては主婦であり母親である妊婦を指導し生活習慣を変えることにより家族の糖尿病発症をも予防することができ、産婦人科医にしかできない重要な役割と考える。

## 文 献

1. 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; 42: 385—401
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995—2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414—1431
3. Mills JL, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week. Implications for treatment. Diabetes 1979; 28: 292—293
4. 和栗雅子. 妊娠糖尿病と先天奇形. 「妊娠と糖尿

病」診療スタンダード 京都: 金芳堂, 2002; 253—260

5. Eriksson UJ, Wentzel P, Hod H. Clinical and experimental advances in the understanding of diabetic embryopathy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, Leiva A, Langer O, eds. Textbook of Diabetes and Pregnancy. London: Martin Dunitz 2003; 262—275
6. Mills JL, Knopp RH, Simpson JL, Jovanovic-Peterson L, Metzger BE, Holmes LB, Aarons JH, Brown Z, Reed GF, Bieber FR. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. N Engl J Med 1988; 318: 671—676
7. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 476—480
8. Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 831—837
9. 平松祐司. 肩甲難産. 「妊娠と糖尿病」診療スタンダード 京都: 金芳堂, 2002; 261—268
10. Johnstone FD, Prescott RJ, Steel JM, Mao JH, Chambers S, Muir N. Clinical and ultrasound prediction of macrosomia in diabetic pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1996; 103: 747—754
11. Dildy GA, Clark SL. Shoulder dystocia: risk identification. Clin Obstet Gynecol. 2000; 43: 265—282
12. Chauhan SP, Lutton PM, Bailey KJ, Guerrieri JP, Morrison JC. Intrapartum clinical, sonographic, and parous patients' estimates of newborn birth weight. Obstet Gynecol 1992; 79: 956—958
13. Lipscomb KR, Gregory K, Shaw K. The outcome of macrosomic infants weighing at least 4500 grams: Los Angeles County + University of Southern California experience. Obstet Gynecol 199; 85: 558—564
14. 日本母性保護産婦人科医会. 巨大児と肩甲難産, 研修ノート No. 55, 1996; 1—37
15. 平松祐司. 妊娠合併症. 「妊娠と糖尿病」診療スタンダード 京都: 金芳堂, 2002; 133—142
16. 平松祐司. 妊娠糖尿病性ケトアシドーシスと母体搬送. 産婦人科の実践 2003; 52: 1595—1601
17. Schneider MB, Umpierrez GE, Ramsey RD, Mabie WC, Bennett KA. Pregnancy complicated by diabetic ketoacidosis: maternal and fetal outcomes. Diabetes Care 2003; 26: 958—959
18. Rodgers BD, Rodgers DE. Clinical variables asso-

- ciated with diabetic ketoacidosis during pregnancy. *J Reprod Med* 1991 ; 36 : 797—800.
19. 清水一紀, 牧野英一. 妊娠と劇症 1 型糖尿病. 糖尿病と妊娠 2002 ; 2 : 8—14
20. *Barker DJ, Osmond C*. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986 ; 1 (8489): 1077—1081
21. *Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC*. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988 ; 37 : 622—628
22. *Hashimoto N, Kawasaki T, Kikuchi T, Takahashi H, Uchiyama M*. The relationship between the intrauterine environment and blood pressure in 3-year-old Japanese children. *Acta Paediatr* 1996 ; 85 : 132—138
23. 穴澤園子, 空保敦子, 加藤清恵, 村田千里, 本橋佳子, 目黒 周, 細川和広, 渥美義仁, 松岡健平, 永野 允, 高橋英気. 出生時体重と成人の糖尿病. 糖尿病と妊娠 2002 ; 2 : 42—46
-