

クリニカルカンファレンス1 母体合併症

3) 糖代謝異常合併妊娠

三重大学医学部附属病院
周産母子センター
杉山 隆

座長：神戸大学
山田 秀人

川崎医科大学
下屋浩一郎

はじめに

糖尿病罹患者数は世界的に増加しているが、そのなかでも患者数の多い2型糖尿病は遺伝的素因が基本にあり、後天的な要因である運動不足、高脂肪食による肥満やストレス、加齢などが加わることにより、インスリン作用障害が生じ、糖尿病を発症するものと考えられる。わが国における晩産化は明白な現象であり、今後妊娠中に遭遇する糖代謝異常女性はますます増加するものと考えられる。また今後妊娠糖尿病の診断基準が変更される予定であり、これに伴い妊娠糖尿病の頻度が約4倍に増加することが予想され、さらに糖代謝異常妊娠が増加することが必至である。

1. わが国の糖尿病の背景

わが国の糖尿病の増加に関する背景で重要な点は、エネルギー摂取量は30年前よりむしろわずかに減少しているにもかかわらず、脂質摂取量の増加が顕著であること、運動不足が著明であることがあげられる。一方、妊娠に関する重要な現象は晩産化である。最近では出産のピークが30～34歳に移動し、35歳以上の出産数が40年前に比し、6倍以上に増加している点¹⁾があげられる。妊娠可能女性の年齢は10歳代から40歳ごろまでの25年余りと考えられるが、25歳以上の女性におけるageingが糖尿病を生じやすくするという事実に留意すべきである。図1に米国の報告を示すが、25歳未満の場合、妊娠糖尿病の発症頻度は横ばいであるにもかかわらず、25歳から35歳未満の女性では25歳未満の女性に比し約5倍、35歳以上の場合約8倍と上昇することがわかる。したがって妊娠可能年齢女性の中でも5～10歳の年齢差が耐糖能低下の頻度上昇に寄与するものと考えられる。

2. 妊娠糖尿病の病態生理

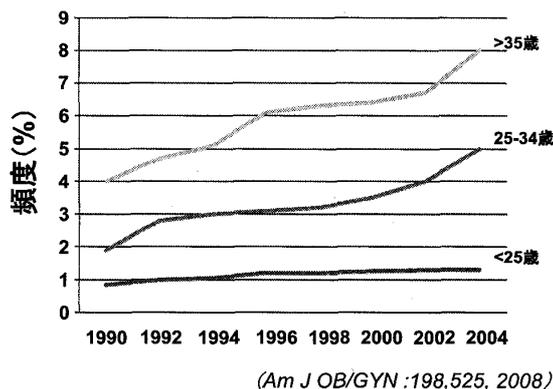
正常妊娠時には特に妊娠後半期に生じるインスリン抵抗性増大とインスリン分泌亢進との均衡がほぼとれており、その結果血漿グルコース濃度はほぼ正常範囲に維持されている。

Pregnant Women Complicated with Carbohydrate Intolerance

Takashi SUGIYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University Graduate School of Medicine, Mie

Key words : Pregnancy · Gestational diabetes mellitus · GDM · Diabetic pregnancy



(図1) 年齢別の妊娠糖尿病の推移²⁾

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus; GDM)の病態としては、この均衡が失われた結果生じる相対的なインスリン欠乏状態と考えられる。事実、ヒトにおいてインスリンランプ法を用いた解析において妊娠末期のインスリン抵抗性の存在が示されている³⁾。この妊娠後半期におけるインスリン抵抗性は、耐糖能正常女性では妊娠後半期の児の発育にとって合目的的である。

一方GDMの病態として、インスリン分泌が低いことが重要である⁴⁾。したがって同様に太っている女性がいてもインスリン分泌が

よければGDMを発症しないし、インスリン分泌が低ければGDMを発症することになる。当然やせ女性でもインスリン分泌が低ければGDM発症のハイリスク因子となる。

3. 妊娠糖尿病の疫学：新しい診断基準値設定への過程

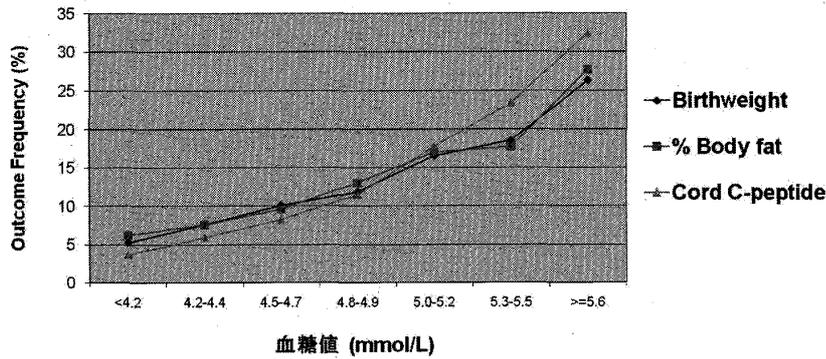
わが国では1995年に日本産科婦人科学会周産期委員会⁵⁾が国際会議に準拠した定義を公表したが、1997～1999年にかけて米国糖尿病学会⁶⁾、WHO⁷⁾、日本糖尿病学会⁸⁾が相次いで糖尿病の分類と診断基準を改定し、それに伴ってGDMについて見直しが行われてきた。

1) 妊娠糖尿病の診断基準設定の根拠

妊娠糖尿病の診断基準設定の根拠については、当初O'Sullivanによって、妊娠糖尿病の臨床的意義の一つである将来の糖尿病発症頻度の上昇を根拠としてカットオフ値が定められた⁹⁾。妊娠糖尿病のもう一つの臨床的意義である周産期合併症頻度の上昇によってカットオフ値を決めるべきであるという考え方も以前からあった。周産期合併症の防止のために治療的介入を行うべき集団を選別することが妊娠糖尿病診断の意義であるならば、周産期合併症の頻度によって診断基準が決められるべきである。しかし周産期合併症の頻度は、母体の耐糖能の低下に伴って直線的に増加することが知られている¹⁰⁾。将来の糖尿病の発症はある基準値を超えると急激に上昇する傾向があり、カットオフ値を決めやすいが、周産期合併症についてはそのようなキックポイントが認められないのでカットオフ値を決めにくいという問題点がある。

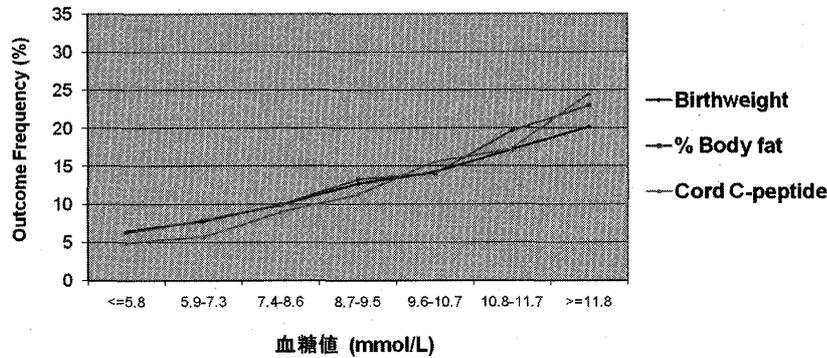
このような背景下、2008年にほぼ10年越しでhyperglycemia and adverse pregnancy outcome(HAPO)studyの結果が報告された¹¹⁾。これにより血糖値と周産期事象としてlarge for gestational age(LGA)、児の脂肪量(体脂肪量)、臍帯血Cペプチドの3因子が強く関与することが明らかとなった。ただし図2-1～図2-3に示すように、75g経口糖負荷試験(OGTT)の負荷前値、1時間値、2時間値ともに血糖値の上昇と上記3因子の発症頻度は連続的な増加を示し、閾値が存在しないことが再確認された。GDMの診断基準は世界的に統一されたものはないが、HAPO studyの目的としてGDMのユニバーサルな診断基準を決定することも念頭に置かれていた。しかし上記結果より簡単に閾値を決定できないことより、International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group(IADPSG)はHAPO studyの結果を臨床応用するために、妊娠と糖尿病の有識者で構成されるコンセンサス会議を何回も開催し、診断基準設定を試みた。その結果、児の出生体重、脂肪量、臍帯血Cペプチド値が90パーセントイルを超えるリスクが平均血糖

75g糖負荷試験（負荷前値）



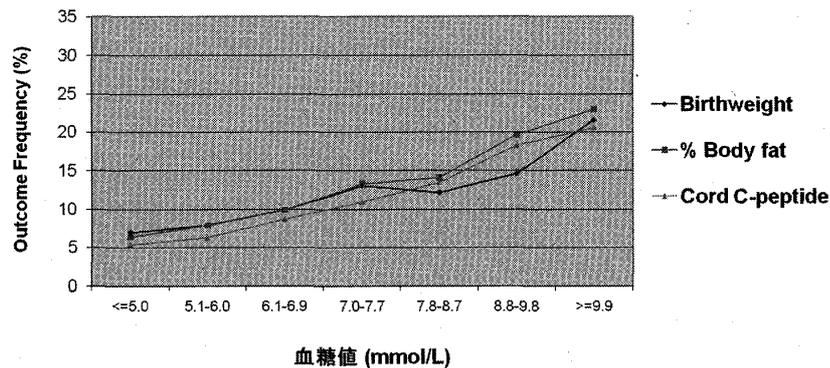
(図 2-1) HAPO の結果

75g糖負荷試験（1時間値）



(図 2-2) HAPO の結果

75g糖負荷試験（2時間値）



(図 2-3) HAPO の結果

値のリスクをもとにオッズ比1.75となる血糖値をそれぞれ求め、3つの平均値をカットオフ値とした。その値が92-180-153mg/dLである¹²⁾。すなわちGDMの新しい診断基準は、「75gOGTTの負荷前値、1時間値、2時間値がそれぞれ92mg/dL、180mg/dL、153mg/dLのうち1点以上を満たした場合」であるが、なぜ2点でなく1点なのか解説を加え

Outcome	3点ともに正常	1点のみ異常
LGA	8.3	16.2
High Cord C-peptide	6.7	17.5
High body fat	8.5	16.6
Preeclampsia	4.5	9.1
早産(< 37 weeks)	6.4	9.4
帝王切開	16.8	24.4
肩甲難産/分娩時損傷	1.3	1.8
新生児低血糖	1.9	2.7
黄疸	8.0	10.0
NICU管理	7.8	9.0

(図3) 正常型と1点以上異常における周産期合併症の頻度(%)

る。その理由を図3(IADPSG コンセンサス会議)に示す。1点以上の場合でも3点ともに満たさない対照群に比し、高率に妊娠予後が悪いことが明らかである。一方、1点異常がGDMと診断されることより、GDMの増加が予想される。事実、HAPO studyの対象では17.8%がGDMとなり、以前我々が行った多施設共同研究であるJapan Assessment of Gestational Diabetes Study(JAGS)trialのデータを用いるとGDMは4倍程増加することになり¹³⁾、今後スクリーニング法と管理に関する再検討を要する。

また妊娠糖尿病の定義はこれまで「妊娠中に初めて発見または発症した耐糖能低下」であったが、新しい定義として「妊娠中にはじめて発見または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常である。あきらかな糖尿病(overt diabetes)は含めない」となる。したがって、糖代謝異常妊娠は糖尿病合併妊娠と妊娠中に初めてみつかった糖代謝異常(hyperglycemic disorders in pregnancy)の2つに分類されるが、後者はさらにGDMと“あきらかな糖尿病(overt diabetes)”の2つに分類されることになる。

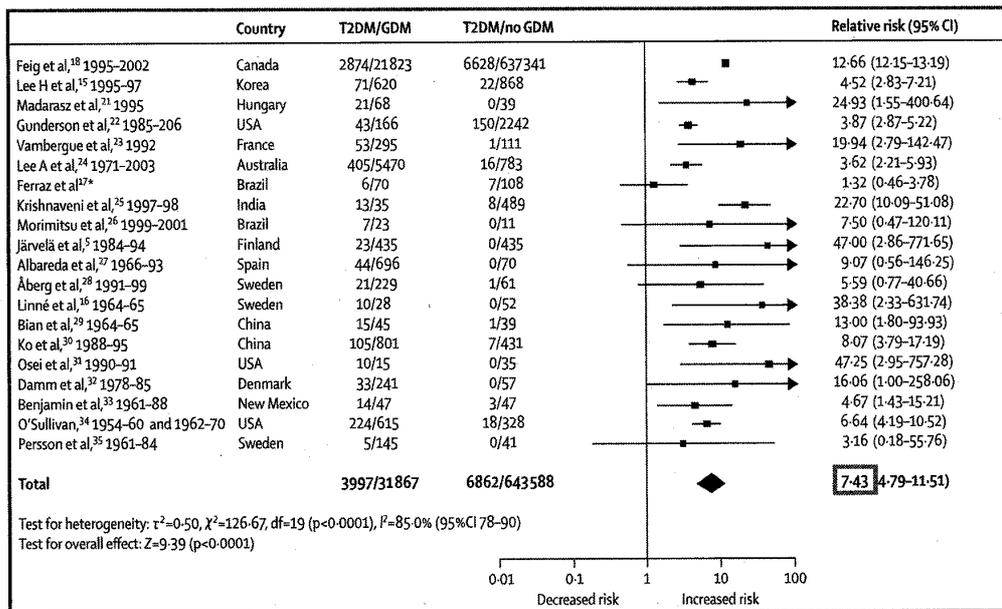
妊娠中に初めて見つかった糖代謝異常の診断法¹²⁾については、初診時に空腹時血糖、随時血糖あるいはHbA1c値を測定し、もし非妊娠時の糖尿病の判定基準を満たす場合(空腹時血糖:126mg/dL以上、随時血糖:200mg/dLを超える場合あるいはHbA1c値:6.1%以上)、“あきらかな糖尿病”とし、空腹時血糖が92以上126mg/dL未満の場合、GDMと診断する。妊娠中期においては、75g糖負荷試験において92-180-153のうち1点以上満たした場合にGDMと診断する。もし非妊娠時の糖尿病の判定基準を満たす場合(空腹時血糖:126mg/dL以上、随時血糖:200mg/dLを超える場合あるいはHbA1c値:6.1%以上)、“あきらかな糖尿病”と診断する。

4. 糖代謝異常妊娠の合併症

1) 周産期合併症

①巨大児・LGA:糖代謝異常妊娠では、児の発育が大きくなることもよく知られているが、児の発育は、母体の高血糖が胎盤を介し児に流れ、児において高血糖および高インスリン血症が生じることが推測されていたが、上述のHAPO studyの結果は血糖値の上昇とともに児の発育、脂肪量、臍帯血Cペプチドと相関することを示し、Pedersen et al¹⁴⁾による高血糖—高インスリン血症説が証明されたことになる。

②先天奇形:先天奇形は新生児死亡において早産に次いで第2位の原因であり、重要な合併症である。妊娠初期の血糖コントロールが先天奇形発症率と関連することは明らかであり、糖尿病合併妊娠では妊娠前からの血糖管理が重要である。



(図4) GDM と将来の2型糖尿病発症の関連

③妊娠高血圧症候群(PIH)：PIHは糖代謝異常妊娠における母体の重要な合併症であるが、HAPO studyのサブ解析によると、妊娠高血圧腎症(preeclampsia)の発症は血糖値との相関は弱く、むしろ妊娠前のBMIと臍帯血Cペプチドと強い相関を呈したことから、肥満、インスリン抵抗性がpreeclampsiaの原因として重要であることが示された¹⁵⁾。したがって、肥満を合併したGDMはpreeclampsiaのハイリスク群と認識して管理する必要がある。

2) 母体の将来の2型糖尿病発症

過去の報告において、GDMが将来の2型糖尿病発症のハイリスク群であることが示されている。GDMの病態が2型糖尿病と同じであることから理解しやすい。最近報告されたメタ解析においても図4に示すように、GDM群は対照群に比し2型糖尿病の頻度が約7.5倍に増加することが報告されている¹⁶⁾。

3) 児の将来の2型糖尿病発症

残念ながらわが国におけるエビデンスはないが、欧米、アジアにおいて多くの報告がなされている。これらの報告では若年期にすでに肥満や耐糖能が低下することが示されている^{17)~19)}。したがって少なくとも妊娠中の血糖コントロールは次世代を見据えた管理の観点からも重要と言える。

5. 糖代謝異常妊娠の管理

最近、GDMに対する管理の有効性を示す2つのrandomized control trial(RCT)が報告された。オーストラリアにおけるGDMの管理に関するRCT²⁰⁾では、治療介入群(食事療法・血糖自己測定・インスリン療法)において治療非介入群(通常の健診群)より母体合併症や新生児合併症が低くなることを示している。また米国における軽度のGDMに対するRCTにおいても治療介入群は非介入群よりも有意に母体や児の予後が良好であり²¹⁾、GDMに対する血糖コントロールが重要であることが示された。

今後GDMの診断基準が変更されるとGDMの罹患者数が増加するが、75g糖負荷試

験で1点以上陽性の場合、栄養指導・食事療法が主となるものとする。ただし、肥満女性の場合は、PIHのハイリスク因子であり、十分に注意して管理する必要がある。したがって1点以上でも肥満を認める場合、2点以上陽性のGDM症例は基幹センターでの管理が望ましい。

なお、分娩の時期や分娩時の管理については、昨年の本カンファレンスにおいて詳しく解説されているので参照頂きたい²²⁾。

《参考文献》

1. 母子保健の主なる統計. 財団法人母子衛生研究会(編), 母子保健事業団, 2007
2. Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States : temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 198 : 525—525, e1—5
3. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993 ; 264 : E60—67
4. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 485—491
5. 妊婦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). *日産婦誌* 1995 ; 47 : 609—610
6. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1183—1197
7. Albert KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its Complications, part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus, Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998 ; 15 : 539—553
8. 糖尿病診断基準委員会. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 日本糖尿病学会, 1999
9. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991 ; 29 (Suppl 2) : 131—135
10. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JFF. Toward universal criteria for gestational diabetes : the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *J Obstet* 1995 ; 172 : 607—614
11. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA, Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome(HAPO)Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1991—2002
12. INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 676—682

13. 増本由美, 他. 新しい妊娠糖尿病診断基準採用による妊娠糖尿病の頻度と周産期予後への影響. 糖尿病と妊娠 in press.
14. Pedersen J. Diabetes and pregnancy : blood sugar of newborn infants. (Copenhagen : Danish Science Press, 230, 1952)
15. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome(HAPO)Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study : preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 202 : 255—257
16. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009 ; 373 : 1773
17. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Damm P. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational Diabetes mellitus or type 1 diabetes : the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 340—346
18. Krishnaveni GV, Hill JC, Leary SD, Veena SR, Saperia J, Saroja A, Karat SC, Fall CHD. Anthropometry, glucose tolerance, and insulin concentrations in Indian children : relationships to maternal glucose and insulin concentrations during pregnancy. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2919—2925
19. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting : the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2287—2292
20. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2477—2486
21. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1339—1348
22. 安日一郎. 耐糖能異常妊婦の分娩時期と分娩管理. *日産婦誌* 2009 ; 61 : 391—396