

【特集】妊娠糖尿病

妊娠糖尿病と周産期合併症対策

杉山 隆

東北大学病院周産母子センター

キーワード：妊娠糖尿病，周産期合併症，管理

はじめに

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus ; GDM) の臨床的問題点として，周産期合併症の増加，母体の将来の 2 型糖尿病発症の増加，次世代の生活習慣病発症の増加といった短期・中期・長期的な合併症があげられる。すなわち GDM は，母児共に妊娠時のみならず長期的な合併症の発症とも関連する点よりその管理は重要であるといえる。本稿では，これら合併症のうち周産期合併症対策に焦点を当てる。また 2010 年に GDM の診断基準が変更され，GDM の頻度は約 4 倍に増加したが，その多くが診断基準の 1 点のみ異常を示す群である。そこで本稿では，GDM の中でも 1 点のみ異常に対する管理を意識して概説したい。

1. 妊娠糖尿病の周産期合併症について

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study¹⁾は，世界 9 カ国，15 施設，約 2 万 5 千人の正常耐糖能および軽度耐糖能低下妊婦を対象とし，75g 経口糖負荷試験 (75g OGTT) の血糖値と種々の妊娠合併症との関連を観察した研究である。GDM の新診断基準のエンドポイントは，周産期因子 (HFD, 初回帝王切開，新生児低

血糖，児の高インスリン血症) とし，HAPO study の結果を用いて求めたものである。まず新診断基準の GDM の 1 点のみ異常群が，どの程度の妊娠合併症を有するのかを紹介したい。表 1 に示すように，1 点のみ異常 GDM 群は，正常耐糖能群に比し母体合併症である妊娠高血圧症候群や帝王切開率，新生児合併症である低血糖や NICU 管理率など，有意に高いことが明らかとなった²⁾。

また，わが国では，1 点のみ異常 GDM 群において HFD や妊娠高血圧の頻度が高いことが報告されている³⁾。

2. 妊娠糖尿病に対する介入効果

GDM の診断基準は，2010 年に変更された⁴⁾⁵⁾。その結果，GDM の頻度は約 3~4 倍に増加した。一方増加した GDM の多くが診断基準の 1 点のみ異常群であることが知られている。GDM に対する治療介入に関する大規模な RCT はこれまで豪州と米国から 2 つの報告がなされている。これら 2 つの RCT からのメッセージは，妊娠中に GDM のスクリーニングを行い，スクリーニング陽性者には診断検査である 75g OGTT を施行し，GDM と診断されたら，積極的に治療介入すべきとするものである。ただしこれらの RCT において用い

表1 1点のみ異常GDM群と正常耐糖能妊娠の妊娠予後の比較(文献☆を一部改変)

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*
妊娠高血圧腎症	4.5	9.1*
早産	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*

単位は%, *p<0.05 vs. 正常群

表2 1点のみ異常GDM群と正常耐糖能妊娠の妊娠予後の比較(文献2の一部改変)

Outcome	正常(5,400)	1点異常(217)
妊娠高血圧腎症	1.83%	1.38%
妊娠高血圧	1.86%	4.61%*
巨大児	0.63%	0.92%
LGA	6.22%	11.52%*
SGA	9.04%	8.76%

単位は%, *p<0.05 vs. 正常群

られたGDMの診断基準は新診断基準に基づいたものではない。そこで、これら2つのRCTの対象者の相違による解釈および国内の多施設共同研究のデータを紹介したい。

(1) 豪州のトライアル(ACHOIS trial)

本RCT⁶⁾は豪州を中心として行われた。本トライアルでは図1に示すように、GDMのスクリーニング検査を経てGDMと診断された1,000人の女性をランダムに治療介入群と非介入群に分けて検討したものである。本RCTにおける治療介入法は、妊娠前の体格に基づいた栄養指導および血糖自己測定を行い、目標血糖値(空腹時血糖値が100mg/dL未満、食後2時間値が126mg/dL未満)を達成できなければインスリン療法を導入するというものである。その結果、介入群において

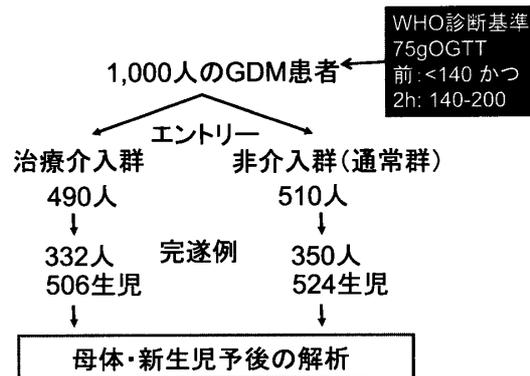


図1 豪州のRCT(文献6を改変)

表3 豪州のRCTの結果(文献6を改変)

	介入群	非介入群
LGA (%)	13.4	21.9
巨大児 (%)	9.7	21.0
肩甲難産 (%)	1.4	3.1
PIH (%)	11.8	18.2

死産や肩甲難産、骨折神経損傷のうちいずれかひとつの発生率は、有意に低かった。また治療介入群において表3に示す母児の合併症が有意に低下することが示された。NICU入院率も介入群で低かったが、新生児低血糖や黄疸の発症に差を認めなかった。

(2) 米国のRCT

米国においてもRCT⁷⁾が報告された。本トライアルは、ACHOIS trialとほぼ同規模であり(図2参照)、本試験の治療介入法は先述の豪州の内容とほぼ同様である。すなわち、食事療法および血糖自己測定、インスリン療法である。食事療法については、米国糖尿病学会の推奨⁸⁾に基づく指導を行っている。GDMの食事療法は適切な体重増加を示す摂取カロリーとし、肥満の場合は必要エネルギー量の30%を制限する内容である。またインスリン療法導入の血糖値は食前が95mg/dL以上、食後2時間値が120mg/dL以上である。その結果、表4に示すような母児の合併症の頻度は、

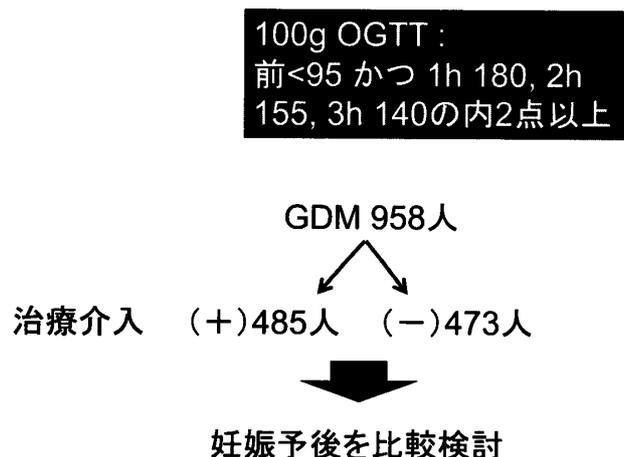


図2 米国のRCT(文献7を改変)

治療介入群において有意に低下することが明らかとなった。一方、死産や新生児低血糖・黄疸、RDS、NICU入院率に差は認められなかった。

このように、2つの大規模なRCTよりGDMに対する治療介入は有用であることが示された。

(3) 2つのRCTの対象の相違とGDMに対する治療の解釈

2つのRCTの規模は同等であることは上記のとおりであるが、大きな違いは図1と図2に示すようにGDMの診断基準が異なることである。2つのトライアルの75g OGTTのプロファイルの相違を表5に示す。すなわち、豪州RCTでは、WHOの診断基準を用いているため、75g OGTTの1時間値は不明であるが、負荷前値の平均値は86.5mg/dL、2時間値が153~155mg/dLと2時間値のみ新診断基準を満たしており、本試験の対象者の多くは新診断基準の1点のみ異常群である可能性がある。一方、米国RCTは表3に示すように、負荷前値は豪州RCTとはほぼ同様の血糖値を示しているが、1時間値と2時間値は新診断基準のカットオフ値である180mg/dL、153mg/dLを超えており、本試験の対象者の多くは2点異常のGDMといえる可能性がある。

すなわち、GDMの新診断基準を用いた場合、2点異常GDMのみならず1点のみ異常GDMにお

表4 米国のRCTの結果(文献7を改変)

	介入群	非介入群
LGA (%)	7.1	14.5
巨大児 (%)	5.9	14.3
肩甲難産 (%)	1.5	4.3
PIH (%)	8.6	13.6
Preeclampsia (%)	2.5	5.5
帝王切開 (%)	26.9	33.8

いても治療介入が有益である可能性が示唆された。

ただし豪州RCTは、先述の通り新診断基準に基づく1点のみ異常群に対するRCTではないので、現時点でGDM1点異常群に対する治療介入の効果に関する直接的なエビデンスとならないことに留意すべきである。

3. わが国における妊娠糖尿病1点のみ異常群に対する管理法の検討

現在、GDMの1点異常群に対する治療介入に関する多症例を用いた検討はなされていない。そこで多施設共同研究 [Japan GDM study group (JGSG) study] を行うことにより、GDMの1点異常群に対する管理に焦点を当て、治療介入の効果に関する後方視的検討を行ったので紹介する。

倫理委員会の承認下、全国35施設の協力を得、各施設における2006年から2010年までの5年間のGDMの旧診断基準の1点のみ異常を満たす症例を集めて解析した。臨床背景因子として、母体年齢、初産率、妊娠前BMI、妊娠中の体重増加量、診断検査である75gブドウ糖経口負荷試験の負荷前値・負荷後1時間値・2時間値、分娩週数等を検討した。また母児の合併症(妊娠高血圧症候群、HFDおよび巨大児発症率、先天異常や肩甲難産・低血糖・黄疸の発症率、NICU入院率等)に関する比較検討も行った。

その結果、30施設より936例のデータを回収す

表5 豪州と米国の RCT の対象の相違

	豪州 RCT		米国 RCT	
	介入群	非介入群	介入群	非介入群
空腹時血糖値	86.5±12.6	86.5±10.8	86.6±5.7	86.3±5.7
1 時間値	N/A	N/A	191.8±21.9	193.4±19.3
2 時間値	155	153	173.7±21.8	173.3±19.6
3 時間値	N/A	N/A	137.3±29.0	134.1±31.5

表6 両スタディの outcome の比較

	ACHOIS		JGSG	
	非介入群	介入群	非介入群	介入群
PIH	18.2	11.8*	3.4	5.7
HFD	21.9	13.4*	13.1	9.1
巨大児	21.0	9.7*	2.0	0.6
肩甲難産	3.1	1.4*	0.6	0

単位は%, *p<0.05 vs. 非介入群

ることができた。解析不可能症例を除外した結果、対象者数は 894 例となった。非介入(C)群 543 例、食事療法単独(D)群 172 例、食事療法+血糖自己測定(+インスリン療法)介入(DSI)群 178 例間における母児の合併症を比較検討した。その結果、臨床背景因子では、介入群において妊娠中の体重増加量が有意に少なかった。また、母体合併症である帝王切開率や PIH および新生児合併症である低血糖、黄疸、RDS の発症に差を認めなかった。一方、肥満症例のみを抽出し同様の検討を行った結果、介入群において妊娠中の体重増加量は少なく、HFD の発症率は D 群および DIS 群において C 群に比し有意に低かった(C 群: 25.5%, D 群および DSI 群: 9.1%, p=0.02)。その他の母児合併症に差を認めなかった。

また、多変量解析の結果、1 点のみ異常群の HFD 発症に妊娠前 BMI と妊娠中の体重増加量が関与することが明らかとなり、GDM 診断時の OGTT の血糖値よりも母体肥満が児の発育に影響を与える可能性が示唆された。さらに肥満群の

HFD 発症には、治療介入が負の関与因子となることが明らかとなり、肥満を伴う GDM の 1 点異常群に対する治療介入は有効であることが明らかとなった。また食事療法単独は食事療法+血糖自己測定(+インスリン療法)と同等に HFD の頻度を抑制し得ることも明らかとなった。

本検討により、少なくとも肥満を伴った 1 点のみ異常の GDM 群に対しては、治療介入は有効であり、食事療法単独の管理法が食事療法および血糖自己測定にインスリン療法を行う管理法と同等の効果がある可能性を示唆した結果といえる。

4. JGSG study と 豪州 RCT (ACHOIS trial) の比較

両スタディは研究デザインが異なることから、本来は比較することはできないが、妊娠予後の結果と対象者の背景が全く異なる点が興味深く、あえて比較する。まずアウトカムの比較では、ACHOIS において介入の効果が明らかであったが、JGSG study では明らかな差は認められなかった(表6)。

次に対象者の比較であるが、JGSG の方が 75g OGTT の血糖値がやや低いことがわかる(表7)。

最後に母体体格の比較において、ACHOIS では、明らかに対象者の BMI が高く、JGSG よりも体重にして約 10kg の差がある。ただし、妊娠中の体重増加量は同等であった(表8)。

このように、両スタディの対象者の妊娠前 BMI が大きく異なることが明らかとなり、欧米の RCT

表7 両スタディの対象者の75g OGTTの比較

	ACHOIS		JGSG	
	非介入群	介入群	非介入群	介入群
空腹時血糖値	86.5±10.8	86.5±12.6	83.5±8.5	82.9±9.5
1時間値	N/A	N/A	173.3±19.6	170.9±21.6
2時間値	153	155	148.0±21.4	149.1±23.1

表8 両スタディの妊娠前BMIおよび妊娠中の体重増加量の比較

	ACHOIS		JGSG	
	非介入	介入	非介入	介入
妊娠前BMI	26.0	26.8	22.2	22.7
体重増加量	9.8	8.1*	9.0	7.8*

単位は%, *p<0.05 vs. 非介入群

では、肥満の影響が各妊娠合併症にインパクトを与えている可能性を示唆するものである。Black et alは妊娠前BMIに基づいた正常耐糖能妊娠およびGDMの肥満の有無別にHFDの頻度を比較検討している⁹⁾。本研究のGDMは、新診断基準のGDM症例であり、1点のみならず2点以上異常値を示したGDMが含まれることに留意すべきである。その結果、GDMのHFD発症へのインパクトが大きいことがわかるが、肥満の影響も大きいことがわかる(図3)。また妊娠中の体重増加量が多いほど、LGAの頻度が高いことも示しており、妊娠前肥満と妊娠中の体重増加量がLGA発症の大きな危険因子であることが改めて示された。

6. 周産期合併症予防の視点からみた妊娠糖尿病に対する管理法について

GDMに対する管理法として、上述の2つのRCTの介入方法があげられる。豪州RCTはその対象の多くが1点異常のGDM、米国RCTは2点異常のGDMである可能性があり、JGSGは、1点異常に対する管理法である。これらの管理方法は、それぞれ食事療法を基本としている。すなわ

ち豪州RCTの介入群では、管理栄養士が妊娠前の体格に応じた妊娠中の食事摂取や運動、妊娠中の体重増加に関するアドバイスを行うとしており、具体的な摂取エネルギー量は示していない。一方、米国RCTでは、米国糖尿病学会の推奨を用いており、適切な体重増加を指導し、肥満女性に対して必要エネルギー量の30%を制限するような指導を行っている。

また上記食事療法におよび血糖自己測定を行い、目標血糖は、食前が100あるいは95mg/dL未満、食後2時間値が120あるいは126mg/dL未満としている。これら目標を達成できない際は、インスリン療法を行うとするものである。ただし先述の通り、豪州・米国のRCTの対象はその多くがBMIは25以上の肥満であり、わが国の対象とは大きく異なる。

JGSGにおける協力施設の食事療法として、

①非肥満妊婦に対しては標準体重×30+200kcal、肥満妊婦に対しては標準体重×30kcal、②非肥満女性の場合、標準体重×30+150(前半期)/+350kcal、肥満妊婦の場合、①と同様、③非肥満女性の場合、標準体重×30+50(初期)/+250(中期)/+450(末期)kcalとし、肥満女性の場合、①と同様、④非肥満女性の場合、標準体重×30kcal、肥満女性の場合、①と同様、の4つであり、前2者で80%を占めている。本結果より、妊娠前の肥満と妊娠中の体重増加量がGDMの1点のみ異常群におけるHFD発症にインパクトを与えていることが判明し、食事療法として具体的にどのような内容にすればよいかという点より、少なくとも食事

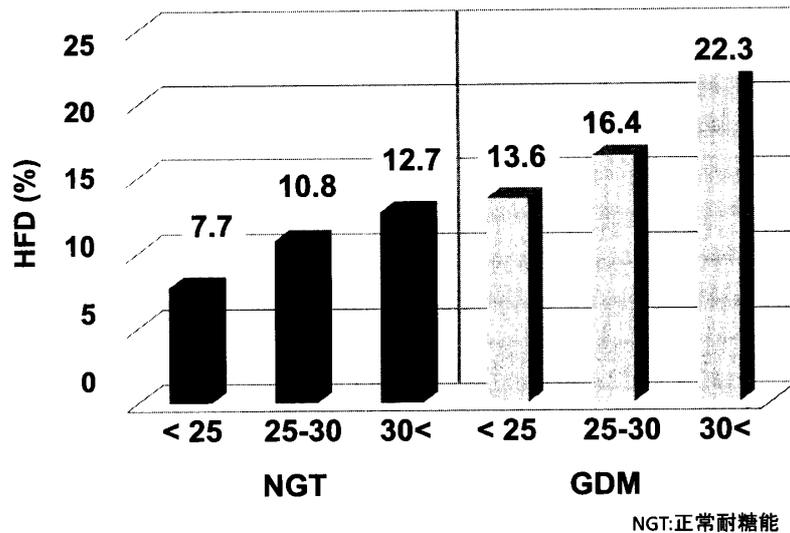


図3 肥満の有無別にみた正常妊娠およびGDMのHFDの頻度の比較

療法を行い、母体の妊娠中の体重増加量を抑えることが重要なかもしれない。

おわりに

GDMの新診断基準は、IADPSGにより勧告され2年以上が経過するが、米国は依然新診断基準を採用していない。その理由は、増加するGDMに対する治療介入の根拠がないので、治療介入のコストパフォーマンスが明らかでないからである。現状での採用は時期尚早と判断されているのである。2013年の3月に米国において今後のGDMの管理の方向性に関する会議が開催されることになっており、その結果が楽しみである。

GDMの診断基準の統一化は素晴らしいが、医療介入に対する経済効果が問題であることが示唆されており、今後のGDMの診断と管理に関してコストパフォーマンスも考慮に入れた科学的根拠が必要になろう。また診断基準は世界統一でよいが、具体的な管理法は、ethnicityにより異なる可能性がある。なぜならGDMにおいて、ethnicityによる75g OGTTの血糖プロフィールと周産期合併症の関連の相違も指摘されており¹⁰⁾、今後のさらなる検討が必要であると考えられる。

現在、わが国では全国多施設共同研究(Japan GDM Study Group Study ; JGSG Study)において前向き研究を展開しており、結果が待たれるところである。

謝 辞

JGSG studyでは、以下の30施設の産婦人科および内科の先生方のご協力を頂いたので、感謝申し上げます。

北海道大学、埼玉医科大学、国立病院機構西埼玉中央病院、群馬大学、愛育病院、慶應義塾大学、東京女子医科大学、成育医療センター、東京済生会中央病院、日本大学、東京医療センター、東京女子医科大学八千代医療センター、横浜市立大学附属市民総合医療センター、至誠会第二病院、海老名総合医療センター、三重大学、大阪市立総合医療センター、大阪府立母子保健総合医療センター、奈良県立医科大学、徳島大学、愛媛県立中央病院、岡山大学、安佐市民病院、小倉医療センター、久留米大学、長崎大学、国立病院機構長崎医療センター、宮崎大学、加治屋クリニック、鹿児島市立病院

文献

- 1) 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
- 2) International Association Diabetes and Pregnancy Study Group 会議資料 (HAPO study のサブ解析)
 - 3) Matsumoto T, Miyakoshi K, Minegishi K, Tanaka M, Yoshimura Y. Fetal growth and gestational hypertension in women classified as gestational diabetes mellitus defined by the new consensus criteria only. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 272—273
 - 4) 妊娠糖尿病診断基準変更について. *日産婦雑誌* 2010 ; 62 : 1525
 - 5) 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 2010 ; 53 : 450—467
 - 6) 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
 - 7) Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339—1348
 - 8) American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): S61—S78
 - 9) Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The Relative Contribution of Prepregnancy Overweight and Obesity, Gestational Weight Gain, and IADPSG-Defined Gestational Diabetes Mellitus to Fetal Overgrowth. *Diabetes Care* 2013; 36: 56—62
 - 10) Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats JJ, Persson B, Trimble ER; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 526—528

Managements of gestational diabetes mellitus: to reduce perinatal complications

Takashi Sugiyama

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

Key words: Gestational diabetes mellitus, management