

糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病 一定義の変更

Diabetic Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus
.....It's New Diagnostic Criteria

わが国の糖尿病人口は急増し、40歳以上の3人に1人が糖尿病または糖尿病予備群であり、糖尿病はわが国の国民病といってよい状況にある。妊娠においても妊娠糖尿病 gestational diabetes mellitus(GDM)は増加傾向にあり、さらに2010年7月のGDM診断基準大改訂により、妊娠の約10%が何らかの耐糖能異常と診断される時代になり、産科臨床上非常に重要な疾患となっている。

I. 管理目標と概念の変化

耐糖能異常の管理目標としては、①今回の妊娠中の母児の周産期合併症(表1)の予防、②母体の将来の糖尿病、メタボリックシンドローム予防、③児の将来の糖尿病、メタボリックシンドローム予防の3つがある。このためには、妊娠前および妊娠中の管理、産後のフォローアップと一貫した管理が必要である。

HAPO study(Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes)の結果をもとに、International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups(IADPSG)から、2010年3月に世界共通のGDM診断基準が提唱された¹⁾。わが国においても関連学会で協議し、IADPSG基準とほぼ同様の診断基準を作成し(表2)、2010年7月より運用を開始した²⁾。

新診断基準ではGDMは「妊娠中にはじめて発見または発症した糖尿病にいたっていない糖代謝異常である。妊娠時に診断された明らかな糖尿病(overt diabetes in pregnancy)は含めない。」と定義された。この新しいGDM診断基準の大きな変更点は次の2点である。第1は、従来は75gOGTTで前値100mg/dL、1時間値180mg/dL、2時間値150mg/dLのカットオフ値の2ポイント以上陽性の場合にGDMと診断されたが、新診断基準ではカットオフ値が前値92mg/dL、1時間値180mg/dL、2時間値153mg/dLと変更になり、しかも1ポイント以上陽性であればGDMと診断されるようになったこと。第2には、妊娠

(表1) 糖尿病合併妊娠の合併症

I. 母体	II. 胎芽、胎児
網膜症	流産
腎症	奇形
冠動脈疾患	巨大児
神経障害	肥厚性心筋症
低血糖	III. 新生児
不妊症	呼吸窮迫症候群
妊娠高血圧症候群	低血糖
早期産	高カルシウム血症、高マグネシウム血症
羊水過多症	多血症
	高ビリルビン血症

(表2) 新しい妊娠糖尿病診断基準(日本産科婦人科学会, 日本糖尿病・妊娠学会)

診断基準：妊娠中に発見される耐糖能異常 hyperglycemic disorders in pregnancy には、1)妊娠糖尿病 gestational diabetes mellitus(GDM), 2)妊娠時に診断された明らかな糖尿病 overt diabetes in pregnancy の2つがあり次の診断基準により診断する。

1)妊娠糖尿病(GDM)

75gOGTTにおいて次の基準の1点以上を満たした場合に診断する。

空腹時血糖値 $\geq 92\text{mg/dL}$ (5.1mmol/L)

1時間値 $\geq 180\text{mg/dL}$ (10.0mmol/L)

2時間値 $\geq 153\text{mg/dL}$ (8.5mmol/L)

2)妊娠時に診断された明らかな糖尿病 overt diabetes in pregnancy

以下のいずれかを満たした場合に診断する。

空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dL}$

$\text{HbA}_{1\text{c}} \geq 6.5\%$ ($\text{HbA}_{1\text{c}}(\text{JDS 値}) \geq 6.1\%$)^{註1}

確実な糖尿病網膜症が存在する場合

随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$ あるいは 75gOGTT で 2 時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ の場合*

*いずれの場合も空腹時血糖か $\text{HbA}_{1\text{c}}$ で確認

註1. 国際標準化を重視する立場から、新しい $\text{HbA}_{1\text{c}}$ 値(%)は、従来わが国で使用していた Japan Diabetes Society(JDS)値に0.4%を加えた National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)値を使用するものとする。

註2. $\text{HbA}_{1\text{c}} < 6.5\%$ 未満($\text{HbA}_{1\text{c}}(\text{JDS}) < 6.1\%$ 未満)で 75gOGTT 2 時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ の場合は、妊娠時に診断された明らかな糖尿病とは判定し難いので、High risk GDM とし、妊娠中は糖尿病に準じた管理を行い、出産後は糖尿病に移行する可能性が高いので厳重なフォローアップが必要である。

時に診断された明らかな糖尿病の概念が取り入れられたことである(図1)。すなわち、表2に示す妊娠時に診断された明らかな糖尿病の診断基準を満たせば、妊娠中に発見された耐糖能異常でもGDMから区別されることになった。今回、妊娠時に診断された明らかな糖尿病という概念が提唱された理由には、児の奇形が増す、妊娠中に治療を要する腎症や網膜症が増す、嚴重な妊娠中・産後の血糖管理、フォローアップを要するといったことがある。

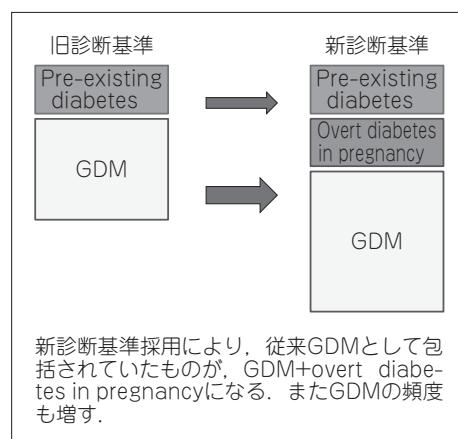
II. 管理

1. 妊娠前管理

耐糖能異常(特に糖尿病)合併妊娠では母児に表1に示すような合併症が起こるためこれを予防することが重要である。このうち奇形について

については、妊娠してからの対応では既に器官形成期を過ぎているため回避できない。したがって、妊娠を計画している女性、特に糖尿病家族歴、肥満、巨大児出産既往、35歳以上といったリスクファクターを持っている場合は、妊娠前に耐糖能異常の有無をスクリーニングしておく必要がある。そして、糖尿病が発見された場合には、表3に示す妊娠許可基準に達するように治療し、計画妊娠することが重要である。

妊娠前の血糖コントロールでは、経口糖尿病薬、糖尿病腎症に対するACE阻害剤の使用も可能であるが、妊娠を希望する場合は胎盤通過性のないインスリンに変更する。イン



(図1) 妊娠中に取り扱う耐糖能異常

スリンの種類にも考慮が必要で、持効型インスリンのインスリングラルギンについてはその安全性が確認されていない。このため、妊娠を希望する女性に対しては、妊娠前に他の安全なインスリンに変更して血糖コントロールを安定させる必要がある。またACE阻害剤を使用している場合は中止する。

2. 妊娠糖尿病(GDM)のスクリーニング

GDMスクリーニング方法に関しては、関連学会で差がみられる(表4)。日本産科婦人科学会³⁾では、全妊婦に対し妊娠初期は随時血糖法(カットオフ値は95mg/dLあるいは100mg/dLに各施設で設定)で、妊娠中期(妊娠24～28週)は75gOGTTを再検し、妊娠時に診断された明らかな糖尿病妊婦でも再評価することを推奨している。また、産後6～12週にGDM妊婦では75gOGTTを再検し、妊娠時に診断された明らかな糖尿病妊婦でも再評価することを推奨している。

診断基準改訂により、わが国のGDMの頻度は、GDMのスクリーニング法を検討したJAGS Study⁴⁾のデータを用いて計算すると、旧診断基準では2.92%であったが、新診断基準を適応すると12.08%と4.1倍に急増する。これに、pre-existing diabetesと妊娠時に診断された明らかな糖尿病を加えると、約15%の妊婦が耐糖能異常と診断されることになる。しかし、本研究は全妊婦に75gOGTTを施行した場合の頻度であり、GDMスクリーニング陽性者のみに75gOGTT施行した場合はGDMの頻度は7～9%程度になり、産科臨床で取り扱う耐糖能異常は妊婦の約10%と考えられる。

3. 妊娠中の管理

耐糖能異常妊婦では厳重な血糖管理が重要であり、毎食前、食後2時間と眠前の1日7回血糖自己測定self-monitoring of blood glucose(SMBG)を行い、血糖管理目標を早朝空腹時95mg/dL以下、食前100mg/dL以下、食後2時間120mg/dL以下とする。また、

HbA_{1c}は6.2%(5.8% JDS値)以下を目指す。食事療法だけで管理目標値にならない場合は、インスリンを使用して血糖調節を行う。ただし、現在のところインスリン使用していない妊婦ではSMBGの保険適応はないので注意が必要である。また、妊娠の進行に伴いインスリン抵抗性が増し、使用インスリン量は次第に増加してくるため、妊婦にはこのことを十分説明し、不安を抱かないように指導することが大切である。

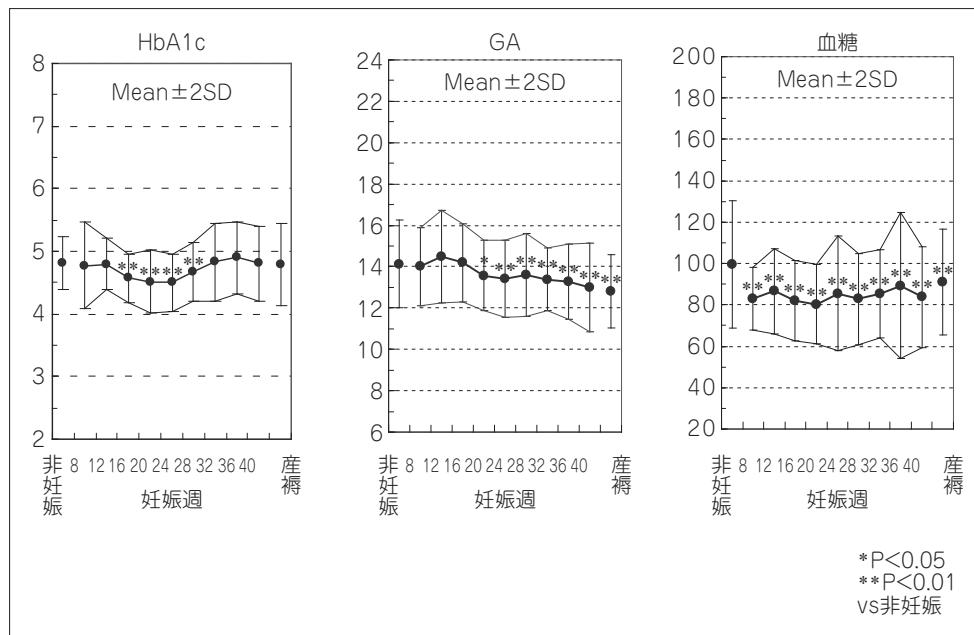
その他、HbA_{1c}1回/月、glycoalbumin(GA)1回/月、尿蛋白、尿糖、ケトン体の定性、尿中

(表3) 妊娠許可基準

血糖コントロール
HbA _{1c} 目標<6%(JDS値) 許容<7%(JDS値)
網膜症
単純網膜症まで可 前増殖、増殖網膜症は光凝固後に許可
腎症
クレアチニクリアランス >70mL/分
尿蛋白 <1g/日
正常血圧

(表4) GDMスクリーニング法の違い

		日本産科婦人科学会 日本糖尿病・妊娠学会	日本糖尿病学会	IADPSG
妊娠初期	対象 方法	全妊婦 随時血糖	全妊婦 随時血糖	全妊婦orハイリスク妊婦 空腹時血糖、HbA _{1c} 、 随時血糖のいずれか
妊娠中期	対象 方法	初期スクリーニング 陰性者 50gGCT or 随時血糖	初期スクリーニング 陰性者 随時血糖	初期スクリーニング 陰性者 75gOGTT



(図2) 血糖コントロール指標の変化(正常妊娠)

Cペプチド定量, 1, 5AG (anhydronoglucitol), 抗GAD抗体などの検査を実施する。正常妊娠の正常値はHbA_{1c}:4.5~5.7%(4.1~5.3% JDS値), GA:11.5~15.7%であるが, GAの半減期は2週間とHbA_{1c}より短く, より厳密な管理を必要とする妊娠ではHbA_{1c}よりGAの方が有用である(図2)⁵⁾。また, 糖尿病患者, 妊娠時に診断された明らかな糖尿病, 血糖管理の悪いGDMでは定期的な眼底検査も必要である。

治療法には, 食事療法, 運動療法, 薬物療法があるが, 妊婦では運動は制限されるため他の2療法が中心となる。

1)食事療法

GDMのうち, 診断基準改定により増加する群においては, ほとんどのものが食事療法で対応できると思われる。妊娠中の1日の食事摂取カロリーについては施設により多少付加量が異なり, 以下のようなものが報告されている。

食事療法例1(産婦人科診療ガイドライン産科編2011)⁶⁾

非肥満妊婦(BMI<25): 標準体重*×30+200kcal

肥満妊婦(BMI≥25): 標準体重*×30kcal

食事療法例2(産婦人科栄養代謝問題委員会1985)

妊娠前半期: 標準体重*×30+150kcal

妊娠後半期: 標準体重*×30+350kcal

*標準体重=身長(m)²×22

妊娠中の食事は, 高血糖を予防し, 血糖の変動を少なくするために4~6分割食にする。食前血糖が正常化したにもかかわらず食後血糖が高い場合は, その分割の比率を変更する。特に1型糖尿病では, 夜間の低血糖防止のために就寝前に0.5~1単位の間食をとるようにする。食事療法で血糖を目標値に管理できても, ケトン体陽性の場合は過剰な食事制限によるものであり, カロリー増加とインスリン治療が必要となる。

(表5) DKAの症状、所見および検査所見

症状	所見	検査所見
全身倦怠感	低血圧	高血糖(>250mg/dL)*
多飲・多尿	頻脈	Acidosis(arterial pH<7.3)
口渴	多呼吸	Low bicarbonate(<15mEq/L)
脱水感・皮膚乾燥	過換気(Kussmaul呼吸)	Anion gap(>12mEq/L)
体重減少	意識障害	Elevated base deficit(base deficit. 4mEq/L)
悪心・嘔吐	昏睡	Ketonemia
腹痛	ショック	尿糖
イレウス様症状	児心音低下	
呼気のアセトン臭		
眠気		

*妊娠中はもっと低い血糖値でもDKAを発症することあり

2)インスリン治療

インスリン治療はインスリンの分泌パターンを念頭におき、通常、中間型と速効型で治療を開始する。これで前記の血糖目標値が達成できない場合は、インスリンの頻回注射療法(multiple insulin injection therapy : MIT)やインスリン皮下持続注入療法(continuous subcutaneous insulin infusion therapy : CSII)などの強化インスリン療法を実施する。また、食後血糖が高い場合は6分割食+速効型インスリンという従来の方法にかわり、分割食にせず超速効型インスリンを用い食後高血糖を是正する方法が普及しつつある。

インスリン治療中に早朝低血糖が起こる場合には、次の二つの原因を考慮する必要がある。

①暁現象：早朝にはコルチゾールなどの血中濃度の上昇に伴ってインスリンの必要量が増加するが、基礎インスリンレベルが不足している時にはこれに対応できずに高血糖が起こる。暁現象がみられるときには、基礎インスリンの注射量を増やす必要がある。

②ソモジー効果：夜間の基礎インスリン注射量が多くなると、深夜に一過性の低血糖が起こる。この低血糖に対して分泌されるインスリン拮抗ホルモンが翌朝の高血糖を惹起する。この場合には、就寝前のインスリンを增量すると低血糖を更に助長する結果となるため注意が必要である。

同じ早朝高血糖であっても、暁現象とソモジー効果では対応策が逆になるため、深夜の時間帯の血糖値を測定して両者を鑑別することが重要である。

3)その他の管理

耐糖能異常妊娠では、定期的に超音波検査で胎児発育、羊水量を検査する。児頭発育に比し、腹囲の発育が大きい時は肩甲難産に注意する。巨大児診断には腹囲の計測が有用である。

糖尿病妊娠では妊娠32週頃から突然子宮内胎児死亡を起こすことがあり、36週以降はその頻度が上昇するため、妊娠32週以降は胎児well-beingを適宜NST, BPS(biophysical profile score)などで評価し、問題がある場合は入院管理を行う⁶⁾。

糖尿病合併妊娠管理時には、糖尿病性ケトアシドーシスdiabetic ketoacidosis(DKA)⁷⁾につき知っておく必要がある。DKAは糖尿病合併妊娠の約1%に発症し、現在でも22~35%の胎児死、約10%の母体死亡が起こる。一方、早期治療できれば約24時間で改善する。この誘因としてはインスリン注射の中止、高度脱水(嘔吐、下痢、感染など)、大量のソフトドリンク摂取などがあるが、妊娠、見逃されていた糖尿病、塩酸リトドリンも誘因となる。その症状と所見は表5に示すが、典型的な脱水、体重減少、過呼吸といった症

状でなく嘔吐、腹痛、児心音悪化などの症状から、血糖、血液ガス、尿ケトン体検査を思いつくかどうかが予後を決定する。治療は生理食塩水の輸液、インスリンによるケトン体と血糖コントロール、K補給が重要になる。

またDKAを起こすもののうち特に急激に発症する疾患として、劇症1型糖尿病⁷⁾があり、妊娠に好発するため、本症の存在を知っておくことが鑑別、あるいは医療事故防止の上で重要である。

III. 分娩時の管理

1. 分娩時期、分娩法の決定⁶⁾

ガイドラインでは分娩時期は以下のように規定した。

1) 血糖コントロール良好かつ胎児発育や胎児 well-being に問題ない場合、以下のいずれかを行う。(推奨レベル B)

- ①40週6日まで自然陣痛発来待機(待機的管理)と41週0日以降の分娩誘発
- ②頸管熟化を考慮した37週0日以降の分娩誘発(積極的管理)

2) 血糖コントロール不良例、糖尿病合併症悪化例や巨大児疑い合併例では分娩時期・分娩法を個別に検討する。(B)

また、分娩時の留意事項としては下記のものがある。

1) 遅延分娩時、陣痛促進時、あるいは吸引分娩時には肩甲難産に注意する。(C)
2) 39週未満の選択的帝王切開例、血糖コントロール不良例、あるいは予定日不詳例の帝王切開時には新生児呼吸窮迫症候群に注意する。(C)

3) 糖尿病合併妊娠分娩中においては連続的胎児心拍数モニタリングを行う。(B)

4) 分娩時は母体血糖値70~120mg/dLの正常範囲にコントロールする。(C)

糖尿病母体から出生する児は肩、軀幹の脂肪沈着が増し asymmetrical になっており、肩甲難産⁶⁾を起こしやすい。肩甲難産のリスクファクターには①巨大児、②糖尿病、③母体の肥満、④妊娠中の母体の過剰な体重増加、⑤過期妊娠、⑥肩甲難産既往、⑦巨大児分娩既往、⑧扁平骨盤・狭骨盤、⑨遅延分娩、⑩吸引・鉗子分娩、⑪陣痛促進剤使用などがある。しかし、巨大児推定は通常の超音波計測では困難であり、ほとんどの場合過小評価される。したがって、平素より触診(Leopold 法)で推定体重が評価できるように訓練しておき、超音波検査する場合は胎児腹囲を中心とした巨大児推定に有用な方法でも評価する必要がある。

IV. 分娩後の管理

分娩後は急速にインスリン必要量が減少するので、血糖値をみながら量を調整する。GDM 患者では、産後6~12週で75gOGTT を行い、妊娠時に診断された明らかな糖尿病でも耐糖能を再評価する。そして、境界型では3~6ヶ月ごとの検診、正常型でも最低年1回の検診を行う。また、正常型を示した人でも少なくとも3年間は産後フォローアップする必要がある。GDM に関するメタアナリシス⁸⁾では、GDM 既往女性の2型糖尿病発症の相対危険率は、妊娠中の正常血糖女性の7.43倍である。このことからも厳重フォローアップしていくことが将来の糖尿病、メタボリックシンドローム発症予防に重要であることがわかる。

《参考文献》

1. 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
2. 妊娠糖尿病診断基準検討委員会. 妊娠糖尿病診断基準変更に関する委員会報告. 糖尿病と妊娠 2010;10:21
 3. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. CQ005 妊娠中の耐糖能の検査は? 産科診療ガイドライン産科編2011. 日本産科婦人科学会, 2011;16—20
 4. 杉山 隆, 日下秀人, 佐川典正, 豊田長康. 妊娠糖尿病のスクリーニングに関する多施設共同研究報告. 糖尿病と妊娠 2006;6:7—12
 5. Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, Nakabayashi M. 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. *Endocrine Journal* 2011 Dec 14. [Epub ahead of print]
 6. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. CQ 314 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)合併妊婦の管理・分娩は? 産科診療ガイドライン産科編2011. 日本産科婦人科学会 2011;142—146
 7. 平松祐司. 糖尿病合併妊娠のpitfall. 産婦実際 2006;55:1195—1202
 8. 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—1779

〈平松 祐司*〉

*Yuji HIRAMATSU

*Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama

Key words: Diabetes Mellitus · Gestational Diabetes Mellitus · Overt diabetes in pregnancy · Diagnosis · Treatment

索引語: 糖尿病, 妊娠糖尿病, 妊娠時に診断された明らかな糖尿病, 診断, 治療
