

糖尿病と妊娠に関する  
最新のエビデンス

荒川尚子 ● Arata, Naoko

国立成育医療研究センター 母性医療診療部  
代謝・内分泌内科 (母性内科)

- 1 ● HAPO study をめぐる最近の話題
- 2 ● 妊娠中の母体耐糖能異常と児の肥満との関連
- 3 ● 妊娠中のインスリン・血糖降下薬の使用に関する最近の知見

## はじめに

最近の糖尿病と妊娠に関するトピックスはなんと言っても 2008 年の HAPO (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome) study の結果報告と、それに基づいた 2010 年の妊娠糖尿病の国際基準の発表、その後の世界各国での新基準への対応に伴うさまざまな問題点の露見であろう。糖尿病や妊娠糖尿病の妊娠中の管理で重要なことは、「いかに妊娠転帰を改善させるか」である。近年、肥満、糖尿病の爆発的増加が世界的に問題になっていることから、妊娠転帰のなかでも、「いかに児の長期的な肥満や糖尿病発症リスクを軽減させるか」が重要な項目となってきている。

本稿では、糖尿病と妊娠に関する最新のエビデンスとして、HAPO study をめぐる最近の話題、妊娠中の母体耐糖能異常と児の肥満との関連、妊娠中のインスリン・血糖降下薬の使用について述べる。

## 1 ● HAPO study をめぐる最近の話題

妊娠中の糖代謝異常に関する世界統一基準を作成するために、世界 9 カ国 15 センターの 23,000 人以上の妊婦に 75 g 糖負荷試験を 24~32 週に行われ、ブラインドで妊娠結果を観察された、HAPO study の結果が 2008 年に *The New England Journal of medicine* 誌に発表された<sup>1)</sup>。HAPO study は、血糖値と妊娠転帰との関連をみることを目的とし、primary endpoint は、児出生体重 90 パーセンタイル以上、帝王切開、新生児低血糖、臍帯血 C ペプチド 90 パーセンタイル以上の 4 項目、secondary endpoint は妊娠高血圧腎症、早産、肩甲難産か分娩外傷、高ビリルビン血症、NICU 入院の 5 項目に設定された。その結果、母体血糖値とこれらのリスクには、どこから急にリスクが増すという性質のものではなく、用量・反応的に連続的な関連であることを明らかにした。この連続的な変化に対してどこで線

本論文での HbA1c は、特に断りのないかぎり本文・図表ともに HbA1c (NGSP) で表記した (*Diabetol Int.* 3 (1): 8~10, 2012)

表 HAPO study サブ解析：児出生体重>90 パーセントイルのオッズ比および血糖値と BMI の組み合わせによる平均児出生体重の差\* (文献 5 より)

BMI**	血糖		
	正常	中間	妊娠糖尿病
児出生体重>90 パーセントイルのオッズ比			
正常, 低体重	1	1.77	2.58
過体重	1.75	3.09	4.52
肥満	2.07	3.66	5.35
血糖値と BMI の組み合わせによる平均児出生体重の差 (g)			
正常, 低体重	0	90	164
過体重	124	214	288
肥満	174	264	339

\* 分娩週数, 人種, 児の性別, 初産, 母の年齢, 糖負荷検査の際の身長と妊娠週数, 喫煙, 飲酒, 分娩前の入院の有無, 糖尿病家族歴, 平均血圧で調整, すべてのオッズ比と出生体重の差はレファレンスグループに比較して有意差あり ( $p < 0.001$ )

\*\* 妊娠 28 週の母体体重から計算した BMI 値によって正常, 低体重 ( $BMI \leq 28.4 \text{ kg/m}^2$ ), 過体重 ( $BMI 28.5 \sim 32.9 \text{ kg/m}^2$ ), 肥満 ( $BMI \geq 33.0 \text{ kg/m}^2$ ) に分類した

引きをするか議論を重ねた結果, それぞれ 90 パーセントイル以上の出生体重, 新生児体脂肪, 臍帯血 C ペプチド値となるオッズ比が平均血糖値の 1.75 倍になる血糖値のカテゴリーから診断基準値が決定された<sup>2)</sup>. すなわち, 空腹時 92 mg/dl, 60 分値 180 mg/dl, 120 分値 153 mg/dl のうち 1 点以上陽性で妊娠糖尿病と診断し, さらに, 空腹時血糖 126 mg/dl 以上, HbA1c 6.5% 以上, 随時血糖 200 mg/dl 以上 (この場合は HbA1c が空腹時血糖で確認が必要) のいずれかの場合は "overt diabetes in pregnancy" とし, 妊娠糖尿病とは区別するという IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group) 基準が 2010 年に提唱された.

その後のサブ解析により, 母体の妊娠中の高 BMI は血糖とは独立して出生体重 90 パーセントイル以上, 初回帝王切開, 臍帯血 C ペプチド 90 パーセントイル以上に関連すること<sup>3)</sup>, 母体高血糖と高 BMI は独立して妊娠高血圧腎症発症と関連したことが示された<sup>4)</sup>. さらに, この IADPSG

基準に基づいた妊娠糖尿病診断と, 妊娠 28 週の母体肥満 ( $BMI 28 \text{ kg/m}^2$  以上) の組み合わせが母体および新生児転帰に相加的なリスク因子であることが示された<sup>5)</sup>. 特に母体肥満は胎児高インスリン血症, 児出生体重, newborn adiposity に対して血糖とは独立した強いリスクであることが明らかになった<sup>5)</sup>. そのリスクは, 血糖正常で肥満も過体重もない女性の児に比較して, 双方をもつ女性の児の出生体重が 90 パーセントイル以上になる調整後オッズ比は 5.35 であり, 出生体重で表すと 339 g 増加した (表). このことから, 将来の児の肥満リスクとなる Large for Gestational Age (LGA) を予防するためには, 妊娠中の血糖コントロールのみならず母体体重コントロールが重要であることが強調された.

また, HAPO study の参加施設のひとつである英国 Belfast センターで行われた 2 歳児 1,165 児の体格追跡調査では, 2 歳児の BMI の z 値や皮膚厚の総計は, 母体の妊娠 28 週の血糖値とは関連せず, むしろ出生体重の z 値, 出生時の皮膚

厚の総計、妊娠28週の母体BMIと相関した<sup>6)</sup>。今後、児のadiposityや心代謝マーカーの追跡調査により胎内での高血糖暴露・母体BMIとこれらの関連性が明らかにされることが期待される。

## 2 ● 妊娠中の母体耐糖能異常と児の肥満との関連

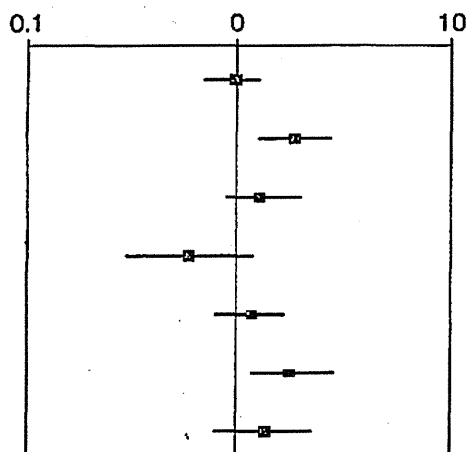
肥満、2型糖尿病発症率の高い民族である北米のピマインディアンの詳細な解析から、胎内での母体糖尿病への曝露は児の肥満や2型糖尿病リスクをのちに増加させることが1990年代に明らかにされた<sup>7)</sup>。一方で、ピマインディアン以外の、肥満も糖尿病の頻度も少ない一般の母集団において、この関連性はまだ確立されたものではない。

最近の2つの母体糖代謝異常と児の過体重および肥満との関連を示したシステマティックレビュー/メタアナリシスでは<sup>8,9)</sup>、いずれも、母体糖代謝異常は児の過体重および肥満のリスクになるが、母体BMIの調整によりそのリスクは減少・消失することを示している。Phillippsらは、9つの論文で妊娠前からの糖尿病も含めた妊娠中の糖尿病は、児のBMIの増加と関連することを示した<sup>8)</sup>。しかし、母体の妊娠前もしくは妊娠初期のBMIで調整したものは3論文しかなく、その3論文のメタアナリシスの結果、母体糖尿病と児のBMI増加の関係は消失し、児のBMIには大きく母体BMIが関係することを明らかにした。さらに、Kimらは、対象を妊娠糖尿病に限定し、妊娠糖尿病と児の過体重・肥満 (BMI>85th or 95th percentile) との関連に関する12論文をシステマティックレビューした<sup>9)</sup>。その結果、GDMの児の過体重・肥満 (BMI>85th or 95th percentile) に対する粗オッズ比は、0.7~6.3であったが、妊娠前の母体BMIを調整された2つの研究では、調整後に母体妊娠糖尿病と児の過体重または肥満の関連は消失しており、妊娠糖尿病と児の過体重・肥満との関係も、前論文と同様に妊娠前母体BMIに依存していた (図)。

その後、スウェーデンの兄弟を対象とした大規

模な研究で<sup>10)</sup>、平均18歳男児において、胎内で妊娠糖尿病に曝された男児のBMIは妊娠糖尿病に曝されていない同胞のBMIと比較して妊娠前の母体BMIで調整後も高値を示した。このことは、胎内での高血糖の曝露が母体BMIとは独立して18歳男児のBMI増加に関連することを示している。

また、英国で行われている大規模母子コホート研究である、The Avon Longitudinal Study of Parents and Childrenグループの報告では、9~11歳で体格を測定できた6,842組を対象に、母体が妊娠前糖尿病発症群、妊娠糖尿病群、妊娠期の尿糖陽性 (2+が2回以上) 群およびコントロール群に分け、児 (9~11歳) のBMI、過体重、中心肥満との関連を検討した。妊娠糖尿病と尿糖陽性は過体重または中心肥満と有意な関連があったが、妊娠前からの糖尿病では認められなかった。これらの関係は、妊娠糖尿病では、母体の妊娠前のBMIで調整後に減弱・消失したが、尿糖陽性では調整後も関連が残った。尿糖陽性者のコントロールに対する一般的または中心肥満調整オッズ比は1.35 (95% CI 1.00-1.82) と1.31 (95% CI 1.00-1.72) と有意であり、妊娠中の高血糖曝露と9~11歳児での肥満との関連は、母体肥満とは独立して弱いながら存在することが示された<sup>11)</sup>。その後の15.5歳の時点で、同研究グループから、BMI、腹囲、DXA法による体脂肪量、収縮期および拡張期血圧、空腹時血糖、インスリン、脂質およびCRPに関して、追跡検討が行われた<sup>12)</sup>。その結果、母体の妊娠前糖尿病、妊娠糖尿病、尿糖陽性は児の高BMIや高体脂肪量と関連したが、妊娠前BMIや出生体重で調整するとその関係は消失した。しかし、母体の妊娠前糖尿病や妊娠糖尿病の存在は、同調整後も児の空腹時血糖を上昇させ (0.24 mmol/l [95% CI 0.03-0.45] および0.20 mmol/l [0.02-0.39])、母体の尿糖陽性は児の空腹時インスリンを増加させた。このことは、思春期の児において、肥満には母親の妊娠前BMIが大きく関連していたが、胎内での高血糖曝露は、妊娠前母体BMIや出生体重などの調整



Author (year)	N	Offspring BMI percentile
Gillman et al, (2003) <sup>a</sup>	14,881	85~95
Hillier et al, (C and C;2007) <sup>b,d</sup>	7,782	>85
Hillier et al, (NDDG;2007) <sup>b,d</sup>	7,782	>85
Lawlor et al, (2010) <sup>c</sup>	6,584	>85
Gillman et al, (2003) <sup>a</sup>	14,881	>95
Hillier et al, (C and C;2007) <sup>b,d</sup>	7,782	>95
Hillier et al, (NDDG;2007) <sup>b,d</sup>	7,782	>95

- a 母体 BMI と児年齢、性別、タナーステージ、テレビ視聴、身体的活動、エネルギー摂取、出生体重、母乳期間、出生順位、家庭収入、母体喫煙歴、母体の現在の BMI などを調整
- b 母体年齢、初経産、妊娠中体重増加量、人種、macrosomia の有無、児性別を調整
- c 母体妊娠前 BMI、性別、年齢、身長、母体年齢、社会的階層、初経産、妊娠中の喫煙歴、分娩様式を調整
- d NDDG criteria で診断された食事療法やインスリン治療を受けた妊娠糖尿病； C and C criteria (the Carter and Coustan criteria) で診断された未治療の妊娠糖尿病

図 母親の妊娠糖尿病の有無と児の過体重発症との関連：妊娠期の妊娠糖尿病「なし」に対する「あり」の交絡因子調整後オッズ比と 95%信頼区間（文献 9 より）

後も児の血糖値やインスリン感受性に影響を与えていることが明らかになった。

以上のように、ピマインディアン以外の母集団で、胎内での高血糖への曝露が、妊娠前の母体の肥満と独立して児の肥満に影響しているかどうかはまだ議論中である。今後は、母体妊娠前体重や児出生体重などを調整された研究によって、胎内での高血糖曝露と将来の児の肥満や耐糖能障害、さらには心血管リスク因子との関連性が明らかにされるであろう。

### 3 妊娠中のインスリン・血糖降下薬の使用に関する最近の知見

妊娠中のインスリン・血糖降下薬の使用に関するランダム化比較試験に関する結果が最近 2 つ公表された。ひとつは、2011 年に、インスリンデテミル（以下、デテミル）の 1 型糖尿病妊娠への使用に関する結果報告である。これまでに、イン

スリンアナログ製剤のうち、妊婦における有効性と安全性がランダム化比較試験で確認されているのはインスリンアスパルト（以下、アスパルト）のみであったが、1 型糖尿病合併妊娠におけるデテミルの有効性と安全性についても、NPH インスリンとの比較が行われ、国際多施設ランダム化比較試験で確認され、いくつかの国際学会で発表された。その結果から、2012 年 3 月に、米国食品医薬品局において妊娠カテゴリーがクラス C からクラス B に変更されている。18 歳以上の 12 カ月以上インスリン治療を行われている 1 型糖尿病女性で、HbA1c 9% 以下で妊娠を希望しているか、すでに妊娠 8~12 週の HbA1c 8% 以下の女性を対象とし、デテミル群（デテミル+毎食前アスパルト）と NPH 群（NPH インスリン+毎食前アスパルト）に非盲検法で割り付け、妊娠 36 週の HbA1c 値とその安全性、周産期アウトカムを評価された。最終的に妊娠成立した 310 名の 1 型糖尿病妊婦が対象となり、アスパルトと併用す

る basal インスリンとしてのデテミルと NPH インスリンは、母体の血糖コントロール、低血糖、胎児・新生児アウトカムに関して有効性・安全性ともに同等であることが示され、*Diabetes Care* 誌に近日中に掲載される予定である<sup>13)</sup>。

もうひとつは、妊娠糖尿病に対するメトホルミン療法に関するランダム化比較試験の追跡調査の報告である (Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU) trial)<sup>14)</sup>。メトホルミンかインスリン治療に割り当てられた妊娠糖尿病女性の児 318 名において、2 歳時の体組成を検討した。妊娠糖尿病に対するメトホルミン療法の妊娠転帰をインスリン治療と比較した MiG (Metformin in Gestational Diabetes) 試験に参加した女性の児 (メトホルミン曝露 154 児とインスリン曝露 164 児) において、2 歳時に皮膚厚の計測、バイオインピーダンス、DEXA 法で体組成を測定した。2 群の児の母の背景や妊娠転帰に差はみられなかったが、インスリン群に比較してメトホルミン群では、児の上腕中間の周囲径と肩甲骨下・二頭腕の皮膚厚が大であった。また、バイオインピーダンス (n=221) と DEXA (n=114) で総脂肪量と%体脂肪を測定したが差はなかった。著者らは、メトホルミンに曝露された児は皮下脂肪が大であるが体脂肪はインスリン曝露児と同じであることから、メトホルミン胎内曝露が児の内蔵脂肪の減少に影響する可能性があると考えしている。脂肪分布を含めた adiposity とインスリン感受性に関する今後の追跡調査が重要であろう。

また、カナダにおいて、2 型糖尿病妊婦を対象としたインスリン療法へのメトホルミンの併用に関するランダム化比較試験 (The Metformin in Women with Type 2 diabetes in Pregnancy (MiTy) trial)、英国では非糖尿病の肥満妊婦 (BMI35 以上) を対象としたメトホルミン使用に関する多施設二重盲検ランダム化比較試験 (The Metformin in Obese Non-diabetic Pregnant Women (MOP) trial) が現在実施されている (ClinicalTrials.gov)。メトホルミンは胎児移行性

のある薬剤であり、現在は妊婦への使用は議論下にあるが、これらの結果によってはメトホルミンが 2 型糖尿病女性や肥満女性の児への肥満やインスリン抵抗性の継承を断ち切ってくれる可能性が見出されるかもしれない。

以上、HAPO study をめぐる最近の話題、妊娠中の母体耐糖能異常と児の肥満との関連、妊娠中のインスリン・血糖降下薬の使用に関する最近の知見を中心に、最近の糖尿病と妊娠に関するトピックスをいくつか挙げた。“糖尿病”と“妊娠”を考えるうえで、“次の世代である子どもたちの肥満や糖尿病予防”という観点からの議論が重要であることは言うまでもない。一方で、肥満や LGA (Large for gestational age) 児増加といった海外での問題に相反して、わが国では女性のやせと出生体重低下が問題となっている。日本人は肥満がなくても糖尿病になりやすい民族のひとつであるという特異性も合わせて考慮すると、わが国での妊娠と糖尿病に関するエビデンスの創出が重要となることを最後に付記する。

## 文 献

- 1) Metzger, B. E., Lowe, L. P. et al.: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 358: 1991~2002, 2008.
- 2) 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*, 33: 676~682, 2010.
- 3) Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group.: Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations with maternal body mass index. *BJOG*, 117: 575~584, 2010.
- 4) Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group.: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 202: 255. e1~255. e7, 2010.
- 5) Catalano, P. M., McIntyre, H. D. et al.: The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy out-

- comes. *Diabetes care*, 35 : 780~786, 2012.
- 6) Chatzi, L., Papadopoulou, E. et al. : Maternal glucose at 28 weeks of gestation is not associated with obesity in 2-year-old offspring : the Belfast Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) family study : comment on Pettit et al. *Diabetes care*, 34 : e10, 2011.
  - 7) Pettitt, D. J., Bennett, P. H. et al. : Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women. Long-term effects on offspring. *Diabetes*, 40 (Suppl 2) : 126~130, 1991.
  - 8) Philipps, L. H., Santhakumaran, S. et al. : The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 54 : 1957~1966, 2011.
  - 9) Kim, S. Y., England, J. L. et al. : Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring : a systematic review. *Exp Diabetes Res*, 2011 : 541308, 2011.
  - 10) Lawlor, D. A., Lichtenstein, P. et al. : Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood : sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation*, 123 : 258~265, 2011.
  - 11) Lawlor, D. A., Fraser, A. et al. : Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood : findings from a prospective pregnancy cohort. *Diabetologia*, 53 : 89~97, 2010.
  - 12) Patel, S., Fraser, A. et al. Associations of gestational diabetes, existing diabetes, and glycosuria with offspring obesity and cardiometabolic outcomes. *Diabetes care*, 35 : 63~71, 2012.
  - 13) Moses, A. C. : In response to Pantalone et al. : Use of insulin detemir and insulin glargine during pregnancy: Are the Data convincing? *Endocr Pract*, May 1 : 1~4, 2012 [Epub ahead of print].
  - 14) Rowan, J. A., Rush, E. C. et al. : Metformin in gestational diabetes : the offspring follow-up (MiG TOFU) : body composition at 2 years of age. *Diabetes care*, 34 : 2279~2284, 2011.

\*

\*

\*

## White Board

### 第17回 日本糖尿病教育・看護学会学術集会

日時：2012年9月29日(土)・30日(日)

会場：国立京都国際会館

テーマ：糖尿病重症化予防

会長：任 和子(京都大学大学院医学研究科 教授)

プログラム

会長講演、特別講演、教育講演、シンポジウム、特別企画、一般演題、交流集会ほか

事前参加登録期間：

2012年5月17日(木)~8月1日(水)

\*1 事前参加申込みは、HPからオンラインで受付いた

します。

\*2 ランチョンセミナーは事前申込み制です。事前参加登録に続き、オンラインでお申込みください。

参加費：

【会員】事前：8,000円、当日：10,000円

【非会員】事前：10,000円、当日：12,000円

【学生(大学院生含む)】事前：4,000円、

当日：5,000円

問い合わせ：

第17回日本糖尿病教育・看護学会学術集会  
運営準備室

〒100-0013 東京都千代田区霞が関1-4-2  
大同生命霞が関ビル18階

日本コンベンションサービス株式会社

コンベンション事業本部 医薬事業部

Tel. 03-3508-1214 Fax. 03-3508-1302

E-mail : 17jaden@convention.co.jp

HP URL : http://www2.convention.co.jp/jaden17

● White Board掲載ページ → p. 356, p. 364, p. 371, p. 400, p. 406, p. 428

第 64 回日本産科婦人科学会・学術講演会  
専攻医教育プログラム

## 6. 妊娠と耐糖能異常

国立病院機構長崎医療センター産婦人科

部長 安日 一郎

### Glucose Intolerance in Pregnancy

Ichiro YASUHI

Dept of Obstetrics & Gynecology, Nagasaki Medical Center, Nagasaki

#### はじめに

図 1 は母体の耐糖能異常によってもたらされる糖尿病性巨大児(diabetic macrosomia)の典型的な 1 例である。母体の適切な管理を行うことによって、このような糖尿病性胎児・新生児病は予防でき、それが耐糖能異常妊娠の周産期管理の目標である。

#### 妊娠中の耐糖能の生理的变化： 生理的インスリン抵抗性の惹起

正常妊娠における糖代謝の変化はドラスティックである。母体の生理的インスリン抵抗性の発現がその根幹であり、胎盤から分泌される種々のホルモンやホルモン様物質、あるいはアディポカインなどのインスリン拮抗作用によって惹起される。この生理的インスリン抵抗性の発現のため、食後の母体の末梢臓器(主に筋組織)でのグルコース取込みの低下→高血糖→膵臓β細胞の刺激→インスリンの分泌亢進という一連の変化で、母体は非妊時に比べて高血糖-高インスリン血症を呈する。こうした母体の食後高血糖は胎児へのグル



【図 1】 糖尿病性巨大児の典型像

妊娠中に妊娠糖尿病と診断されていたが、適切な管理が行われず分娩停止のため緊急帝王切開となった(出生体重 4,600g)。帝王切開にも関わらず肩甲難産、腕神経麻痺、重症低血糖、呼吸障害など典型的な糖尿病性胎児・新生児病(diabetic fetopathy)を呈して新生児搬送された。

コース供給を確保する合理的な変化である。一方、空腹時もインスリン抵抗性のために母体のグルコース利用率は低下し胎児への供給のために確保され、母体は脂質を動員してエネルギーを動員しケトン体産生が亢進する。こうした妊娠による生

**Key Words:** Pregestational diabetes, Gestational diabetes, Diagnosis, Macrosomia, Postpartum follow-up  
今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

理的インスリン抵抗性の亢進は強力な耐糖能ストレスであり、妊娠前に発症している糖尿病にとっては明らかな増悪因子となる。一方、妊娠前は正常もしくは境界型のような不顕性耐糖能異常は妊娠によって顕性化する。これが妊娠糖尿病(GDM)である。

### 妊娠中の血糖コントロール目標は正常妊婦の血糖プロフィール

耐糖能異常妊婦の血糖管理目標は「正常妊婦と同等の血糖プロフィールを達成すること」にある。妊娠中の血糖管理は食事療法とインスリン療法を基本とする。食事療法の基本概念は、①母児ともに健康に妊娠を維持できるために必要なエネルギーを供給し、②かつ食後の高血糖を誘発せず、③さらに空腹時のケトン体産生を亢進させない、という条件を満たす至適カロリー制限食である<sup>1)</sup>。この条件を達成するためのダイエットは概ね30%減カロリー食であり、過剰なカロリー制限はケトン体産生を亢進させ母児ともに有害である。30%減カロリー食で目標血糖値に到達できなければ、ただちにインスリン治療を開始する。

### GDMをめぐるとの2つの論争

GDMはもともと「GDM既往女性は将来の糖尿病発症のリスクが高い」という概念から提唱された。この将来の糖尿病発症リスクについては多くの臨床研究によって確固たるエビデンスが確立しているが、その際に用いられた診断基準は100gOGTTを用い、カットオフ値を正常妊婦の平均+2SD値として便宜的設定されたものであった<sup>2)</sup>。すなわち、GDMの疾患概念もその診断基準も、いずれも周産期合併症という観点から始まったものではない。これが「GDMは産科疾患なのか？」というその後30年に及ぶ長い論争の始まりである。妊娠前糖尿病のレベルの母体高血糖が、胎児死亡に至るほどの重篤な周産期合併症と関連していることは議論の余地はない。しかし、糖尿病よりは軽症の母体高血糖が果たして妊娠前糖尿病と同様の様々な周産期合併症の原因となるのか、ということについては明確なエビデンスがな

いままでであった。その論点は以下の2つである。

(1) 軽症の母体高血糖は、果たして本当に母子の周産期合併症を増加させるのか？

(2) そうした軽症の母体高血糖を治療することが、果たして周産期予後の改善に貢献するのか？

### 軽症の母体高血糖は、果たして本当に母子の周産期合併症を増加させるのか？：HAPO研究<sup>3)</sup>が提供したエビデンス

Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes(HAPO)研究<sup>3)</sup>は、この第1の命題に明確なエビデンスを提供する画期的なランドマーク研究となった。International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups(IADPSG)が主導したこの研究は、全妊婦に妊娠24~32週に75gOGTTを施行し空腹時血糖値105mg/dL以下かつ2時間値200mg/dL以下の妊婦を対象として、GDMとしての治療的介入を一切行わずルーチンの周産期管理を行ってその周産期予後を観察した(非介入観察試験)。周産期予後の第1結果指標として巨大児、初回帝王切開、症候性新生児高血糖、および臍帯血高Cペプチド血症(胎児の高インスリン血症の指標)、第2結果指標として、早産、肩甲難産あるいは分娩損傷、NICU入院、新生児高ビリルビン血症、および妊娠高血圧腎症の発症リスクを検討した。詳細は省略するが、いずれの結果指標もOGTT時の母体の血糖値が上昇するにつれて有意にその発症リスクが増加した。その母体血糖値の上昇と周産期合併症の発症リスクの増加との関連は直線的であり、また、OGTTの各血糖値(空腹時、1時間、および2時間値)が各々独立して周産期合併症の発症と関連していた。HAPO研究は、GDMをめぐるとの30年にわたる論争の第1の命題に明確なエビデンスを提供したのである。

### 軽症の母体高血糖を治療することが、果たして周産期予後の改善に貢献するのか？：軽症GDMの治療に関する初めてのRCT

2005年と2010年、オーストラリアと米国から、軽症GDMの治療効果に関する初の無作為割付け試験(RCT)が相次いで報告された<sup>4)5)</sup>。いずれの



【表1】 GDMの新診断基準(2010)<sup>7)</sup>

75gOGTT	カットオフ値
空腹時 (mg/dL)	92
1時間 (mg/dL)	180
2時間 (mg/dL)	153

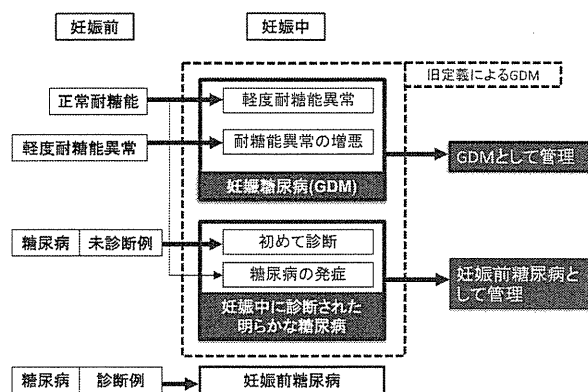
1ポイントのみの異常でGDMと診断

RCTも軽症GDM妊婦を対象に、産科ルーチンケアを行う群とGDMとして治療的介入を行う群を比較したRCTである。2つのRCTの結果はほとんど同じであり、GDMとして治療的介入を行うことによって、出生体重は有意に減少し、巨大児、肩甲難産、初回帝王切開、妊娠高血圧腎症のいずれの周産期合併症の頻度も有意に低下した。すなわち、軽症GDMでも治療的介入を行うことによって周産期予後の改善に寄与することが質の高いエビデンスとして、GDMの歴史の中で初めて明らかとなったのである。

**GDMの新しい国際標準診断基準と定義の変更**

HAPO研究の成果を受けて、IADPSGは75gOGTTによるGDMの新診断基準<sup>8)</sup>を提唱、わが国も2010年に導入した<sup>7)</sup>(表1)。旧来の診断基準があくまで母体の糖尿病発症リスクとの関連を背景としているのに対し、新たな診断基準は周産期合併症との関連というエビデンスに基づくものであるという点で画期的である。OGTTの各血糖値は各々独立して周産期合併症の発症に寄与していることから、3ポイントのうち、いずれか1ポイントの異常でGDMと診断することとした。この点が旧来の診断基準との最大の相違点となった。

新診断基準が旧来の基準と異なるもう一つの特徴は、GDMの定義の変更である。旧診断基準によるGDMは、「妊娠中に発生したか、または初めて認識された(あらゆる程度の)耐糖能低下」と定義され、妊娠中の軽度の高血糖から妊娠前糖尿病と同等の重症高血糖まで、様々な重症度のものを包括した定義であった(図2)。これに対して新基準による定義では、妊娠中に初めて発見された妊娠前糖尿病に匹敵する重症高血糖を「妊娠中に診断された明らかな糖尿病」という新カテゴリーを設



【図2】 妊娠中の耐糖能異常の考え方：新基準  
破線は旧診断基準によるGDMの定義の概念を示す。

【表2】 妊娠中に診断された明らかな糖尿病の診断基準(2010)<sup>7)</sup>

- ①空腹時血糖値 (FPG)  $\geq 126$ mg/dL
  - ②HbA1c  $\geq 6.5\%$  (HbA1c [JDS]  $\geq 6.1\%$ )
  - ③確実な糖尿病性網膜症が存在する場合
  - ④随時血糖値  $\geq 200$ mg/dL あるいは75gOGTTで2時間値  $\geq 200$ mg/dL\*
- \*いずれの場合も空腹時血糖かHbA1cで確認

定してGDMと区別した(表2)。これによりGDMは「妊娠前糖尿病より軽症の母体高血糖」という新しい概念としてスタートすることになった(図2)。

**増加するGDM症例にどう対応するか？**

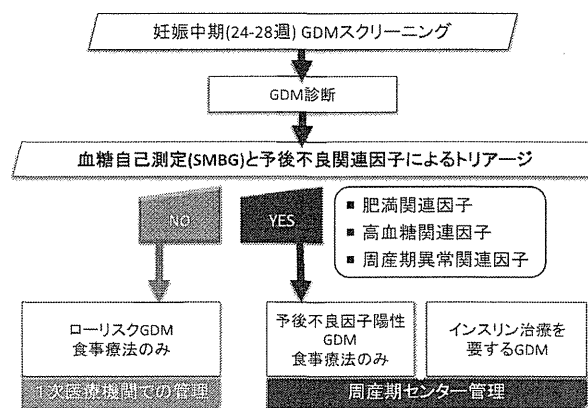
従来は2ポイント以上の異常値で診断していたものが、新診断基準では3つのカットオフ値の1つでも満たせばGDMと診断されることで、GDMの頻度が増加すると推測されている。新たにGDMと診断される症例の90%以上は1ポイントのみの異常例である。このように軽症例を中心に増加するGDMに対して臨床の現場でどのように対応するのか、という新たな論争が起こっている。

**GDMの予後不良関連因子<sup>9)</sup>**

最近、GDMの周産期予後には単に血糖値のみならず、その周産期予後不良に関連する危険因子が存在するという新しい概念が注目されている。

【表3】 長崎医療センターで用いている GDM の  
予後不良関連因子<sup>8)</sup>

(1) 肥満関連因子
・非妊時肥満 (非妊時 BMI $\geq$ 24, 特に $\geq$ 25)
・体重過増加
(2) 高血糖関連因子
・75gGTT で 2 時間値 $\geq$ 200mg/dL (新診断基準註釈)
・空腹時高血糖 $\geq$ 92mg/dl (特に $\geq$ 95mg/dL)
・診断時 HbA1c 値 $\geq$ 5.3%
(3) 周産期異常関連因子
・巨大児あるいは LGA 児 ( $\geq$ 3,500g) 分娩既往
・診断時すでに LGA あるいは羊水過多を認める症例



【図3】 予後不良因子トリアージによる GDM 管理<sup>8)</sup>

その筆頭は肥満である。GDM 症例では、同等の血糖値であっても肥満妊婦の方がその周産期予後不良であり、肥満は血糖値とは独立した周産期予後不良因子である<sup>9)10)</sup>。第2に、GDM の診断基準を満たす中で、高血糖の程度も予後不良因子である。空腹時血糖値は OGTT の 1 時間値、2 時間値よりも周産期有害事象との関連が強いことも報告されている<sup>9)</sup>。また、我が国の新診断基準では 2 時間値 $\geq$ 200mg/dL を示す場合を、予後不良に関連する「high-risk GDM」として新たに定義した<sup>7)</sup>。このように GDM には、その周産期予後不良と関連する危険因子が想定され、国際的にはこうした危険因子を有する場合を「ハイリスク GDM」という新しい概念が提唱されつつある。我が国の新診断基準の「high-risk GDM」と区別するため、ここでは便宜上、「周産期予後不良因子を有する GDM」とする。現在、我々が用いている予後不良関連因子を表3にまとめた。

#### 予後不良関連因子を用いた GDM のトリアージ<sup>8)</sup>

現在、我々が行っている GDM 管理のフローチャートを図7に示す。妊娠中期のスクリーニングで GDM と診断された症例は、まず血糖自己測定(SMBG)を行う。SMBG でインスリン治療の導入を必要とする症例は周産期センターで妊娠・分娩管理を行う。SMBG は正常でその時点ではインスリン治療が必要ないと判断された症例のうち「周産期予後不良因子を有する GDM」は、その後の経過の中で巨大児の発症やインスリン治療を必

要とするリスクが高く、引き続き周産期センターでの管理を継続する。SMBG が正常で周産期予後不良因子のない症例は、「ローリスク GDM」として診療所へ逆紹介が可能である。このような SMBG と周産期予後不良因子を組み合わせたトリアージによって、増加する GDM に対するより合理的な対応が可能になると期待される。

#### GDM の産褥フォローアップの重要性

GDM はもともと将来の糖尿病発症リスクとして確立した疾患概念であることは既述したが、肥満と糖尿病のグローバル・パンデミックを背景として、その意義はますます重要なものとなっている。米国産婦人科学会は 2009 年、「すべての GDM 発症例は産褥 6~12 週で再検査を行うべきであり、その結果に基づいて薬物治療介入も含めた GDM 既往女性の適切な管理を行うべきである。」と勧告した<sup>11)</sup>。一方、わが国の GDM 既往女性のフォローアップは極めて不十分な現状である。

GDM はインスリン抵抗性の過剰亢進を背景とし、2 型糖尿病はもとより、高血圧、肥満、高脂血症等のメタボリック症候群とその下流にある心血管系イベントとの関連が深い。これらは子宮体癌のリスク因子でもある。このように、GDM 既往女性のフォローアップは、妊娠を契機とした女性の生涯にわたるウイメンズ・ヘルスケアのモデルともいえるテーマである。

また、わが国の耐糖能異常に関連した先天奇形の発症は、妊娠前に適切に診断されていない「妊娠時に診断された明らかな糖尿病」のケースに圧倒的に多い<sup>12)</sup>。GDM 既往女性が適切にフォローアップされることなく次の妊娠に至り、その時点ですでに糖尿病を発症していたため奇形を危惧する、といった不幸を予防することは産婦人科医にとって重要な課題である。

### 文 献

- 1) Jovanovic-Peterson L, Peterson M. Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes. *J Am Coll Nutr* 1990; 9: 320—325
- 2) O'Sullivan JB. Gestational diabetes: factors influencing rate of subsequent diabetes. In: Sutherland HW, Stowers JM, eds. *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*. New York: Springer-Verlag; 1978, p. 429
- 3) The HAPO study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *N Eng J Med* 2008; 358: 1191—2002
- 4) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Eng J Med* 2005; 352(24): 2477—2486
- 5) Landon MN, Spong CY, Thom E, et al. A multi-center, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139—1148
- 6) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676—682
- 7) 日本産科婦人科学会. 日本糖尿病・妊娠学会の妊娠糖尿病診断基準について. 日本産科婦人科学会 HP, [http://www.jsog.jp/jsog\\_web/html/committee/specialty/pdf/gdm\\_100621\\_62\\_8.pdf](http://www.jsog.jp/jsog_web/html/committee/specialty/pdf/gdm_100621_62_8.pdf) (2010.7.4)
- 8) 山下 洋, 釘島ゆかり, 楠目晃子, 山内祐樹, 橋本崇史, 杉見 創, 八並直子, 菅 幸恵, 福田雅史, 楠田展子, 安日一郎. 妊娠糖尿病の管理に関する新たな提案: リスク因子を考慮した管理指針. *糖尿病と妊娠* 2012, 印刷中
- 9) Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 989—997
- 10) HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010; 117: 575—584
- 11) ACOG Committee opinion # 435: Postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1419—1421
- 12) 和栗雅子. 妊娠糖尿病と先天奇形: 見逃されていた糖尿病症例の妊娠前発見・管理, 分娩後のフォローアップの重要性. 藤田富雄, 豊田長康編. *妊娠と糖尿病 診療スタンダード*. 京都: 金芳堂; 2002, p. 253—259

# 妊娠時に診断された耐糖能異常

～新しい診断基準の意義と問題点～

安日 一郎 *Ichiro Yasuhi* (国立病院機構長崎医療センター産婦人科部長)

● key words 妊娠糖尿病/妊娠時に診断された明らかな糖尿病/診断基準/周産期管理

## はじめに

2010年6月、日本産科婦人科学会および日本糖尿病学会の両学会において妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus: GDM)の新しい診断基準<sup>1)</sup>が承認された。この新診断基準の導入は、われわれ産婦人科医が30年余りも未解決のまま抱え続けてきた論争に終止符を打つという意味で、きわめてエポックメイキングな出来事となった。一方、この新診断基準の提案は、世界各国の産科医療の現場に少なからぬ混乱を生じさせるとともに、新たな課題と論争点を提供しているのも事実である。ここではGDMの歴史をふまえて、この新診断基準の意義と問題点について概説したい。

## I. GDMという疾患概念の歴史的背景

### 1 ポストン GDM 研究

GDMはもともと「妊娠中にGDMと診断された女性は、その後の将来にわたる糖尿病発症のリスクが高い」という疾患概念として提唱された。「妊娠と将来の糖尿病発症」との関連についてのアプローチは1930年代に遡る。女性の糖尿病発症の危険因子として妊娠が目目された最初の仮説は、妊娠という耐糖能ストレスの重積、すなわち多産が糖尿病発症の危険因子となるというものであった。しかし、

その後に展開された疫学的調査は、多産と糖尿病発症との関係には否定的な結論に至った<sup>2)</sup>。この妊娠と将来の糖尿病発症との関連に突破口をもたらしたのが有名なポストンGDM研究<sup>3)</sup>である。O'Sullivanという内科医による16年間にわたる前方視的コホート研究で、GDM既往女性は、GDMを発症しなかった女性に比べてきわめて高率に糖尿病を発症することが報告された。ポストンGDM研究のフォローアップは28年間にわたり、GDM既往女性が将来の糖尿病発症率は40%程度(図1)、境界型の耐糖能異常を加えると70%にも達した<sup>2)</sup>。GDM既往がその女性の将来の糖尿病発症のリスクとなることは、その後多くの報告によって確固たる事実として確立している<sup>4)</sup>。

### 2 GDMの旧診断基準：GDM論争の火種

このポストン研究の際に用いられた診断基準(O'Sullivan基準)は100gOGTT・3時間法である。用いられたカットオフ値は、空腹時値から3時間値までいずれも正常妊婦の平均+2SD(標準偏差)値として設定された。これは便宜上の統計学的処理によって算出されたカットオフ値であった。現在まで、米国で最も汎用されているCarpenter & Coustan診断基準(1982年、100gOGTT、3時間法)<sup>5)</sup>は、このO'Sullivan基準を血清による酵素法に理論変換したカットオフ値を用いたものである。一方、75gOGTTを用いた日本の旧診断基準(2時間法)<sup>6)</sup>や米国のNational Diabetes Data Group診断基準(3時間法)<sup>6)</sup>のカットオフ値も同様に、正常妊婦の実際の測定結果の平均+2SD値という統計的

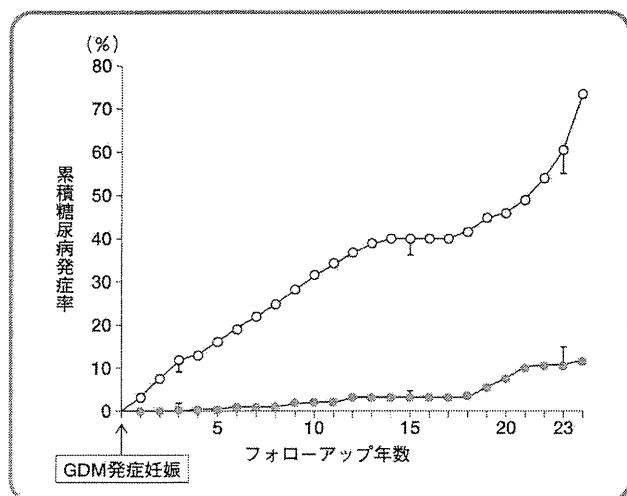


図1. ボストン GDM 研究：GDM 既往女性は将来高率に糖尿病を発症する

○：GDM 既往女性、●：GDM 既往のない女性

(文献2より引用)

手法で設定された。O'Sullivan 基準が GDM 既往女性の長期予後というエビデンスを背景としたものであるということは、それと同じ手法(平均+2SD 値)で作られたこれらの診断基準も同様の意義を有する。WHO 基準<sup>7)</sup>はこれらの手法とは異なり、妊娠による母体の耐糖能の変化を無視して単に非妊時の境界型基準を当てはめたに過ぎないが、この非妊時の境界型基準はまさに将来の糖尿病発症のリスクを前提としている。したがって、従来の GDM 診断基準はいずれも将来の糖尿病発症のリスクを前提として設定され、そのリスクに関しては前述したようにすでに多くのエビデンスでその意義が確立されているものの、これらの診断基準はいずれも周産期予後との関連性から導きだされたものではない。

ところで、従来の診断基準による GDM は、「正常群」と比較するとその周産期予後は明らかに不良である。ここには2つのトリックが隠れている。第1に、従来の診断基準による GDM には、妊娠中に初めて診断された妊娠前糖尿病のような重症高血糖症例が含まれている。診断基準が各国で不統一である一方、第2回 GDM 国際ワークショップ・会議以来、GDM の定義は、「妊娠中に初めて診断もしくは発症したあらゆる程度の耐糖能異常」としてコンセンサスが得られていた<sup>8)</sup>。そのため、GDM の診断基準の不統一にもかかわらず、妊娠を契機に診断された妊娠前糖尿病

のように比較的重症の高血糖も GDM のカテゴリーに含まれることとなった。このことは、GDM の周産期合併症は比較的重症高血糖症例によって引き起こされるに過ぎないのではないかと、軽症の母体高血糖が果たして周産期予後の増悪因子となるのか、軽症母体高血糖と周産期予後との関連は、母体の肥満、高年齢、高血圧をはじめとした合併症など患者背景の交絡因子による見かけ上の関連ではないのか、という疑問についての明確なエビデンスがないまま今日に至っていた。

第2の問題は、母体の血糖値の上昇と周産期合併症リスクの上昇の関係は直線的関連であるという事実である[このことは、後述する HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) 研究<sup>9)</sup>によってあらためて確認されるのであるが]。1984年、日本の75gOGTTの診断基準を設定する際にもその変局点を求めて、1点のみの異常と2点以上の異常例で周産期予後は異なるのか、という点も含めたさまざまな角度から検討されたが、結局そのような明確な変局点を見出すに至らなかった<sup>10)</sup>。したがって、日本の診断基準も含めて2点以上の異常値で GDM を診断する根拠に乏しく、1点のみの異常例でも周産期予後は不良であるという報告も少なくない<sup>11)12)</sup>。すなわち、従来の GDM 診断基準は厳密すぎるという立場からの批判も一方で渦巻いていた。

このように、従来の診断基準による GDM は、周産期予後の視点からのエビデンスを欠いているという観点から、GDM が果たして周産期合併症であるのかという疾患概念に関する本質的な論争が長い間、未解決のままであった。こうした背景に加えて、evidence based medicine の隆盛が始まった1990年代前半には、「糖尿病に至らない程度の母体高血糖と周産期予後との関連に関する population-based の臨床研究が確立されるまで、臨床研究目的以外で妊婦に対する OGTT はすべて中止すべきである。」という批判<sup>13)</sup>にまで達していた。さらに、前述したように国際的に診断基準が不統一のままであることも大きな問題であった。こうした批判とジレンマを背景として、国際多施設共同研究である HAPO 研究プロジェクト<sup>9)</sup>が誕生したのである。

## II. HAPO 研究プロジェクト

IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group) のイニシアチブのもと、世界9ヵ国15周産期センター、25,000例の単胎妊婦の参加を得て行われた前方視的未介入観察研究であるHAPO研究の主目的は次の2点であった。第1に、妊娠前糖尿病(pregestational diabetes)のような重症の高血糖妊婦を除いた軽症の母体高血糖が、果たして周産期の種々の合併症と関連があるかという臨床命題を検証することである。そして第2の目的は、周産期予後をアウトカムとした新しい国際標準診断基準を策定することであった。

### III. 軽症の母体高血糖は、果たして本当に母子の周産期合併症を増加させるのか：HAPO研究が提供したエビデンス

HAPO研究は、全妊婦に妊娠24～32週に75gOGTTを施行、空腹時血糖値105mg/dL以下かつ2時間値200mg/dL以下の妊婦に限定して妊娠前糖尿病より軽症の妊婦が対象であることを担保した。妊婦本人はもとより主治医や施設にもOGTTの結果を伏せたまま、GDMとしての治療的介入を一切行わずルーチンの周産期管理を行ってその周産期予後を検討した。検討した周産期予後の第1結果指標は、巨大児、初回帝王切開、症候性新生児高血糖、および臍帯血高Cペプチド血症(胎児の高インスリン血症の指標)であり、第2結果指標として、早産、肩甲難産あるいは分娩損傷、NICU入院、新生児高ビリルビン血症、および妊娠高血圧腎症の発症リスクを検討した。その詳細は省略するが、以下の点が明らかとなった。①いずれの結果指標も75gOGTT時の母体の血糖値が上昇するにつれて有意にその発症リスクが増加した。②その母体血糖値の上昇と周産期合併症の発症リスクの増加との関連は直線的関連であり、また、③OGTTの各血糖値、すなわち空腹時値、1時間値、および2時間値の各血糖値がおのおの独立して周産期合併症の発症と関連していたということが明確に示された。HAPO研究は、GDMをめぐる30年にわたる論争の第1の命題に明確なエビデンスを提供したのである。

### IV. そうした軽症の母体高血糖を治療することが、果たして周産期予後の改善に貢献するのか：軽症GDMの治療に関する初めてのRCT

2005年、オーストラリアから軽症GDMの治療効果に関する初めての無作為割付け試験(Randomized Controlled Trial: RCT)<sup>14)</sup>が報告された。引き続いて2009年には、米国初の世界で2番目のRCTが報告された<sup>15)</sup>。いずれのRCTも妊娠中期に全妊婦に75gOGTTを施行し、空腹時血糖が正常で負荷後値が異常値を示した妊婦を対象に、産科ルーチンケアを行う群とGDMとして治療的介入を行う群の2アームの比較検討である。2つのRCTで用いられたGDM診断基準が異なるため全く同等の対象ではないが、いずれも空腹時血糖値を正常に設定することで軽症GDMであることを担保した。実際、2つのRCTの対象となった妊婦の平均空腹時血糖値は86mg/dL程度で同等であり、軽症GDMを対象としている点で共通している。詳細は省略するが、2つのRCTの結果はほとんど同じであり、GDMとして治療的介入を行うことによって、出生体重は有意に減少し、巨大児、肩甲難産、初回帝王切開、妊娠高血圧腎症のいずれの周産期合併症の頻度も有意に低下した。すなわち、軽症GDMでも治療的介入を行うことによって周産期予後の改善に寄与することがRCTによる質の高いエビデンスとして、GDMの歴史のなかで、初めて明らかとなったのである<sup>14)15)</sup>。

### V. GDMの新しい国際標準診断基準と定義の変更

HAPO研究の成果を受けて、IADPSGは75gOGTTによるGDMの新診断基準の策定に着手した。前述したように旧来の診断基準があくまで母体の糖尿病発症リスクとの関連を背景としているのに対し、新たな診断基準は周産期合併症との関連というエビデンスに基づくものであるという点で画期的である。しかしながら、母体の血糖値と周産期合併症の発症リスクは直線的な関係であることがあらためて確認され、リスクが明らかに上昇する変局点が見い出せなかった<sup>9)</sup>。

そこでIADPSGでは、日本も含む世界各国のエキスパートによるコンセンサス・パネルを組織し、3回にわたる国

表 1. GDM の新診断基準 (2010)

75gOGTT	カットオフ値
空腹時 (mg/dL)	92
1 時間 (mg/dL)	180
2 時間 (mg/dL)	153

1 ポイントのみの異常で GDM と診断  
(文献 1 より引用)

表 2. 妊娠中に診断された明らかな糖尿病の診断基準 (2010)

- ①空腹時血糖値 (FPG)  $\geq 126\text{mg/dL}$
- ②HbA1c  $\geq 6.5$  (HbA1c [JDS]  $\geq 6.1\%$ )
- ③確実な糖尿病網膜症が存在する場合
- ④随時血糖値  $\geq 200\text{mg/dL}$  あるいは 75gOGTT で 2 時間値  $\geq 200\text{mg/dL}$  \*

\*いずれの場合も空腹時血糖か HbA1c で確認

(文献 1 より引用)

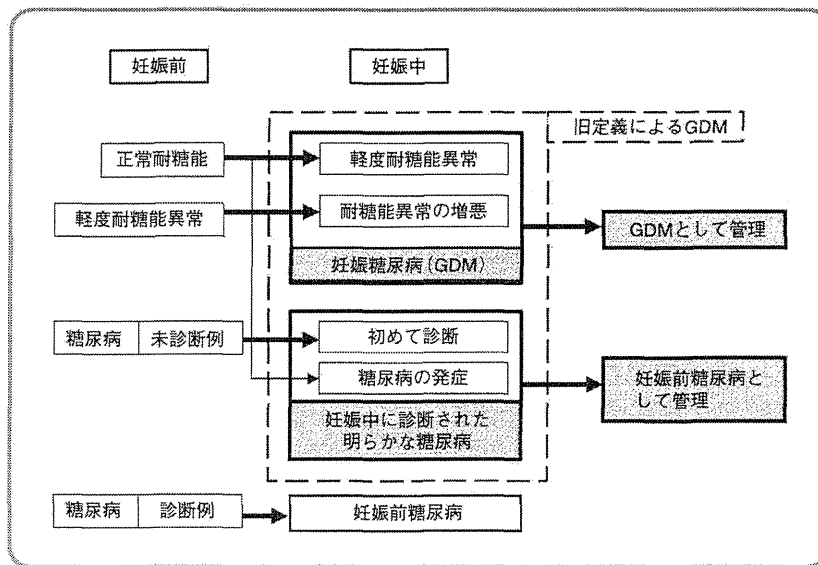


図 2. 新診断基準による妊娠中の耐糖能異常の定義：旧基準の定義との相違

際会議とメーリング・リストによるアンケートなどを重ねて新診断基準の策定作業を進めた<sup>16)</sup>。そこで最終的に得られたコンセンサスは、巨大児，新生児体脂肪比，および臍帯血高Cペプチド血症の発症のオッズ比を1.75となる各血糖値を診断基準のカットオフ値として設定するという結論である。OGTTの各血糖値はおのおの独立して周産期合併症の発症に寄与していることから，3ポイントのうち，いずれか1ポイントの異常でGDMと診断することとした(表1)。この点が旧来の診断基準との最大の相違点となった。

IADPSG新診断基準が旧来の基準と異なるもう1つの特徴は，GDMの定義の変更である。旧来の診断基準によるGDMは，「妊娠中に発生したか，または初めて認識された(あらゆる程度の)耐糖能低下」と定義され，妊娠中の軽度の高血糖から妊娠前糖尿病と同等の重症高血糖まで，さま

ざまな重症度のもを包括した定義であった(図2)。これに対して新基準による定義では，妊娠中に初めて発見された妊娠前糖尿病に匹敵する重症高血糖を「妊娠中に診断された明らかな糖尿病」という新しいカテゴリーを設定してGDMと区別した(表2，図2)。これによりGDMは「妊娠前糖尿病より軽症の母体高血糖」という新しい概念としてスタートすることになった<sup>16)</sup>。

日本は世界に先駆けてIADPSG診断基準をGDMの新診断基準として導入した。導入にあたって，「妊娠中に診断された明らかな糖尿病」の基準にはIADPSG基準に加えて，日本独自に「確実な糖尿病性網膜症が存在する場合」という項目を追加した。また，「随時血糖値  $\geq 200\text{mg/dL}$  あるいは75gOGTTで2時間値  $\geq 200\text{mg/dL}$ 」の場合は，「空腹時血糖かHbA1cで確認」すること，空腹時血糖およびHbA1c値が基準に達していない場合は，「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嚴重なフォローアップが必要である。」という日本独自の註釈を追記した<sup>1)</sup>(表 2)。

## VI. 増加する GDM 症例にどう対応するか

従来は 2 ポイント以上の異常値で診断していたものが、新診断基準では 3 つのカットオフ値の 1 つでも満たせば GDM と診断されることにより、GDM の頻度が増加することは異論がない。HAPO 研究データによるシミュレーションでは 16.1%<sup>9)</sup>、欧州のデータでは 12.4%<sup>17)</sup>、そして「肥満大国」米国では 30% を超える頻度になるのではないかと危惧されている。日本の全妊婦に OGTT を施行した多施設共同研究データによるシミュレーションでは 12.1% という頻度が報告<sup>18)</sup>されている。従来の 3～4% という GDM の頻度は、3～4 倍に増加することになる。グルコース・チャレンジ試験(GCT)をスクリーニング法として用いた自験例のシミュレーションでは 3.4% (旧基準)から 6.1% (新基準)に増加した<sup>19)</sup>。新たに GDM と診断される症例の 90% 以上は 1 ポイントのみの異常例である。

ところで、GCT をスクリーニング法として用いた場合には、少なからぬ GDM 症例がスクリーニング陰性として診断されない可能性があり、おおむねその感度は 50% 程度と推測される。新基準による GDM のスクリーニング法は今後の重要な課題である。IADPSG はスクリーニングを省略して妊婦全例に直接 75gOGTT を行うことを推奨している<sup>16)</sup>。

このように軽症例を中心に増加する GDM に対して臨床の現場でどのように対応するのか、という新たな論争が起きている。

## VII. GDM の予後不良関連因子

GDM の異常ポイント数による治療トリアージ、すなわち、2 ポイント以上の異常例は従来通りインスリン治療も含めた嚴重な管理を行い、一方、1 ポイント異常例は食事療法でよいとする考え方がある。しかし、そもそも OGTT

の各血糖値がおのおの独立して周産期合併症の発症に関与しており<sup>9)</sup>、2 ポイント以上の異常例と 1 ポイントのみの異常例を区別することは論理的根拠に乏しい。また、旧診断基準に関しても 1 ポイント異常例の予後が不良であることが従来より指摘されていた<sup>11)12)</sup>。

最近、GDM の周産期予後には単に血糖値のみならず、その周産期予後不良に関連する危険因子が存在するという新しい概念が注目されている。その危険因子の筆頭は肥満である。GDM 症例では、同等の血糖値であっても肥満妊婦のほうがその周産期予後が不良であり、肥満は血糖値とは独立した周産期予後不良因子である<sup>20)</sup>。とりわけ「肥満のパンデミック」とも称される昨今の世界的な肥満人口の増加を背景として、そのリスクの重さが増している。第 2 に、GDM の診断基準を満たすなかで、高血糖の程度も予後不良因子とされる。特に空腹時血糖値は、OGTT の 1 時間値、2 時間値よりも周産期有害事象との関連が強いことが報告されている<sup>9)21)</sup>。また、わが国の新診断基準では 2 時間値  $\geq 200\text{mg/dL}$  を示す場合を、予後不良に関連する「high-risk GDM」として新たに定義した<sup>1)</sup>。これは、IADPSG の新診断基準を含めて GDM 診断基準のなかでは世界で初めて GDM のリスクに言及したものとなった。このように GDM には、その周産期予後不良と関連する危険因子が想定され、国際的にはこうした危険因子を有する場合を「ハイリスク GDM」という新しい概念が提唱されつつある。この「ハイリスク GDM」という用語は、わが国の新診断基準の「high-risk GDM」(表 2)と区別するため、ここでは「周産期予後不良因子を有する GDM」と称する。

われわれは新基準による GDM 症例は、その異常ポイント数に関わらず予後不良に関連する因子が存在するという仮説を検討している。現在、長崎医療センターで用いている予後不良関連因子<sup>19)</sup>を表 3 にまとめた。

## VIII. 予後不良関連因子を用いた GDM のトリアージ

図 3 に長崎医療センターで行っている GDM 管理のフローチャート<sup>19)</sup>を示した。妊娠中期のスクリーニングで GDM と診断された症例は、まず血糖自己測定(SMBG)を行う。SMBG でインスリン治療の導入を必要とする症例は周産期センターでの妊娠・分娩管理を行う。SMBG は正常



表 3. 長崎医療センターで用いている GDM の 予後不良関連因子

- (1) 肥満関連因子
  - ・非妊時肥満（非妊時 BMI  $\geq 24\text{kg/m}^2$ 、特に  $\geq 25\text{kg/m}^2$ ）
  - ・体重過増加
- (2) 高血糖関連因子
  - ・75gOGTT で 2 時間値  $\geq 200\text{mg/dL}$ （新診断基準注釈）
  - ・空腹時高血糖  $\geq 92\text{mg/dL}$ （特に  $\geq 95\text{mg/dL}$ ）
  - ・診断時 HbA1c 値  $\geq 5.3\%$
- (3) 周産期異常関連因子
  - ・巨大児あるいは LGA 児（ $\geq 3,500\text{g}$ ）分娩既往
  - ・診断時すでに LGA あるいは羊水過多を認める症例

（文献 19 より引用）

で、その時点ではインスリン治療が必要ないと判断された症例のうち、「周産期予後不良因子を有する GDM」(表 3) は、その後の経過のなかで巨大児の発症やインスリン治療を必要とするリスクが高く、引き続き周産期センターでの管理を継続する。SMBG が正常で周産期予後不良因子のない症例は、「ローリスク GDM」として診療所へ逆紹介が可能と考えている。このような SMBG と周産期予後不良因子を組み合わせたトリアージによって、増加する GDM に対するより合理的な対応が可能になると期待される。

### IX. GDM の産褥フォローアップの重要性

GDM はもともと将来の糖尿病発症リスクとして確立した疾患概念であることは既述したが、肥満と糖尿病のグローバル・パンデミックを背景として、その意義はますます重要なものとなっている。O'Sullivan によって、GDM 既往女性が将来高率に糖尿病を発症するというエビデンスが確立された 1970 年代から 40 年を経て、今世界は発展途上国も巻き込んだ糖尿病パンデミックの時代に突入している。最近の報告ではより短期間により高率に糖尿病を発症することが危惧されており、GDM 既往女性のフォローアップはますます重要な課題として注目されている。そうした背景から、米国产科婦人科学会(The American Congress of Obstetricians and Gynecologists : ACOG)<sup>22)</sup> は 2009 年に「すべての GDM 発症例は産褥 6 ~ 12 週で再検査を行うべきであり、その結果に基づいて薬物治療介入も含めた GDM

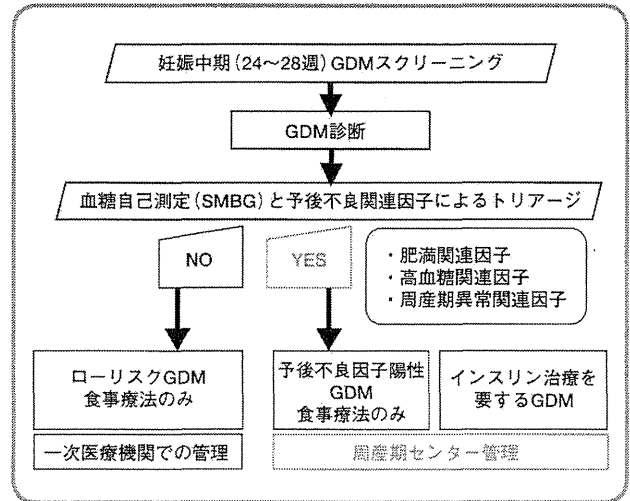


図 3. 予後不良因子トリアージによる GDM 管理

（文献 19 より引用）

既往女性の適切な管理を行うべきである」とあらためて勧告した。

わが国の GDM 既往女性のフォローアップは、産婦人科医のなかでも認識がまだまだ不十分である。GDM 既往女性は、その病態としてインスリン抵抗性の増大を背景とし、2 型糖尿病のみならず、高血圧、肥満、高脂血症などのメタボリック症候群とその下流にある心血管系イベントとの関連も深い。また、メタボリック症候群や 2 型糖尿病は子宮体癌のリスク因子でもある。このように、GDM 既往女性のフォローアップは、妊娠を契機とした女性の生涯にわたるウイメンズ・ヘルスケアのモデルとなるテーマである。産婦人科医や糖尿病内科医のみのテーマに終わらず、ウイメンズ・ヘルスケアの観点から広く家庭医や総合医への啓発を行うとともに、助産師、保健師、栄養士、糖尿病療養指導士らを巻き込んだチーム医療としての展開が必要であろう<sup>23)</sup>。

#### ◎文 献

1. 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 10：21, 2010
2. O'Sullivan JB：The interaction between pregnancy, diabetes, and long-term maternal outcomes. in Diabetes mellitus in pregnancy (2nd ed). ed by Reece EA, Coustan DR, New York, Churchill Livingstone, pp389-397, 1995
3. O'Sullivan JB：Gestational diabetes: factors influencing rate of subsequent diabetes. in Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. ed by Sutherland HW, Stowers JM, New York,

- Springer-Verlag, p429, 1978
4. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al : Type2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **373** : 1773-1779, 2009
  5. Carpenter MW, Coustan DR : Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* **144**: 768-773, 1982
  6. 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* **23** (suppl 1) : S4-S19, 2000
  7. Alberti KG, Zimmer 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 Med* **15** : 539-553, 1998
  8. Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* **34** (suppl 2) : 123-126, 1985
  9. The HAPO study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *N Eng J Med* **358** : 1191-2002, 2008.
  10. 妊婦の糖尿病判断基準ならびに管理検討小委員会：栄養代謝問題委員会報告—糖代謝異常妊婦とくに妊娠糖尿病の診断に関する指針(案)—。日本産科婦人科学会誌 **36** : 2055-2058, 1984
  11. 安日一郎：妊娠糖尿病の診断基準に関する一考察 妊婦耐糖能異常軽症例の検討から。日本産科婦人科学会誌 **43** : 1501-1507, 1991
  12. Forest JC, Massé J, Garrido-Russo M : Glucose tolerance test during pregnancy: the significance of one abnormal value. *Clin Biochem* **27** : 299-304, 1994
  13. Hunter DJS, Kierse MJNC : Gestational diabetes. in *Effective care in pregnancy and childbirth*. ed by Chalmers I, Enkin M, Kierse M, Oxford, England, Oxford University Press, pp403-410, 1989
  14. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group : Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Eng J Med* **352** : 2477-2486, 2005
  15. Landon MB, Spong CY, Thorn E, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network : A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* **361** : 1339-1348, 2009
  16. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al : International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* **33** : 676-682, 2010
  17. O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, et al; Atlantic DIP



筆者プロフィール

安日 一郎

1981年 鹿児島大学医学部卒業

長崎大学産科婦人科学教室入局

1995～1997年 米国ブラウン大学留学

長崎大学講師，同助教授を経て，

現在，国立病院機構長崎医療センター産婦人科部長（総合周産期母子医療センター長，地域連携室長を兼任）

日本糖尿病・妊娠学会理事，ALSO インストラクター

collaborators : Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia* **54** : 1670-1675, 2011

18. 日下秀人, 杉山 隆, 佐川典正, 他 : JAGS trial による新基準 GDM スクリーニング法に関する検討. *日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌* **17** : 24, 2011

19. 山下 洋, 釘島ゆかり, 楠目晃子, 他 : 妊娠糖尿病の管理に関する新たな提案 : リスク因子を考慮した管理指針. *糖尿病と妊娠* **11** : S34-S35, 2011

20. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S : Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* **204** : 479-487, 2011

21. Langer O, Yogev Y, Most O, et al : Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* **192** : 989-997, 2005

22. Committee on Obstetric Practice : ACOG Committee Opinion No. 435 : postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* **113** : 1419-1421, 2009

23. 安日一郎：妊婦ケアに関連したウィメンズヘルスケア：妊娠糖尿病をモデルとしたチーム医療としてのウィメンズヘルスケア。月刊地域医学 **26** : 405-411, 2012

## 妊娠糖尿病の最新のエビデンスと新たな課題

安日 一郎

Ichiro Yasuhi

独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 産婦人科 Dept. Obstetrics and Gynecology, NHO Nagasaki Medical Center

## はじめに

2010年1月、妊娠糖尿病（GDM）の新しい診断基準が国際糖尿病・妊娠学会（IADPSG）から提唱された[1]。これまで各国でばらばらであったGDMの診断基準が国際的に統一される過程の第一歩である。我が国では2010年6月、世界に先駆けて新診断基準を採用、新診断基準のもとでの新たな診療が開始された[2]。この新基準の採用によってGDM診療がどのように変化するのか、その変化にどのように対応すればよいのか、という臨床的課題について解説するとともに、ハイリスクGDMという新しい概念を提唱したい。

## 新診断基準で変わること：2つの主な変更点[3]，[4]

新診断基準では、従来の診断基準と比べて2つの大きな改訂が行われた。第一は、GDMの定義の変更である。従来は、「妊娠中にはじめて診断されたあらゆる程度の耐糖能異常」をGDMと定義されていた。この従来の定義では、妊娠中にはじめて診断されたものは妊娠前糖尿病（妊娠前

に既に診断されていた糖尿病）と同等の重症例（妊娠前に発症しているにもかかわらず診断されていなかった妊娠前糖尿病）から分娩後には正常化する狭義のGDMに相当する軽症例まで、全ての耐糖能異常を包括していた。今回の変更では、GDMを「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。」と定義し、妊娠前糖尿病に該当する重症例を、「妊娠時に診断された明らかな糖尿病（overt diabetes in pregnancy）」と定義して区別した（図1）。このことで重症例と軽症例が区別して管理されることとなり、重症度に応じた、より合理的な管理が推進されることが期待される。

第二の変更は、GDM診断の異常ポイント数の変更である（表1）。従来の診断基準では、空腹時、糖負荷後1時間および2時間値の3つのカットオフ値のうち、2つ以上の異常ポイントを認めた場合にGDMと診断していた。新基準では3つのカットオフ値の1つでも異常を認めればGDMと診断されることとなった。3つのそれぞれのカットオフ値も、従来の基準と概ね類似した数値であり、GDM

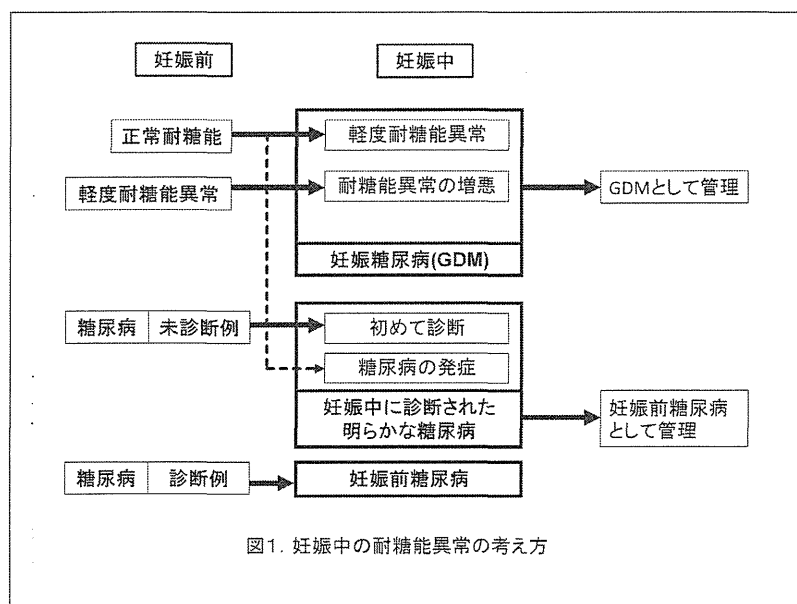


図1. 妊娠中の耐糖能異常の考え方

表1. 妊娠糖尿病(GDM)の新旧の診断基準の比較

75gOGTT	新国際標準診断基準 (2010)	日本産科婦人科学会 (1984)
空腹時 (mg/dl)	92	100
1時間 (mg/dl)	180	180
2時間 (mg/dl)	153	150
GDM診断	1点以上の異常値	2点以上の異常値

と診断するための異常ポイント数の変更の方がより影響が大きい。

### 新基準の導入によって GDM の頻度が増加する

新旧の診断基準のカットオフ値が概ね類似し、新基準では1ポイントのみの異常でGDMと診断されることから、2ポイント以上の異常としていた従来の診断基準に比べて、GDMの頻度が明らかに増加すると推測される。2,543例のスクリーニング症例を対象に、599例の75gOGTTを施行した自験例の後方視的検討では、旧診断基準で3.5%であったGDMは、新診断基準では7.0%と2倍に増加する結果であった[3]。これはグルコースチャレンジ試験(GCT)をスクリーニング法として用いる2段階法での結果である。「もし全例に直接75gOGTTを施行したら」という日本人を対象にしたシミュレーションによると、新基準では12%程度がGDMと診断されると推測される[5]。従来の診断基準の頻度の4倍である。そして、新基準で新たにGDMと診断される症例の90%以上は1ポイントのみの異常例である[3]。

### 増加する GDM にどう対応するか？

4倍に増加が予想されるGDMに対し、旧基準のように2ポイント以上の異常例をより重症GDMと考えて、従来のGDMとしてのインスリン治療も含めた「重装備」管理とし、1ポイントのみの異常は食事療法のみによる「軽装」管理でよいのではないか、という意見がある。果たしてそのような考え方は本当に合理的であろうか？

GDMの歴史を遡れば、従来のGDM診断に際して設定された2ポイント異常の以上という診断基準は、GDM既往女性が将来的に糖尿病を発症する危険度が高いというエ

ビデンス[6]がもととなっている。このことは、長い間GDMの診断基準が周産期予後との関連が希薄である、というGDMの疾患概念そのものを揺るがす批判ともなっていた。妊娠中の母体高血糖と周産期有害事象との関連を明らかにしたHAPO(Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)研究[7]がこの問題に終止符を打った。HAPO研究は、糖尿病よりも軽症の母体高血糖が、巨大児をはじめとした種々の周産期合併症と明らかに関連があるという高いレベルのエビデンスを提供したのである。新診断基準はこのHAPO研究のデータをもとに策定された。HAPO研究では、75gOGTTの空腹時、1時間値、2時間値の各血糖値はそれぞれ独立して周産期有害事象と関連していることが明らかとなり、そのことが新診断基準において1ポイントでも異常があればGDMと診断する根拠となっている。また、旧診断基準でも、1ポイント異常例の周産期予後が不良であることについては多々報告があり、「1ポイント異常」と「2ポイント以上の異常」で重症度を区別する根拠は乏しい[3]。

### ハイリスク GDM という新たな概念による GDM 管理指針

今回の新診断基準の導入にあたり、「妊娠時に診断された明らかな糖尿病」の診断に関して、次のような我が国独自の注釈を追記した。

「HbA1c < 6.5% (HbA1c [JDS] < 6.1%) で75gOGTT 2時間値  $\geq$  200 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嚴重なフォローアップが必要である。」[2]