

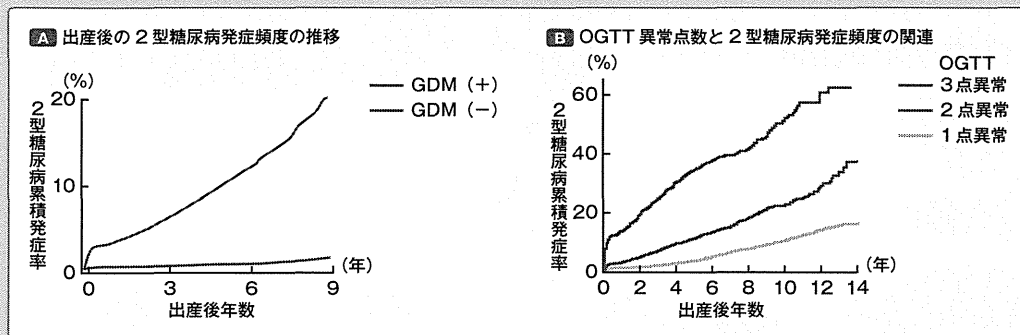


図1 GDM既往女性の2型糖尿病発症リスク(文献5一部改変)

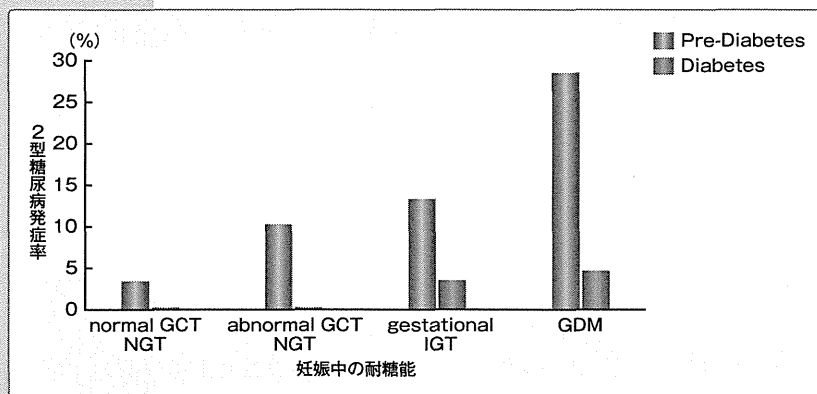


図2 妊娠中の耐糖能と産後3ヵ月時における糖代謝異常発症リスクの関連(文献7一部改変)

Diabetes: 空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl or 75 g OGTT2時間値 ≥ 200 mg/dl
 Pre-diabetes: 空腹時血糖値 110 ~ 125 mg/dl and/or 75 g OGTT2時間値 140 ~ 200 mg/dl
 GCT: glucose challenge test, NGT: normal glucose tolerance, IGT: impaired glucose tolerance,
 GDM: 3-h 100 g OGTTで判定

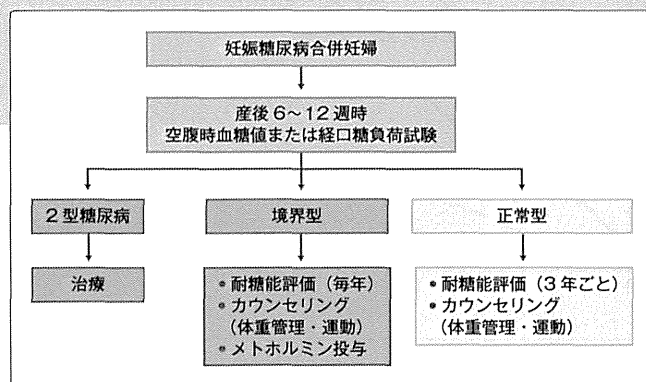
GDM既往女性では、以後の妊娠においてGDMを呈する可能性が高いことも指摘されている。1991～2008年に2回の出産を経験した6万5132名の周産期データを解析した結果、第1子妊娠時GDM例における第2子妊娠時のGDM合併率は41.3%であった(調整オッズ比: 13.2, 95% CI 12.0～14.6)⁹⁾。したがって、前回妊娠時にGDMを呈した妊婦に対しては、妊娠初期の耐糖能スクリーニングが必須と考えられる。

2010年、周産期合併症の発症リスクに基づいたGDM診断基準が発表され、日本ではこの新基準がいち早く導入された¹⁰⁾。新基準では、旧基準より軽度の糖代謝異常でもGDMと診断されるが、基準改定後のGDM合併妊婦が産後に糖代謝異常を発症するリスクに関する知見は少ない。たとえば、和栗らの旧基準に基づいたデータ再解析では、新基準GDM既往女性における産後5年時および10年時の2型糖尿病発症率はそれぞれ約20%および約30%

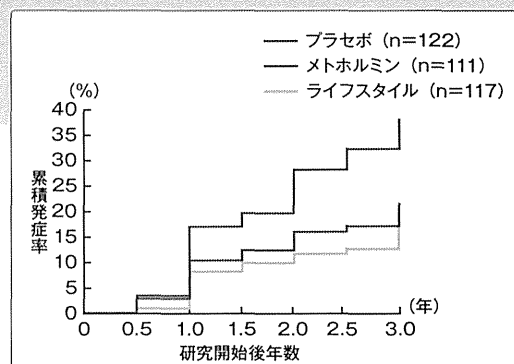
であること、また、OGTT異常点数の増加に伴い2型糖尿病への進展リスクが増大することが判明した¹¹⁾。また、筆者らの施設の周産期データを用いた検討では、OGTT異常点数の増加に伴い β 細胞機能不全の重症度が増大し、産後糖代謝異常の発症リスクが上昇する可能性が示唆された¹²⁾。したがって、基準改訂後のGDM例においても、出産後の定期的な経過観察が望ましいと考えられる。

産後フォローアップおよび早期治療介入

糖代謝異常への進展のリスクを考えると、GDM例では産後早期からの定期的フォローアップが望ましい。たとえば、米国では産後6～12週時にOGTTもしくは空腹時血糖値による耐糖能再評価を行い、その結果に基づいた



■図3 米国におけるGDM合併妊婦の産後フォローアップガイドライン(文献13一部改変)



■図4 GDM既往女性においてライフスタイル介入およびメトホルミン投与が2型糖尿病発症に与える影響(文献18一部改変)

フォローアップが提唱されている（■図3■）¹³⁾。一方、日本産科婦人科学会の診療ガイドラインでは産後6～12週時にOGTTによる耐糖能再評価が推奨されているが、現時点では初回耐糖能評価後のフォローアップ間隔などについては言及されていない^{14, 15)}。

GDM既往女性では、運動および食生活に注意を払い、インスリン感受性の低下を防ぐことが2型糖尿病発症の予防に繋がる。ヒスパニック系GDM既往女性を対象としたBuchananらの後ろ向き研究では、インスリン感受性改善薬（トログリタゾン）投与が2型糖尿病発症の予防および膵β細胞機能の維持に寄与することが明らかとなった¹⁶⁾。また、耐糖能異常（IGT）患者を対象としたライフスタイル介入およびメトホルミン投与の効果を検討したDiabetes Prevention Program（DPP）には350名のGDM既往女性が含まれており、GDM既往女性に関するサブグループ解析が報告されている^{17, 18)}。3年間の追跡調査の結果、対照群に比べて、ライフスタイル介入群およびメトホルミン投与群では2型糖尿病発症率が約50%低下することが明らかとなった（■図4■）。したがって、GDM既往女性においても、IGT患者と同様にライフスタイル介入とメトホルミン投与の両方が2型糖尿病発症予防に有効であった。

産後フォローアップの現状

欧米・アジアを中心に、肥満および2型糖尿病の人口

増加が社会的問題となっている。GDM既往女性における注意深いフォローアップは肥満および2型糖尿病の予防策とされるが、産後耐糖能検査の受診率は決して高くはない。たとえば、米国西海岸の医療グループであるKaiser Permanente Northern Californiaにおける調査では、1995年に約20%であった産後耐糖能検査の受診率は年々上昇傾向を示したものの、2006年の受診率は約60%にとどまった¹⁹⁾。また、2008～2010年の臨床研究報告のsystematic reviewでは、産後の受診率は34～73%であることが示されている²⁰⁾。フォローアップ率が低い理由として、医療従事者や産婦自身の認識不足、医療費の問題、またフォローアップ体制の不備などが指摘されている。実際に、産婦や医療従事者への教育、電話や郵便・メールを用いたGDM既往女性への積極的な働きかけがフォローアップ率の向上に有効であった臨床研究も報告されている²¹⁾。

これまで日本では、GDM診療に関する全国レベルでの実態調査は行われていなかった。そこで筆者らは、日本周産期・新生児医学会専門医制度研修施設（研修施設：650施設）および日本産婦人科医会所属の産婦人科医療施設（医会施設：2072施設）を対象に、糖代謝異常スクリーニングおよびGDM診療に関するアンケート調査を施行した²²⁾。調査では1140施設（研修施設：338施設、医会施設：802施設）から回答が得られた（回答率42%）。1140施設のうち、GDM例に対してOGTTによる産後耐糖能評価を行っている施設は593施設であった。糖尿病専門医勤務の有無別にみると、専門医勤務施設のほうが不在施設よりもフォローアップに対する認識が高い傾向を認

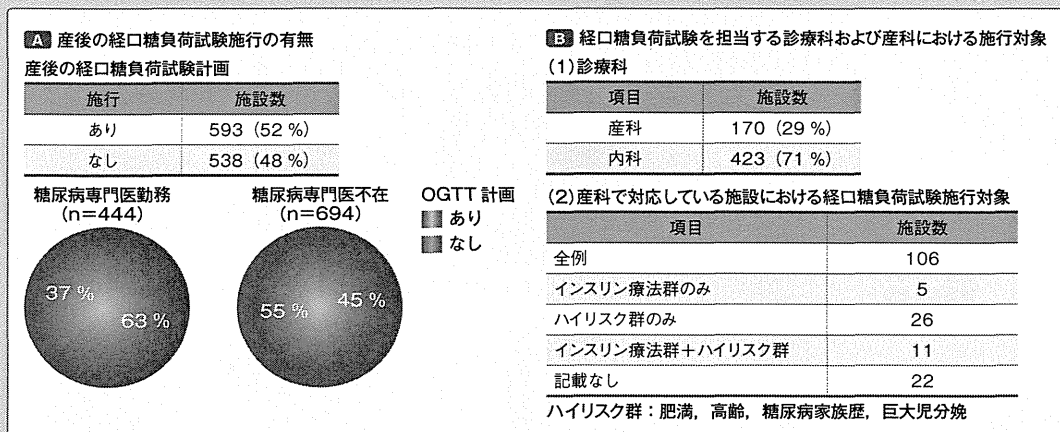


図5 GDM合併妊婦における産後耐糖能検査の現状(文献22一部改変)

表1 GDM既往女性における糖尿病への進展に関与する因子

肥満(BMI≥25)
妊娠初期に診断されたGDM
インスリン療法導入
糖尿病家族歴
複数回の妊娠におけるGDM

表2 75 g OGTTを用いた膵β細胞機能の評価法(oral disposition index)(文献24一部改変引用)

1. $IS_{OGTT} \times AUC_{Ins}/glu$
2. $insulinogenic\ index \div fasting\ plasma\ insulin$
● IS_{OGTT} : insulin sensitivity index from OGTT $= 10000 / \sqrt{(FPG \times FPI) \times (mean\ G \times mean\ I)}$
● AUC_{Ins}/glu : area-under-the-insulin-curve to area-under-the-glucose-curve $= AUC_{Ins} \div AUC_{glu}$
● $insulinogenic\ index = (Insulin_{30\ min} - Insulin_{0\ min}) \div (PG_{30\ min} - PG_{0\ min})$

FPG : fasting plasma glucose (mg/dl), FPI : fasting plasma insulin ($\mu U/ml$)
mean G, mean I : mean value during OGTT, calculated using the trapezoidal rule
Use measurements at 0, 60, 120 min
Oral disposition indexとして、 $IS_{OGTT} \times AUC_{Ins}/glu$ および $Insulinogenic\ Index / fasting\ plasma\ insulin$ が提唱されている。

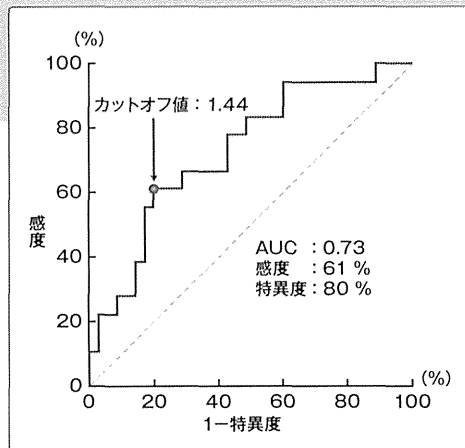
めた(図5-A)。また、OGTTによる産後耐糖能評価を行っている593施設のうち170施設では産科医がフォローアップを担当し、そのうち過半数の施設で「GDM全例」をOGTT施行対象としていることが判明した(図5-B)。今回のアンケート調査からは、日本においても産後の耐糖能検査の重要性に関する産科医の認識は決して十分とはいえ、フォローアップ体制の構築には産科医と内科医の連携が必要とされる現状が明らかとなった。

産後糖代謝異常発症のハイリスク群

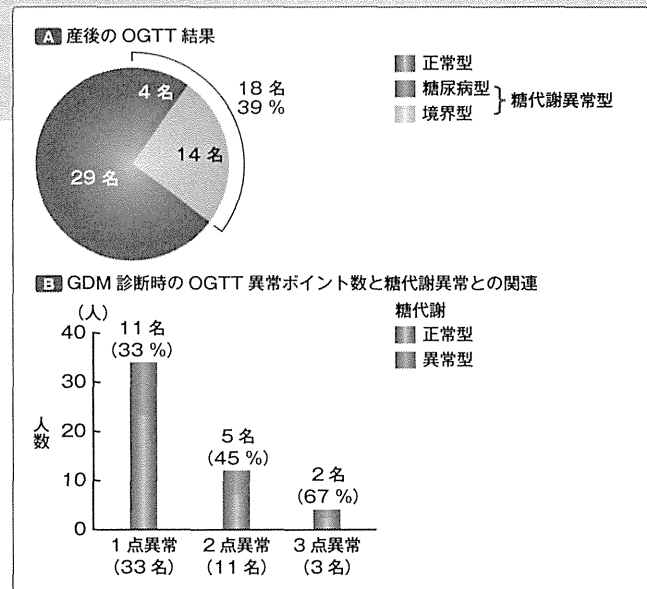
【表3】に、GDM例において2型糖尿病進展と関連するリスク因子を示す。最近では、Baptiste-Robersらが一定基準を満たす臨床研究報告のsystematic reviewを行い、①肥満、②妊娠初期診断、③インスリン療法の導入が2

型糖尿病進展のリスク因子であることを示している²³⁾。

2型糖尿病の病態に関与する膵β細胞機能の評価を目的として、OGTTを用いた指標(oral disposition index ; oral DI)が提唱されている(【表2】)²⁴⁻²⁶⁾。Utzschneiderらの検討によると、 $insulinogenic\ index / fasting\ plasma\ insulin$ はOGTT施行10年後の2型糖尿病の発症予測に有用であった²⁷⁾。そこで、筆者らは自施設において診療した旧基準時のGDM例(51例)を対象とし、膵β細胞機能指標による産後早期の糖代謝異常発症予測を試みた^{12, 28)}。Oral DIとして $IS_{OGTT} \times AUC_{Ins}/glu$ を用いた場合、receiver-operating characteristic (ROC) 解析から感度および特異度がそれぞれ61 %および80 %であることが明らかになった(【図3】)。一方、 $insulinogenic\ index / fasting\ plasma\ insulin$ も同等の予測能を示したが(感度および特異度：67 %および83 %，カットオフ値：0.064)，BMIおよび糖尿病家族歴で調整した結果、 $IS_{OGTT} \times AUC_{Ins}/glu$ のほうが産後早期の糖代謝異常発症予測に



【図6】 GDM診断時の膵β細胞機能指標による産後糖代謝異常の発症予測(文献12改変)
膵β細胞機能指標として $IS_{OGTT} \times AUC_{ins}/glu$ を用いた場合の receiver-operating characteristic 解析結果を示す。



【図7】 基準改定後のGDM合併妊婦の産後耐糖能(文献29)

有用な指標であると考えられた。

診断基準改定後のGDM合併妊婦の臨床像と産後早期糖代謝異常発症の予測指標

筆者らの施設では、産科と内科が連携して糖代謝異常合併妊娠の周産期管理を行っている。具体的には、GDM例には原則として血糖自己測定を行い、食事療法のみで血糖コントロールが不良の場合は積極的にインスリン療法を導入する。また、産後1ヵ月ごろに内科外来を再診し、体調を確認したうえで内科での耐糖能検査の日程を決定している。基準改定後の2011年1月～2012年5月に周産期管理を行ったGDM合併妊婦90名のうち47名が産後4～6ヵ月に耐糖能評価を受けた(産後フォローアップ率: 52%)。具体的には、糖代謝正常29名、糖代謝異常型18名(境界型14名、糖尿病型4名)であった(【図7-A】²⁹⁾。また、GDM診断時のOGTT異常点数別に検討すると、OGTT1点、2点および3点異常例のそれぞれ33%、45%、67%において糖代謝異常を認めた(【図7-B】)。以上より、約40%のGDM既往女性に糖代謝異常を認め、OGTT異常点数の増加に伴い糖代謝異常を示す頻度が高くなる可能性が示唆された。

「産後糖代謝異常発症のハイリスク群」で示したように、筆者らの解析では、膵β細胞機能の指標は「旧基準GDM例」の産後早期糖代謝異常の予測に有用であった。そこで、同様の手法を用いて「基準改定後のGDM例」の産後早期糖代謝異常の予測指標を検討した²⁹⁾。まず、糖代謝正常型および異常型におけるGDM診断時の臨床像を比較したところ、OGTT1時間・2時間値、インスリン分泌(AUC_{ins}/glu)および膵β細胞機能指標(Oral DI)に関して両群間で有意差を認めた(【表3】)。なお、両群の母体背景(年齢、糖尿病家族歴、BMI、肥満など)は同等であった。さらに、ROC解析では、OGTT1時間値およびOral DIがほぼ同等の予測能を示した(カットオフ値: 160 mg/dlおよび1.72)(【表4】)。このように、基準改定後でも妊娠中のOGTT結果を用いた発症予測は産後早期の糖代謝異常発症者の抽出に有用と考えられ、今後多数例を用いて検討予定である。

おわりに

GDM既往女性是将来的な糖代謝異常のハイリスク群である。産後に耐糖能評価を行うことが推奨されているが、現状ではその受診率は決して十分ではない。フォローアップ

特集 妊娠糖尿病の最先端

表3 妊娠糖尿病診断時の血糖プロファイルおよび metabolic phenotype (文献29一部改変)

A 血糖プロファイル

		産後糖代謝正常群 (n=29)	産後糖代謝異常群 (n=18)
OGTT (血糖値)	0分値 (mg/dl)	88.6±8.4	87.7±7.8
	1時間値 (mg/dl)	157.2±33.9	185.6±21.3*
	2時間値 (mg/dl)	137.8±32.6	160.3±23.9**
OGTT2/3点陽性 (例)		7 (24 %)	7 (39 %)
ハイリスク GDM (例)		0 (0 %)	1 (5.6 %)

B metabolic phenotype

	産後糖代謝正常群 (n=29)	産後糖代謝異常群 (n=18)
IS _{OGTT}	6.01±3.49	6.41±3.25
AUC _{Ins/glu}	0.47±0.24	0.32±0.13*
Oral DI	2.19±0.10	1.74±0.12**

ハイリスク GDM : OGTT2時間値 > 200 mg/dl かつ HbA1c (JDS) < 6.1 %

Oral DI = IS_{OGTT} × AUC_{Ins/glu}

*p < 0.01, **p < 0.05

表4 GDM診断時の臨床像を用いた産後糖代謝異常の予測 (文献29一部改変)

OGTT (血糖値)	感度 (%)	特異度 (%)	ROC曲線下面積
1時間値	94	48	0.74
2時間値	89	51	0.70
Oral DI	72	71	0.74
AUC _{Ins/glu}	61	67	0.68

ブ率の向上には、①妊婦・産褥婦に適切な医療情報を提供すること、②GDM診療に携わる医療従事者(産科・内科医師、助産師、看護師)がフォローアップの重要性を再認識すること、③アドヒアランスの高いフォローアップ体制を確立すること、などが必要である。産科と内科が積極的に連携してGDM診療にあたることで、フォローアップ率の向上に寄与すると考えられる。

文献

- Buchanan TA *et al.*, Nat Rev Endocrinol. 2012; 8(11): 639-49.
- O'Sullivan JB, Diabetes. 1991; 40 Suppl 2: 131-5.
- O'Sullivan JB, In: Diabetes mellitus in pregnancy. 2nd ed. Churchill Livingstone; 1995.
- Bellamy L *et al.*, Lancet. 2009; 373(9677): 1773-9.
- Chodick G *et al.*, Diabet Med. 2010; 27(7): 779-85.
- 和栗雅子 他, 日本末病システム学会雑誌. 2006; 12: 148-51.
- Retnakaran R *et al.*, Diabetes Care. 2008; 31(10): 2026-31.
- Retnakaran R *et al.*, Diabetes Care. 2010; 33(8): 1798-804.
- Getahun D *et al.*, Am J Obstet Gynecol. 2012; 203(5): 467 e461-6.
- 糖尿病の分類と診断基準に関する調査検討委員会, 糖尿病. 2010; 53: 450-67.
- 和栗雅子, 新診断基準による妊娠糖尿病合併女性の糖代謝予後に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金「女性における生活習慣病戦略の確立—妊娠中のイベントにより生活習慣病ハイリスク群をいかに効果的に選定し予防するか」. 平成23年度 総括・分担研究報告書. 2012; 44-50.
- 宮越 敬, 日本産科婦人科学会雑誌. 2012; 64 (11): 2265-78.
- Landon MB *et al.* In: Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 6th ed. Saunders, 2012.
- 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会, 産婦人科診療ガイドライン産科編. 2011: pp16-20.
- 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会, 産婦人科診療ガイドライン産科編. 2011: pp142-6.
- Buchanan TA *et al.*, Diabetes. 2002; 51(9): 2796-803.
- The Diabetes Prevention Program Research Group, Diabetes Care. 1999; 22(4): 623-34.
- Ratner RE *et al.*, J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(12): 4774-9.
- Ferrara A *et al.*, Diabetes Care. 2009; 32(2): 269-74.
- Tovar A *et al.*, Prev Chronic Dis. 2011; 8(6): A124.
- Vesco KK *et al.*, Am J Obstet Gynecol. 2012; 207(4): 283.e1-6.

- 宮越 敬, 妊婦健診時の糖代謝異常のスクリーニングと妊娠糖尿病管理に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金「妊娠を起点とした将来の女性および次世代の糖尿病・メタボリック症候群発症予防のための研究」. 平成24年度 総括・分担研究報告書. (本年6月頃報告書発刊予定)
- Baptiste-Roberts K *et al.*, Am J Med. 2009; 122(3): 207-14.e4.
- 宮越 敬 他, 産科と婦人科. 2012; 79: 39-43.
- Retnakaran R *et al.*, Obesity (Silver Spring). 2008; 16(8): 1901-7.
- Retnakaran R *et al.*, Diabet Med. 2009; 26(12): 1198-203.
- Utzschneider KM *et al.*, Diabetes Care. 2009; 32(2): 335-41.
- Saisho Y *et al.*, Diabetes Care. 2012; 35(4): e32.
- 宮越 敬 他, 糖尿病と妊娠. (学会記録として投稿中)

Profile

宮越 敬 (みやこし けい)

1992年 慶應義塾大学 医学部 卒業

2009年 慶應義塾大学 医学部 産婦人科 専任講師, 現在に至る。

税所芳史 (さいしよ よしふみ)

慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科 助教

吉村泰典 (よしむら やすのり)

慶應義塾大学 医学部 産婦人科 教授

当院における新診断基準導入後の 妊娠糖尿病の臨床像に関する検討

Clinical features of women with gestational diabetes mellitus by new criteria

池ノ上 学 ¹⁾ Satoru Ikenoue	宮越 敬 ¹⁾ Kei Miyakoshi	税所 芳史 ²⁾ Yoshifumi Saisho	春日 義史 ¹⁾ Yoshifumi Kasuga
門平 育子 ¹⁾ Ikuko Kadohira	松本 直 ¹⁾ Tadashi Matsumoto	峰岸 一宏 ¹⁾ Kazuhiro Minegishi	吉村 泰典 ¹⁾ Yasunori Yoshimura

1) 慶應義塾大学医学部産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine

2) 同・内科

Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

受付日 2013 年 2 月 13 日 採択日 2013 年 6 月 10 日

【要約】 既報の新基準妊娠糖尿病 (GDM) の臨床像は、旧基準でのデータベース解析をもとに推測されたものが多く、基準改定後の実際の臨床像に関して十分な知見は得られていない。そこでわれわれは、基準改定後に当院にて妊娠初期から周産期管理を行った単胎妊婦 853 例を対象に、GDM の臨床像について後方視的検討を行った。853 例中 GDM 例は 101 例 (11.8%)、overt diabetes は 3 例 (0.3%) であった。さらに経口糖負荷試験 (OGTT) 陽性ポイント数に関して、OGTT 1 点陽性例は 69 例 (68%)、2 点/3 点陽性例は 32 例 (2 点陽性例: 24 例、3 点陽性例: 8 例) であった。また 101 例中 55 例は妊娠初期スクリーニングにて検出された。分娩までの血糖コントロールに関して、OGTT 1 点陽性例に比べて OGTT 2 点/3 点陽性例のインスリン導入率は有意に高値であった (20% vs. 84%, $p < 0.05$)。なお、OGTT 1 点陽性例のなかでは、糖尿病家族歴を有する場合にインスリン療法を要する頻度が高率であった。本検討により、OGTT 1 点陽性例は GDM の過半数を占めることが示され、糖尿病家族歴を有する OGTT 1 点陽性例では、インスリン療法を要する可能性を念頭においた周産期管理が必要と考えられた。

●キーワード: 新診断基準、妊娠糖尿病、糖尿病、自己血糖測定、インスリン療法

はじめに

2010 年 3 月に International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group から世界統一の妊娠糖尿病 (GDM) 診断基準が提言され、わが国でも同年 7 月から新基準の運用が開始された¹⁾。既報の基準改定後の GDM 臨床像は、旧基準でのデータベース解析をもとに推測されたものであり、新基準導入後の実際の臨床像に関する報告は少ない。そこで今回われわれは、当院における基準改定後の妊娠分娩管理例を用いて、GDM の臨床像に関する最新の知見を得ることを目的として本研究を行った。

対象と方法

対象は、2011 年 1 月から 2012 年 6 月に当院で GDM スクリーニングを受け分娩に至った単胎妊婦 853 例である。GDM スクリーニングとして、妊娠初期に危険因子 (肥満、糖尿病家族歴 [実父母が糖尿病に罹患]、巨大児出産既往、GDM 既往) と随時血糖値 (カットオフ値: 95 mg/dl)、中期に glucose challenge test (GCT: カットオフ値: 140 mg/dl) を用いた。なお、スクリーニング陽性例には 75g 経口糖負荷試験 (OGTT) を行い、新診断基準を用いて GDM の有無を判定した。

血糖値の管理目標を食前血糖値 < 100 mg/dl、かつ食

後2時間血糖値<120 mg/dlとし、血糖管理が不良の場合には積極的にインスリン療法を導入した。具体的には、まずGDM全例に6分割の食事療法（総摂取カロリー [kcal]：BMI<25、標準体重×30+350（妊娠初期は+150）；BMI≥25：標準体重×30）を指導した。軽度の糖代謝異常と考えられるOGTT 1点陽性例に関しては、外来通院にて自己血糖測定（SMBG）を導入し血糖値の評価を行った。一方、OGTT 2点/3点陽性例では、GDM診断後早期に血糖精査目的に入院としインスリン療法の適応を検討した。なお、インスリン不要例に対しても外来にてSMBGを継続した。

1. GDMの臨床像の検討

GDM例数、OGTT陽性ポイント数の内訳および診断時期を検討した。またGDM例をOGTT 1点陽性と2点/3点陽性例に分類し、母体年齢、肥満（BMI≥25）、GDM既往、糖尿病（DM）家族歴、診断時期、診断時HbA1cおよびグリコアルブミン、インスリン導入率を検討した。さらに、SMBGの結果をもとに、OGTT 1点陽性と2点/3点陽性例の食事療法中の毎食前および食後2時間平均血糖値を比較検討した。

2. OGTT 1点陽性例におけるインスリン療法導入予測因子の検討

OGTT 1点陽性例をインスリン療法導入群と食事療法単独群に分け、母体年齢、肥満（BMI≥25）、GDM既往、DM家族歴、診断時期、診断時HbA1cおよびグリコアルブミンを比較検討した。

なお統計解析にはStudent's t-testもしくはカイ二乗検定を用い、 $p<0.05$ を統計学的に有意差ありと判定した。

結 果

1. GDMの周産期臨床像の検討

GDM例は101例（11.8%）、overt diabetesは3例（0.3%）であった。またOGTT陽性ポイント数で分類すると、1点陽性例は69例（68%）、2点/3点陽性例は32例（2点陽性例；24例、3点陽性例；8例）であった（図1）。なお、101例のうち55例（54%）は妊娠20週以前の診断例であった。OGTT 1点陽性例と2点/3点陽性例の臨床像を比較したところ、OGTT 1点陽性例に比べてOGTT 2点/3点陽性例におけるインスリン導入率は有意に高値であった（表1）。一方、母体年齢、肥満（BMI≥25）、GDM既往、DM家族歴、診断時期、診断時HbA1cおよびグリコアルブミン値は同等であった。

血糖プロファイルの評価を目的として、OGTT 1点陽性例と2点/3点陽性例における食事療法中の血糖値の日内変動を比較した。OGTT 1点陽性例に比べ、OGTT 2点/3点陽性例は毎食前および朝食後において高血糖を示した（図2）。

2. OGTT 1点陽性例におけるインスリン療法導入予測因子の検討

OGTT 1点陽性例（69例）のうち、食事療法単独群およびインスリン療法導入群は、それぞれ55例およ

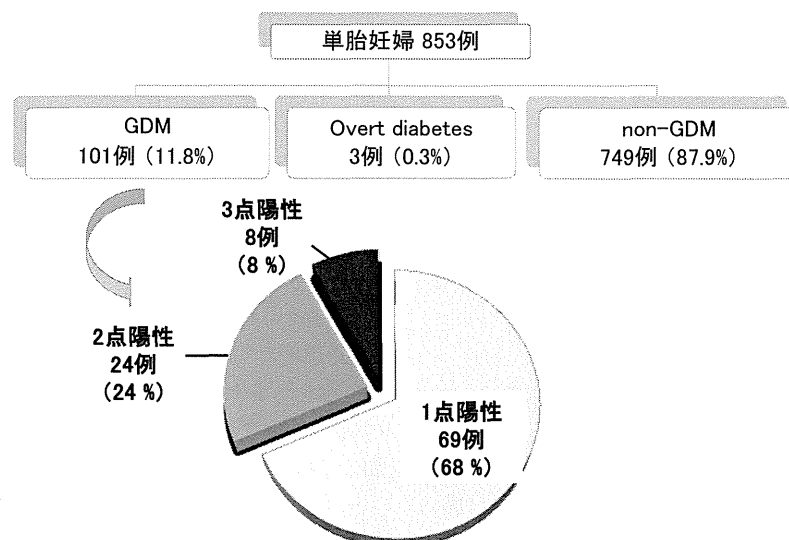


図1 当院における基準改定後の妊娠糖尿病の概要

表 1 妊娠糖尿病の臨床像

		OGTT1 点陽性 (N=69)	OGTT2 点/3 点陽性 (N=32)
年齢	(才)	36.1 ± 4.3	37.5 ± 5.3
肥満 (BMI ≥ 25)	(例)	10 (14%)	4 (13%)
GDM 既往	(例)	1 (1.5%)	1 (3.1%)
糖尿病家族歴	(例)	16 (23%)	8 (25%)
診断時			
HbA1c (JDS)	(%)	5.0 ± 0.3	5.1 ± 0.4
Glycoalbumin	(%)	14.2 ± 1.3	14.5 ± 1.5
妊娠 20 週以前の診断	(例)	38 (55%)	17 (53%)
インスリン導入	(例)	14 (20%)	27 (84%) ※

※P < 0.05

OGTT：経口糖負荷試験、GDM：妊娠糖尿病の臨床像

年齢、HbA1c (JDS)、glycoalbumin：平均±標準偏差

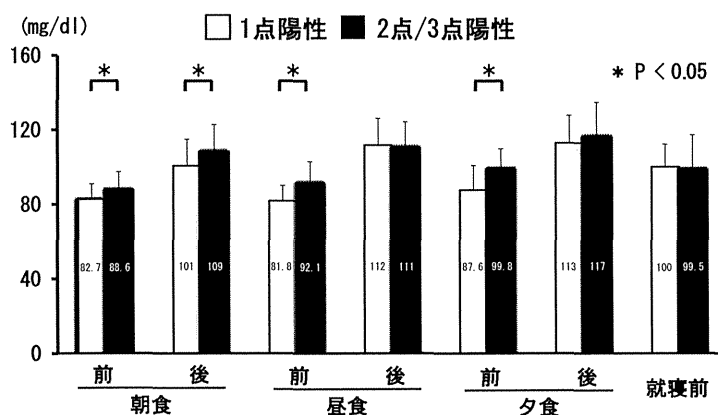


図 2 食事療法中の血糖プロフィール

食事療法中の自己血糖測定値をもとに、毎食前および食後 2 時間、就寝前の平均血糖値を算出した。OGTT1 点陽性例に比べ、OGTT2 点/3 点陽性例は毎食前および朝食後において有意に高血糖を示した。

び 14 例であった。食事療法単独群に比べインスリン療法導入群では、糖尿病家族歴を有する症例が高率であった (表 2)。また両群において、年齢、非妊時 BMI、診断時期、診断時 HbA1c およびグリコアルブミン値には有意差を認めなかった。

考 察

新基準導入後の当院における妊娠分娩記録の後方視的検討によると、基準改定後の GDM 頻度は約 11%、このうち約半数は妊娠初期 GDM スクリーニングにより診断された。1996～2010 年における当院の GDM

頻度が 2.3%であったことを考えると²⁾、基準改定により当院で周産期管理を行った GDM 合併妊婦は約 5 倍増加したことが判明した。わが国唯一の大規模臨床研究である「妊娠糖尿病のスクリーニングに関する多施設共同研究 (JAGS trial)」のデータ再解析では、GDM 頻度は約 4 倍増加することが指摘されている³⁾。今回のわれわれの検討結果を考慮すると、基準改定後の臨床現場において GDM 合併妊婦は約 4～5 倍に増加していると考えられる。

一方、当院における 2010 年以前の周産期データに新基準を適用して推定した GDM 頻度は 6.0%であった²⁾。したがって、実際には基準改定後には当初の推

表2 経口糖負荷試験1ポイント陽性例における食事療法単独群とインスリン療法導入群の臨床像の比較

		食事療法単独 (N=55)	インスリン療法導入 (N=14)
年齢	(才)	36.2 ± 4.0	35.9 ± 5.5
肥満 (BMI≥25)	(例)	8 (14.5%)	2 (14.3%)
GDM 既往	(例)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
糖尿病家族歴	(例)	9 (16.4%)	7 (50.0%) ※
診断時			
HbA1c (JDS)	(%)	5.0 ± 0.3	5.1 ± 0.4
Glycoalbumin	(%)	14.2 ± 1.3	14.0 ± 1.6
妊娠 20 週以前の診断	(例)	30 (54.1%)	8 (57.1%)

※P < 0.05

OGTT：経口糖負荷試験、GDM：妊娠糖尿病の臨床像
年齢、HbA1c (JDS)、glycoalbumin：平均±標準偏差

定を上回る GDM 合併妊婦の周産期管理を行うこととなった。当院では新基準導入に伴い、妊娠初期スクリーニング項目に従来の危険因子（肥満、糖尿病家族歴、巨大児出産既往、GDM 既往）に「随時血糖値（カットオフ値：95 mg/dl）」を追加した。妊娠初期に診断された GDM 例のスクリーニング陽性項目を解析したところ、55 例中 14 例では随時血糖値のみに異常を認めた（未発表データ）。このことから、スクリーニング法の変更が想定以上の GDM 合併妊婦の増加に関与している可能性も示唆された。

旧基準時のデータ再解析結果に一致して、GDM 例の約 70% が OGTT 1 点陽性例であることが判明した。また OGTT 1 点陽性例と 2 点/3 点陽性例の臨床像を比較したところ、母体背景および診断時期は同等であった。しかしながら、分娩までの血糖管理において OGTT 1 点陽性に比べ 2 点/3 点陽性を示す GDM 合併妊婦ではインスリン療法の導入を要する頻度が高率であった。したがって、OGTT 1 点陽性例に比べ 2 点/3 点陽性例の方が高血糖を呈しやすい可能性が示唆された。そこで、食事療法中の SMBG から得られた血糖プロフィールを解析したところ、OGTT 1 点陽性例に比べ 2 点/3 点陽性例では毎食前血糖値が高値を示すことが明らかとなった。OGTT 2 点/3 点陽性例の背景に存在する“インスリン分泌遅延”が食前の高血糖の関与するものと考えられた。

本検討により OGTT 1 点陽性例においてもインスリン療法を要する妊婦が存在することが示された。そこで、OGTT 1 点陽性例を食事療法単独群とインスリン療法導入群に分け、母体背景を比較したところ、イン

スリン療法導入群では糖尿病家族歴を有する頻度が高率であった。本邦では基準改定後の GDM、とくに軽度の糖代謝異常と考えられる OGTT 1 点陽性例の血糖プロフィールおよび周産期予後に関する情報は少なく、医療介入に関しても統一見解は得られていない。自験例では、糖尿病家族歴が OGTT 1 点陽性例のインスリン療法導入予測因子となりうると考えられた。今後、多数例の臨床情報解析に基づいた OGTT 1 点陽性例のインスリン療法導入予測因子の同定は、基準改定後の GDM の適切な周産期管理に不可欠と考えられる。

謝 辞

本発表に対して、第 28 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会学会長特別賞をいただきました。学術集会長の松田義雄先生をはじめ、選考委員の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 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
- 2) 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, 91 : 272-273, 2012
- 3) 増本由美, 増山 寿, 杉山 隆, 豊田長康, 平松祐司 : 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, 10 : 88-91, 2010

妊娠糖尿病既往女性における 産後早期糖代謝異常の発症に関する検討

Postpartum glucose intolerance in Japanese women with gestational diabetes
mellitus by new consensus criteria

宮越 敬 ¹⁾ Kei Miyakoshi	税所 芳史 ²⁾ Yoshifumi Saisho	池ノ上 学 ¹⁾ Satoru Ikenoue	春日 義史 ¹⁾ Yoshifumi Kasuga
門平 育子 ¹⁾ Ikuko Kadohira	松本 直 ¹⁾ Tadashi Matsumoto	峰岸 一宏 ¹⁾ Kazuhiro Minegishi	吉村 泰典 ¹⁾ Yasunori Yoshimura

1) 慶應義塾大学医学部産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine
2) 同・内科
Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

受付日 2013 年 2 月 7 日 採択日 2013 年 6 月 25 日

【要約】 妊娠糖尿病 (GDM) の新診断基準は周産期合併症のリスクをもとに作成されたものであり、産後早期糖代謝異常の発症リスクに関する知見は少ない。そこで本研究では基準改定後の当院における周産期データをもとに、GDM 既往女性の産後早期糖代謝異常の発症頻度およびその予測指標を検討した。対象は 2011 年以降に当院で周産期管理を行った新基準 GDM のうち産後 4～6 カ月に 75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を受けた女性 47 名 (GDM 診断時 OGTT1 点陽性 33 例; 2 点陽性 11 例; 3 点陽性 3 例) である。日本糖尿病学会診断基準をもとに産後早期糖代謝異常の有無を判定したところ、糖代謝正常型 29 名、糖代謝異常型 18 名 (境界型 14 名; 糖尿病型 4 名) であった。GDM 診断時 OGTT 陽性ポイント数別に検討すると、OGTT1 点、2 点および 3 点陽性例のおおの 33%、45%、67% において産後早期に糖代謝異常型を認めた。また receiver-operating characteristic (ROC) 解析を用いて GDM 診断時の血糖・metabolic phenotype による産後早期糖代謝異常の発症予測能を検討した。OGTT 1 時間値、2 時間値および oral disposition index (DI) による予測では、ROC 曲線下面積はそれぞれ 0.74、0.70 および 0.74 であった。ROC 解析に基づき OGTT 1 時間値、2 時間値および Oral DI のカットオフ値をそれぞれ 160 mg/dl、143 mg/dl、1.72 とした場合、産後早期糖代謝異常の発症予測に関する感度は 94%、89% および 72%、特異度は 48%、51% および 71% となった。以上より、OGTT1 時間値および 2 時間値および Oral DI が産後早期糖代謝異常発症予測に有用である可能性が示唆された。

●キーワード：妊娠糖尿病、産後早期糖代謝異常、75g 経口ブドウ糖負荷試験、インスリン感受性、インスリン分泌、膵β細胞機能

はじめに

諸家の検討により妊娠糖尿病 (GDM) 既往女性の産後 5～10 年における 2 型糖尿病発症頻度は約 20～60% であると推測され、GDM 既往女性は糖代謝異常の発症リスクが高い¹⁻⁴⁾。とくに、肥満、妊娠中のインスリン療法導入、妊娠初期診断などは、糖代謝異常

への進展に注意を要する臨床像とされている⁵⁾。

2010 年に発表された GDM の新診断基準は周産期合併症のリスクをもとに作成された基準である⁶⁾。新基準導入後間もないこともあり、基準改定後の GDM 合併妊婦の産後早期糖代謝異常の発症リスクに関する知見は少ない。そこで、今回われわれは、基準改定後の当院における周産期データをもとに GDM 既往女性の産後早期糖代謝異常の発症頻度およびその予測指標を

後方視的に検討した。

対象と方法

対象は2011年1月以降に当院で周産期管理を行い、出産後に75g経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）を受けたGDM既往女性47名（GDM診断時OGTT1点陽性33例；2点陽性11例；3点陽性3例）である（表1）。なお、GDM合併産婦に対しては授乳中の至適摂取カロリーを説明しているが、自己血糖測定、嚴重な栄養指導や薬物療法は導入していない。

検討1：産後早期糖代謝異常の評価

OGTT結果をもとに出産4～6カ月後における糖代謝異常の有無を判定した。具体的には、日本糖尿病学会診断基準を用いて耐糖能を正常型（空腹時<110 mg/dlかつ2時間値<140 mg/dl、糖尿病型（空腹時≥126 mg/dlまたは2時間値≥200 mg/dl）、境界型（正常型にも糖尿病型にも属さないもの）に分類した。

検討2：糖代謝正常型および異常型におけるGDM診断時臨床像の比較検討

対象を糖代謝正常型および異常型（境界型および糖尿病型）に分類し、両群におけるGDM診断時の母体背景、OGTT時の血糖値およびmetabolic phenotype（インスリン感受性・インスリン分泌・膵β細胞機能）を比較検討した。なお、OGTTにおける糖負荷前、糖負荷30分、60分、120分後のinsulin値（ins）とglucose値（glu）を用いて、インスリン感受性およびインスリン分泌をそれぞれinsulin sensitivity index（IS_{OGTT}）およびthe ratio of area-under-the-insulin-curve to area-under-the-glucose-curve（AUC_{ins}/glu）により算出した。また膵β

細胞機能の評価にはoral disposition index（Oral DI）を用い、ISOGTT×AUC_{ins}/gluにより算出した^{7,8)}。

検討3：産後早期糖代謝異常の発症予測指標の検討

上記検討2において両群間で有意差を認めた指標に関して、receiver-operating characteristic（ROC）解析を用いて、産後早期糖代謝異常の発症予測能を評価した。具体的には、まず任意の境界値に対して感度と特異度を算出した。続いて境界値を最小から最大まで変化させたときの感度と特異度を用い、横軸に偽陽性率（＝1－特異度）を縦軸に感度をプロットしたROC曲線を作成し、曲線下面積を算出した。今回の検討では、「感度＋特異度－1」が最大値となる境界値をROC解析から得られたカットオフ値とした。また産後OGTTにおける糖尿病型および境界型をまとめて糖代謝異常群とした。

統計学的検討

結果の表記は平均値±標準偏差もしくはpercentageとした。また統計解析にはStudent’s t-testもしくはカイ二乗検定を用い、p<0.05を統計学的に有意差ありと判定した。なお、統計解析ソフトはJMP version 9.0（SAS Institute Inc.）を用いた。

結 果

検討1：産後早期糖代謝異常の評価

産後4～6カ月における糖代謝異常の有無を判定したところ、糖代謝正常型29名、糖代謝異常型18名（境界型14名；糖尿病型4名）であった。GDM診断時のOGTT陽性ポイント数別に検討すると、OGTT1点、2点および3点陽性例のおおの33%、45%、67%において糖代謝異常型を認めた（表2）。

検討2：糖代謝正常型および異常型におけるGDM診断時の臨床像の比較検討

GDM診断時のOGTTにおいて、糖代謝正常型に比べ糖代謝異常型は負荷後1時間および2時間値が有意に高値を示した（表3）。またmetabolic phenotypeに関しては、糖代謝正常型と異常型のIS_{OGTT}は、それぞれ6.01±3.49および6.41±3.25であり、両群間に有意差は認められなかった。一方、糖代謝正常型に比べて糖代謝異常型のAUC_{ins}/gluおよびOral DIは有意に低値であった（AUC_{ins}/glu:0.47±0.24および0.32±0.13、p<0.05;Oral DI:2.19±0.60および1.74±0.48、p<0.01）（図1）。

表1 本研究における検討対象47例の妊娠中の臨床像

年齢	， 歳	36 ± 4
初産婦	， 例	26 (55.3%)
妊娠前BMI	， kg/m ²	21.5 ± 3.5
肥満（BMI≥25）	， 例	5 (10.6%)
糖尿病家族歴	， 例	1 (5.6%)
GDM診断時妊娠週数	， 週	21 ± 8
初期診断（妊娠20週以前）	， 例	21 (44.7%)
インスリン療法導入例	， 例	23 (48.9%)
分娩週数	， 週	37 ± 3
出生体重	， g	2696 ± 593
HFD	， 例	1 (5.6%)
LFD	， 例	6 (12.8%)

糖尿病家族歴：実父母が糖尿病を罹患
HFD：Heavy-for-date（出生体重≥90% tile）
LFD：light-for-date（出生体重<10% tile）

表2 GDM診断時のOGTT陽性ポイント数と産後早期糖代謝異常との関連

GDM診断時OGTT結果		産後早期OGTT結果		
		正常型 (n=29)	境界型 (n=14)	糖尿病型 (n=4)
1点陽性	(n=33)	22	9	2
2点陽性	(n=11)	6	3	2
3点陽性	(n=3)	1	2	0

各群における症例数を示した。

表3 妊娠糖尿病診断時の臨床像

		糖代謝正常群 (n=29)	糖代謝異常群 (n=18)
母体背景			
年齢	, 歳	35 ± 4	37 ± 4
糖尿病家族歴	, 例	0 (0%)	1 (5.6%)
妊娠前BMI	, kg/m ²	21.8 ± 3.7	21.1 ± 3.1
肥満 (BMI ≥ 25)	, 例	3 (6.4%)	2 (4.3%)
GDM診断時妊娠週数	, 週	20 ± 9	22 ± 7
初期診断 (妊娠20週以前)	, 例	13 (44.8%)	8 (44.4%)
インスリン療法導入例	, 例	12 (41.4%)	11 (61.1%)
OGTT (血糖値)			
0分値	, mg/dl	88.6 ± 8.4	87.7 ± 7.8
1時間値	, mg/dl	157.2 ± 33.9	185.6 ± 21.3 [#]
2時間値	, mg/dl	137.8 ± 32.6	160.3 ± 23.9 [*]
OGTT2/3点陽性	, 例	7 (24.1%)	7 (38.9%)
ハイリスクGDM	, 例	0 (0%)	1 (5.6%)
HbA1c (NGSP)	, %	5.3 ± 0.3	5.3 ± 0.3

糖尿病家族歴：実父母が糖尿病を罹病

OGTT: oral glucose tolerance test

糖代謝異常群：産後OGTTにおける糖尿病型および境界型をまとめて糖代謝異常群とした。

ハイリスクGDM：OGTT2時間値 ≥ 200 mg/dlかつHbA1c (NGSP) < 6.5%

p<0.01, *p<0.05

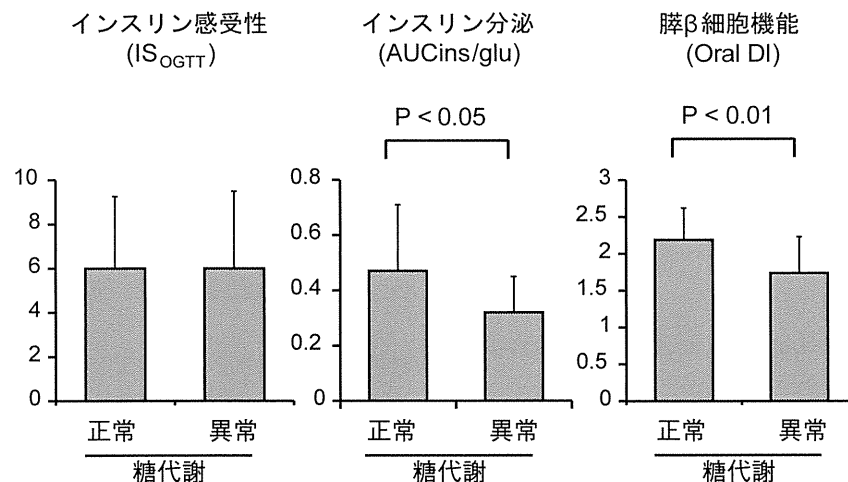


図1 産後糖代謝正常・異常群における妊娠糖尿病診断時の metabolic phenotype

糖代謝正常および異常群のインスリン感受性、インスリン分泌および膵β細胞機能を、それぞれISOGTT、AUCins/gluおよびoral disposition indexを用いて評価した。なお、各指標の算出法を以下に示す。

$$IS_{OGTT} = 10,000 / \sqrt{(\text{Gluc}_{0\text{min}} \times \text{Ins}_{0\text{min}} \times \text{mean Gluc} \times \text{mean Ins})}$$

AUCins/glu: the ratio of area-under-the-insulin-curve to area-under-the-glucose-curve

$$\text{Oral DI} = IS_{OGTT} \times \text{AUCins/glu}$$

Gluc_{0min} および Ins_{0min}: 75g 経口ブドウ糖負荷試験前の glucose 値および insulin 値

mean Gluc および mean Ins は 75g 経口ブドウ糖負荷試験における glucose 値および insulin 値の平均値であり、台形法にて算出した。

表 4 妊娠糖尿病診断時の臨床像を用いた産後早期糖代謝異常の予測

	感度 (%)	特異度 (%)	ROC-AUC	カットオフ値
OGTT (血糖値)				
1時間値	94	48	0.74	160 mg/dl
2時間値	89	51	0.70	143 mg/dl
Oral Disposition Index	72	71	0.74	1.72
AUCins/glu	61	67	0.68	0.33

OGTT: oral glucose tolerance test
AUCins/glu: the ratio of area-under-the-insulin-curve to area-under-the-glucose-curve
ROC-AUC: area under the receiver-operating characteristic curve
糖代謝異常群: 産後OGTTにおける糖尿病型および境界型をまとめて糖代謝異常群とした。

検討 3: 産後早期糖代謝異常の発症予測指標の検討
ROC 解析により OGTT 1 時間値、2 時間値および Oral DI のカットオフ値をそれぞれ 160 mg/dl、143 mg/dl、1.72 とした場合、感度は 94%、89% および 72%、特異度は 48%、51% および 71% となった (表 4)。ROC 曲線下面積の点では OGTT 1 時間値および Oral DI がほぼ同等の予測能を示した。

考 察

当院における基準改定後の周産期データの後ろ視的検討によると、産後 4～6 カ月において約 40% の GDM 既往女性に糖代謝異常を認めた。興味深い点は、OGTT 1 点陽性にて GDM と診断された妊婦においても少数ではあるが産後早期に糖代謝異常を認めたこと、OGTT 陽性ポイント数の増加に伴い糖代謝異常型を示す頻度が高くなったことである。また本検討の対象 47 例に旧基準を適用した場合の GDM 該当例は 10 例であり、このうち 7 例 (7/10、70%) に産後早期糖代謝異常を認めた。一方、旧基準非 GDM 該当例 37 例については 11 例 (11/37、30%) が産後早期糖代謝異常と判定された (未発表データ)。現在まで、新基準 GDM 既往女性の将来的な糖尿病発症リスクに関する知見は極めて少ない。例えば、和栗らの旧基準時の長期間追跡データの再解析によると、新基準 GDM 例における出産 5 年および 10 年後の糖尿病発症頻度は、それぞれ約 20% および約 30% であった⁹⁾。さらに、OGTT 陽性ポイント数の増加に伴い糖尿病への進展リスクが増加する可能性も指摘されている⁹⁾。また当院における旧基準時の周産期データを用いた検討では、OGTT 陽性ポイント数の増加に伴い、膵β細胞機能不全の重症度が増大し、産後早期糖代謝異常の発症リスクが上昇する可能性が示唆された^{8, 10)}。本検討の対象は少数例ではあるが、基準改定後の GDM 例においても出産後に定期的な経過観察が望ましいと考えられた。

旧基準 GDM を対象としたわれわれの検討では、GDM 診断時の Oral DI は産後早期糖代謝異常の発症予測に有用であった¹¹⁾。今回の新基準 GDM 合併妊婦の臨床像は旧基準時と異なることが予想されたため、基準改定後の GDM 例を対象に同様の検討を行った。本検討より得られた感度および ROC 曲線下面積を考慮すると、OGTT 1 時間および 2 時間値、Oral DI が産後早期糖代謝異常の発症予測に有用な指標の候補と考えられた。ただし、各指標の特異度は約 50～70% であり、決して高値ではないことに留意する必要がある。

出産後の糖代謝異常への進展のリスクを考えると、GDM 既往例では産後早期からのフォローアップが望ましい。しかしながら、現状では産後のフォローアップ率は十分ではない。例えば、Tovar らの systematic review によると、GDM 既往例の産後受診率は約 30～70% であった¹²⁾。また諸家の検討では産後のフォローアップ率が低い理由として、医療従事者や産婦自身の認識不足やフォローアップシステムの不備などが指摘されている。産後早期糖代謝異常のリスク評価に有用な妊婦臨床情報を同定することは、GDM 合併妊婦のなかでもとくに産後の耐糖能検査を必要とするハイリスク群の抽出や医療従事者および産婦自身のフォローアップに対する認識を高めることにつながる。本検討では、OGTT 1 時間および 2 時間値、Oral DI が産後早期糖代謝異常の予測指標候補と示唆されたが、今後多数例の解析を行い各指標の有用性を検証する予定である。

参考文献

1) O'Sullivan JB: Diabetes mellitus after GDM. Diabetes, 40 (Suppl.) 2: 131-135, 1991
2) Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al.: Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 373: 1773-1779, 2009
3) Chodick G, Elchalal U, Sella T, et al.: The risk of overt diabetes mellitus among women with gestational diabetes: a

- population-based study. *Diabet Med*, 27 : 779-785, 2010
- 4) 和栗雅子, 藤田富雄, 中西 功, 他 : 妊娠糖尿病および対照群の分娩後フォローアップ 分娩後の糖尿病発症に関連する因子. *日本未病システム学会雑誌*, 12 : 148-151, 2006
 - 5) Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, et al. : Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes : a systematic review. *Am J Med*, 122 : 207-214. e204, 2009
 - 6) 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
 - 7) 宮越 敬, 税所芳史, 田中 守, 他 : 日本人における妊娠糖尿病合併妊婦の膵 β 細胞機能に関する検討. *糖尿病と妊娠*, 10 : 44-47, 2009
 - 8) 宮越 敬 : 膵 β 細胞機能に着目した metabolic phenotype の検討. *日産婦会誌*, 64 : 2265-2278, 2012
 - 9) 和栗雅子 : 新診断基準による妊娠糖尿病合併女性の糖代謝予後に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金「女性における生活習慣病戦略の確立—妊娠中のイベントにより生活習慣病ハイリスク群をいかに効果的に選定し予防するか」平成 23 年度 総括・分担研究報告書, p44-50, 2012
 - 10) Miyakoshi K, Saisho Y, Tanaka M, et al. : Pancreatic beta-cell function in women with gestational diabetes mellitus defined by new consensus criteria. *Diabetes Care*, 34 : e8, 2011
 - 11) Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, et al. : Antepartum oral disposition index as a predictor of glucose intolerance postpartum. *Diabetes Care*, 35 : e32, 2012
 - 12) Tovar A, Chasan-Taber L, Eggleston E, et al. : Postpartum screening for diabetes among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Prev Chronic Dis*, 8 : A124, 2010

● 学会記録 ●

シンポジウム：糖尿病合併妊娠における臨床研究の行方

糖尿病合併妊娠の臨床研究：内科的観点から

Clinical research of diabetes mellitus in pregnancy, from the viewpoint of diabetologists

荒田 尚子
Naoko Arata独立行政法人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
Division of Metabolic disease and Endocrinology, Department of Women's Health,
National Center for Child Health and Development

受付日 2013 年 3 月 22 日 採択日 2013 年 6 月 10 日

【要約】 わが国の糖尿病合併妊娠は、その妊娠転帰や児の長期糖代謝予後を含め、多くの問題を抱えている。英国では、“診療ガバナンス”、すなわち“システムや環境を整えることで医療の質と安全性の向上を目指す考え方”に基づいて 1990 年代から医療改革が行われた。医療の質と安全性を高めるためには、科学的根拠に基づく医療の輪、すなわち「科学的根拠作成」「系統的レビュー施行および診療ガイドライン作成」「臨床応用」の 3 つの流れを closed loop システムとして同時に構築することが重要とされている。この“診療ガバナンス”をわが国の妊娠と糖尿病における診療へ応用できないかどうかを検討し、日本糖尿病・妊娠学会が主軸となり、ソフト面およびハード面での基盤（プラットフォーム）をナショナルセンターが提供してシステム構築を行うことを本シンポジウムにて提案した。糖尿病合併妊娠の転帰改善と子どもたちの健康を守るために、児の長期予後を見据えた登録調査、系統的レビューによるガイドライン作成、教育研修・資材提供の 3 つを closed loop にすることで、良質で安全な“科学的根拠に基づく医療”を実施できることを確信する。

● キーワード：糖尿病合併妊娠、臨床研究、ガイドライン、clinical governance

はじめに

わが国の糖尿病と妊娠に関連する臨床研究は、偉大な先達の先生方によって多くの業績が積み重ねられている。それに基づいた管理の進歩の結果、その周産期予後は確実に改善してきている。例えば、わが国の糖尿病合併妊娠の周産期死亡率は、大森ら^{1,2)}の調査によると 1970 年代には 7～11%であったのが、日本糖尿病・妊娠学会の研究事業として行われた 1996 年から 2002 年の糖代謝異常妊娠全国調査³⁾では約 1.6%に、2003 年から 2009 年の調査⁴⁾では 0.95%と報告された。これらの調査は、その対象や方法が同一ではないことから、単純に比較することはできないが、それでも周産期死亡率は明らかに改善しているといえよう。

しかし、この値は同時期の人口動態調査の周産期死亡率 0.43%と比較するとまだ高率である。また糖尿病合併妊娠における先天異常の発生頻度は、1970 年代より 5～8%で推移し^{1,4)}、日本産婦人科医会先天異常モニタリング調査による一般の奇形発生率の 2%弱と比較しても、まだまだ改善されるべき状態である。

糖尿病母体から生まれた児の糖代謝異常に関する長期予後調査については、東京女子医科大学糖尿病センターからの報告がある。それによると、1964 年から 1986 年に出生し、10 歳以上に成長した 201 児のうち、追跡可能であった 110 例中 9 例 (8.1%) が 10～23 歳で糖尿病を発症し、その母体のほとんどが 2 型糖尿病であったと報告されている⁵⁾。その後の同センターの調査では、light for gestational age 児の場合は、母体の糖尿病型にかかわらず児の耐糖能異常は高率の傾向が

あると報告されている⁶⁾。北欧の報告でも、18～27歳の妊娠糖尿病や1型糖尿病母体の児が2型糖尿病か耐糖能異常と診断された割合は21%および11%と対照群の4%に対し高率である⁷⁾。このように、国内外にかかわらず糖尿病母体の児の予後は憂慮すべき問題をはらんでいることが予想され、まだまだ妊娠と糖尿病に関する分野は多くの解決すべき問題がある。

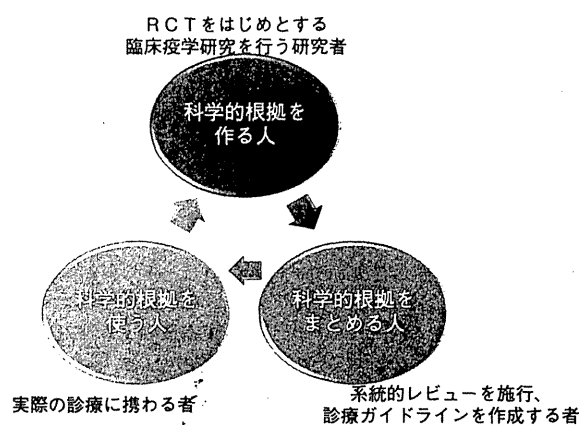
I. 英国における科学的根拠に基づく妊娠に関連した糖尿病診療

2008年に、米国糖尿病学会および英国 National Institute for Clinical Excellence (NICE) によって、それぞれ数百頁にも及ぶエビデンスに基づいた「糖尿病と妊娠の管理に関するガイドライン」が策定された^{8,9)}。米国糖尿病学会ガイドライン⁸⁾は糖尿病専門医の立場で作成されたのに対し、NICE ガイドラインは⁹⁾幅広い専門家や患者等が参加し、国の政策として作成された。1990年後半のサッチャー政権における英国の保健制度改革において「診療ガバナンス」というシステムや環境を整えることで、医療の質と安全性の向上を目指すという考え方がその根底にある^{10,11)}。また「診療ガバナンス」は「科学的根拠に基づく医療」、ひいては診療ガイドライン作成の基礎にあるものと考えられている(表1)。システムとして医療の質・安全性を高めるために、科学的根拠に基づく医療の輪、すなわち①科学的根拠作成、②系統的レビュー施行および診療ガイドライン作成、③臨床応用、の流れの closed loop システムを同時に構築することが重要と考えられている(図1)¹¹⁾。2008年のNICEから妊娠と糖尿病のガイドラインが策定されて以降、英国ではガイドラインに基づいた妊娠前、妊娠中、産後の教育プログラムが実施された。アイルランドの大西洋沿岸地域で2005～2007年および2008～2010年のプログラム実施前後での糖尿病合併妊娠の妊娠転帰が前向きに評価された¹²⁾。その結果、妊娠前ケアへの参加数は28%から52%に増加し($p=0.011$)、妊娠前から妊娠中の血糖コントロールの改善のみならず、周産期死亡率を6.2%から0.65%と著明に減少させ($p<0.001$)、1型糖尿病母体の児の large for gestational age 児率を30%から26%に減少させた($p=0.02$)。これによって、この科学的根拠に基づく医療の closed loop システムが糖尿

表1 診療ガバナンス (Clinical Governance) とは

- ガバナンスとは組織や社会に関与するメンバーが主体的に関与を行なう、意思決定、合意形成のシステムである。
- 診療ガバナンスという言葉はシステムや環境を整えることで、医療の質と安全性の向上を目指す考え方であり、英国の保健制度改革におけるキーワードのひとつである
— Scally and Donaldson, BMJ 1998;317:61-65
- 診療ガバナンスという考え方は「科学的根拠に基づく医療」、ひいては診療ガイドライン作成の基礎にあるものとして考えられている

森臨太郎 英国・NICE診療ガイドラインの実践 あいみつく 27;2006:5-10より 一部改訂



森臨太郎 英国・NICE診療ガイドラインの実践 あいみつく 27;2006:5-10

図1 科学的根拠に基づく医療の輪

病合併妊娠の医療の質を確実に向上させることが明らかになった。

II. “診療ガバナンス”のわが国における妊娠と糖尿病の診療への応用は可能か？

英国で国家政策として行われているシステムをわが国に应用することは容易ではないが、図2のように、日本糖尿病・妊娠学会が主軸となり、ソフト面およびハード面での基盤（プラットホーム）を国立成育医療研究センターが提供してシステム構築を行うことを検討し、本シンポジウムにて提案した。実際には、各種関連団体や厚生労働省などとの折衝、資金源の確保など多くの課題があるが、糖尿病合併妊娠の転帰改善と子どもたちの健康を守るために、児の長期予後を見据えた登録調査、系統的レビューによるガイドライン作成、教育研修・資材の提供の3つを closed loop にすることで、良質で安全な“科学的根拠に基づく医療”を実施できることを確信する。

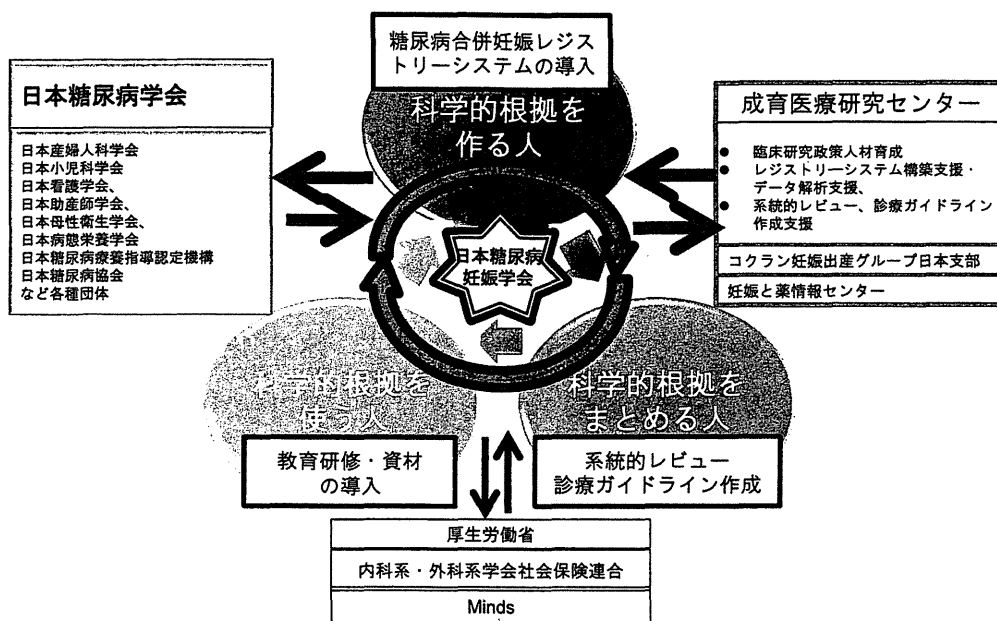


図2 糖尿病と妊娠にかかわる科学的根拠に基づく医療の推進案

終わりに

糖尿病合併妊娠を中心に、わが国での今後の臨床研究の方向性についての検討を行った。一方で、2010年の新診断基準導入後、妊娠糖尿病と診断される症例は以前よりも3～4倍増加したが、妊娠転帰や母児の長期予後に関するデータも不十分であり、その管理方法についても確立したものはない。糖尿病合併妊娠のみならず、妊娠糖尿病も含めた糖代謝異常合併妊娠に関して、同システム構築を行うことが重要であろう。

謝 辞

本シンポジウムに際し、ご助言をいただきました国立成育医療研究センター研究所成育政策科学研究部 森 臨太郎部長、本センター病院母性医療診療部 村島温子部長に深謝いたします。

参考文献

- 1) 大森安恵：わが国における糖尿病妊娠分娩例の実態。Diabetes Frontier, 3 : 450-454, 1992
- 2) 大森安恵：糖尿病と妊娠。糖尿病学の進歩, 31 : 141-147, 1997
- 3) 佐中眞由実：糖代謝異常妊娠全国調査の概要—1996～2002。糖尿病と妊娠, 5 : 37-46, 2005

- 4) 杉山 隆：糖代謝異常妊娠全国調査の概要—2003-2009。糖尿病と妊娠, 13 : 34-38, 2013
- 5) 大森安恵：糖尿病と妊娠の医学。糖尿病妊婦治療の歴史と展望。東京、文光堂、2008
- 6) 佐中眞由実、嶺井里美、柳澤慶香、岩本安彦：1型および2型糖尿病母体から出生した児における10歳時の肥満と耐糖能異常。糖尿病と妊娠, 6 : S75, 2006
- 7) Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. : 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, 31 : 340-346, 2008
- 8) Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. : Managing Preexisting Diabetes and Pregnancy : Technical Reviews and Consensus Recommendations for Care. Alexandria, Virginia : American Diabetes Association ; 2008
- 9) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health : Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. 2008 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11946/41320/41320.pdf>.
- 10) Scally G, Donaldson LJ : The NHS's 50 anniversary. Clinical governance and the drive for quality improvement in the new NHS in England. BMJ, 317 : 61-65, 1998
- 11) 森臨太郎：英国・NICE診療ガイドラインの実際。あいみっく, 27 : 4-10, 2006
- 12) Owens LA, Avalos G, Kirwan B, Carmody L, Dunne F : ATLANTIC DIP : closing the loop : a change in clinical practice can improve outcomes for women with pregestational diabetes. Diabetes Care, 35 : 1669-1671, 2012

妊娠・授乳中の糖尿病薬物療法の選択

Antidiabetic drugs in pregnancy and lactation

八代 智子¹⁾ 荒田 尚子^{2,3)}
Tomoko Yatsushiro Naoko Arata

- 1) 独立行政法人国立成育医療研究センター薬剤部
Department of Pharmacology, National Center for Child Health and Development
- 2) 同センター母性医療診療部代謝・内分泌内科
*Division of Metabolic disease and Endocrinology, Department of Women's Health
National Center for Child Health and Development*
- 3) 妊娠と薬情報センター
Japan Drug Information Institute in Pregnancy

受付日 2013 年 3 月 21 日 採択日 2013 年 6 月 10 日

【要約】 妊娠中や授乳中の女性への薬物療法は、薬剤を必要としない胎児・乳児への薬剤暴露の可能性が生じるために慎重になる必要が生じる。妊娠前、妊娠中、授乳中を通して安全に投与可能な薬剤はヒトインスリン、インスリンリスプロ、インスリンアスパルト、インスリンデテミルである。メトホルミンの催奇形性是否定的であることからこの薬剤は妊娠判明後の中止でよいが、妊娠糖尿病や妊娠中期以降の同薬剤の使用は、児の長期予後への影響が明らかではないためその使用はいまだ制限が必要である。またグリベンクラミドは妊娠糖尿病に対するインスリン拒否者などへ投与可能であり、体内循環のない α -グルコシダーゼであるアカルボースやボグリボースは理論的に使用可能である。授乳中は、インスリンの他にも、グリベンクラミド、メトホルミン、アカルボースやボグリボースは薬剤の選択肢となり得る。糖代謝異常合併妊娠の薬物療法は「添付文書」に従って行われるのが原則ではあるが、最新のエビデンスに基づいた薬物の選択を患者への十分な説明と同意のうえで行うことが重要である。

●キーワード：妊娠、授乳、糖尿病治療薬、催奇形性、胎児毒性

はじめに

薬物療法は、リスクを考慮しても薬剤を投与することにより得られる効果が病態の改善にとって必要であると判断されたときにのみ行うのが基本である。妊娠中や授乳中の女性への薬物療法は、薬剤を必要としない胎児・乳児への薬剤暴露、すなわち児にとっての副作用リスクの可能性が生じるために慎重になる必要性が生じる。妊娠中の薬物療法の胎児への影響は、3つの妊娠時期に分けて考えると理解しやすい¹⁾。まず、妊娠4週未満（通常受精後2週間）は「全か無か」の時期」といわれ、この時期の薬剤暴露は催奇形性に関してはその関連性がないといわれている。この

時期に細胞に大きな傷害が起こると通常胎芽死亡が起こり、小さな傷害の場合には修復可能で正常発生を継続することが可能と考えられているからである。次は妊娠4週から12週の「器官形成期」であり、とくに妊娠4週から9週の「胎芽期」における傷害は大きな構造異常（先天奇形）や流産の原因となる（なお、中枢神経系の奇形の臨界期は15から16週まで及ぶ）。一方で、母体合併症や薬剤暴露などのない場合であっても2～3%に先天奇形、約15%に流産は発生する。妊娠10週から出生までは「胎児期」といわれ、母体が摂取した薬剤が経胎盤的に胎児に移行して胎児に作用することにより生じる有害作用、すなわち「胎児毒性」を考慮すべき時期となる。「胎児毒性」には、①胎児に機能異常を生じさせる、②胎児発育を阻害する、③

羊水過少症などを起こすことにより子宮内環境を悪化させる、④出生後の発育・発達に悪影響を及ぼすことなどがあり、とくに④の評価は難しい。

糖尿病合併妊娠では血糖コントロールの重要性、ことに妊娠前からのコントロールの善し悪しが流産や妊娠中の合併症、胎児、しいては児の予後に大きく影響する。ことに器官形成期の高血糖による催奇形性に関して、HbA1c 8.4%以上の場合に約 25%に先天奇形が認められていると報告され²⁾、妊娠前からの十分な血糖コントロールが薬剤の選択を考える際の大前提となる。

わが国における薬物療法の使用上の注意として「医薬品添付文書」がある。これは、医薬品の適用を受ける患者の安全を確保し、適正使用を図るために必要な情報を医療者などに提供する目的で製薬企業によって薬事法に基づき作成されたものである。にもかかわらず、妊娠中の使用に関しては、諸外国に比較して“投与しないこと（いわゆる「投与禁忌」）”の記載が十分な根拠もなく示されていることが多い。さらに、授乳婦への投与に関しては、その医薬品が母乳中に移行することをもって「授乳中止」とされている。糖尿病治療薬についての添付文書の記載を表 1 に示した。わが国では、欧米では使用され多くの臨床例でその有益性

が認められている医薬品の恩恵を受けられない事態を招いていることから、添付文書も現在その形式を変える動きが始まっている。

日本における薬の使用は「添付文書」に従って処方するのが原則ではあるが、上記理由から最新の「治療ガイドライン」などを参照しながら、エビデンスに基づいた薬物療法の選択を患者への十分な説明と同意のうえ行うことが重要となる。そこで、2008 年以降に出されている世界的な 4 つの妊娠に関連した糖尿病診療ガイドラインを参考にし、最近のエビデンスに基づいた妊娠・授乳中の糖尿病治療薬の選択についてまとめた。

I. 妊娠に関連した糖尿病薬物療法に関する国内外のガイドライン

2008 年以降に英文で出され、かつ薬物療法に関する記載のある米国糖尿病学会^{3,4)}、英国国立医療技術評価機構^{5,6)}、国際糖尿病機構⁷⁾のガイドラインに、カナダ糖尿病学会⁸⁾および日本糖尿病学会^{9,10)}のガイドラインを加えた 5 つのガイドラインの糖尿病薬物療法の選択に関する推奨事項を表にまとめた（表 2）。

表 1 各糖尿病治療薬についての添付文書上の妊娠中、授乳中の取扱いに関する記載

分類名	一般名	商品名	添付文書上の妊娠・授乳中の取扱い	
			妊娠中	授乳中
超速効型インスリン	インスリンアスパルト	ノボラピッド	△1	
	インスリンリスプロ	ヒューマログ	△2	
	インスリングルリジン	アビドラ	△2	
速効型インスリン	ヒトインスリン	ヒューマリンR		
中間型インスリン	ヒトイソフェンインスリン水性懸濁	ヒューマリンN		
持続型インスリン	インスリンデテミル	レベミル	△2	
	インスリングルラルギン	ランタス	△2	
スルホニルウレア薬	トルブタミド	ラスチノン	禁忌	中止*
	グリクラジド	グリミクロン	禁忌	中止*
	グリベンクラミド	オイグルコン	禁忌	中止*
		ダオニール	禁忌	中止*
	グリメピリド	アマリール	禁忌	中止*
速効型インスリン分泌促進薬	ナテグリニド	スターシス	禁忌	中止*
		ファスティック	禁忌	中止*
	ミチグリニド	グルファスト	禁忌	中止*
レバグリニド	レバグリニド	シュアポスト	禁忌	中止*
ビッグアナイド薬	メトホルミン	グリコラン	禁忌	中止*
		メトグルコ	禁忌	中止*
	ブホルミン	ジベトス	禁忌	
αグルコシダーゼ阻害薬	ボグリボース	ベイスン	有益性投与	中止*
	アカルボース	グルコバイ	禁忌	中止*
	ミグリトール	セイブル	禁忌	中止*
チアゾリジン誘導体	ピオグリタゾン	アクトス	禁忌	中止*
インクレチン関連薬				
GLP-1 受容体作動薬	リラグルチド	ビクトーザ	△3	中止*
	エキセナチド	バイエッタ	△3	中止*
DPP-4阻害薬	シタグリブチン	ジャヌビア	有益性投与	中止*
	アログリブチン	ネシーナ	有益性投与	中止*
	ビルダグリブチン	エクア	△2	中止*
	リナグリブチン	トラゼンタ	有益性投与	中止*

△1: 使用経験が少ない、△2: 安全性は未確立、△3: インスリンへ変更、*投与中止か授乳を避ける

表2 各国ガイドラインに基づいた妊娠を考慮した糖尿病治療薬の選択

	妊娠前管理 ^a	妊娠期	授乳期
日本糖尿病学会(2008) ^{8,10)}	インスリン (Lis ^a , Asp ^a , Human)	インスリン (Lis ^a , Asp ^a , Human)	インスリン (Lis ^a , Asp ^a , Human)
米国糖尿病学会(2008) ^{3,4)}	インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン ^b グリベンクラミド ^b	インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン ^c グリベンクラミド ^c	インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン グリベンクラミド アカルボース
英国国立医療技術評価機構(2008) ^{5,6)}	インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン	インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン(2型糖尿病、妊娠糖尿病 ^{a,d}) グリベンクラミド(妊娠糖尿病のみ) ^{a,d}	インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン グリベンクラミド
カナダ糖尿病学会(2008) ⁸⁾	インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン(多嚢胞性卵巣症候群のみ)	インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン(妊娠糖尿病のみ) ^d グリベンクラミド(妊娠糖尿病のみ) ^d	
国際糖尿病機構(2009) ⁷⁾	インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン ^e グリベンクラミド ^e	インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン ^{a,d,e} グリベンクラミド ^{a,d,e}	インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン (グリベンクラミド)

Lis:インスリンリスプロ、Asp:インスリンアスパルト、Human:ヒトインスリン

^a インフォームド・コンセントが必要、^b 原則は妊娠前にインスリンに変更、内服中に妊娠したものは妊娠したら直ちにインスリンに変更かつインスリンに変更するまでは継続、^c 臨床研究に限る、^d 妊娠糖尿病の第2選択薬、^e 2型糖尿病で有益性がみられる場合

日本糖尿病学会のガイドライン^{9,10)}では「妊娠前、妊娠中、周産期、授乳期の薬物療法にはインスリンを用いる」を原則とされているのに対し、海外のガイドラインではメトホルミンの使用が妊娠前、すなわち妊娠判明までの期間、授乳中に認められている。また妊娠糖尿病に対してはインスリンに次ぐ選択薬として、もしくは臨床研究に限ってメトホルミンとグリベンクラミドの使用が認められている。

II. 各糖尿病治療薬の妊娠中の使用に関するエビデンス

1. インスリン

妊娠中の薬物治療として十分なコンセンサスが得られているのはインスリン治療のみである。非妊娠時の治療においてアナログインスリンが主流となってきたことから、妊娠期においてもその安全性と効果に関するエビデンスの増加とともに使用可能なアナログ製剤が増加している。

1) 超速効型インスリンアナログ製剤 (インスリンリスプロ、インスリンアスパルト)

レギュラーインスリンの使用と比較して、毎食直前に注射できる利便性と低血糖を減らし、血糖コントロールを改善することが期待できることから妊娠中のインスリン治療の主流となっている。母体の血糖は胎盤を通過するが、インスリンは胎盤を通過しない。しかしながら、抗インスリン抗体 (IgG) との複合体は胎盤を通過し得ることから、アナログ製剤によるインスリン抗体の増加やそのための胎児へのインスリン移行による巨大児の増加などが懸念されたが、現在のところ超速効型インスリンアナログ製剤での問題は生じ

ていない。インスリンリスプロは、1型糖尿病や妊娠糖尿病に対するレギュラーインスリンとリスプロ使用の比較検討研究において、リスプロ群で低血糖は少なく食後血糖のコントロールが良好であり、母児合併症にも差がないことが後方視的研究で示された^{11,12)}。また1型糖尿病妊娠女性において、リスプロが胎盤を通過しないことも明らかにされた¹²⁾。インスリンアスパルトでは、ヒトインスリンとの1型糖尿病妊娠女性へのランダム化比較試験で、その有効性と安全性が示されている¹³⁾。3番目の超速効型インスリンアナログであるインスリングルリジンに関する妊婦への使用のデータはない。

2) 持効型インスリンアナログ

[インスリングルリジン (グラルギン)]

妊娠期におけるグラルギン使用で最も懸念される事項は、グラルギンのIGF-1受容体への強い結合性とその細胞増殖作用である¹⁴⁾。これらは細胞レベルの研究の結果ではあるが、巨大児、糖尿病性網膜症の増悪、催腫瘍作用の可能性などが危惧される。以前には、1型糖尿病を対象とした症例対照研究で large for gestational age (LGA) 児が中間型インスリン群に比較しグラルギン群で多かったという報告もあったが¹⁵⁾、その後症例の蓄積により、妊娠中のグラルギン使用での妊娠転帰に関するメタアナリシス結果が2011年に報告された¹⁶⁾。メタ解析の対象となった試験は、妊娠糖尿病、もしくは妊娠前から1型あるいは2型糖尿病を罹患している妊婦に対してグラルギンとNPHが用いられたケース・コントロール試験とコホート研究、ランダム化比較試験の8試験であり、最終的に311名のグラルギン使用者と371名のNPHインスリン使用