

2 胎児合併症

A. 先天異常

1. はじめに

糖尿病母体から出生した児は、一般的に糖尿病母体児 (infants of diabetic mothers, 以下 IDM) といわれる。血糖コントロール不良な糖尿病母体の IDM に先天異常が多いことや、妊娠する前から血糖の管理を行うと先天異常頻度を減少させることができたことも多く報告されてきた。しかし、IDM の先天異常頻度を完全に減らすことはできていないのが現状であり、この問題を前提として、大阪府立母子保健総合医療センター (以下、当センター) では、糖代謝異常妊婦と先天異常の研究を行ってきた。

本稿では、欧米および当センターでの報告を基に、IDM の先天異常の種類や頻度などの実態と、それらをいかにして防ぐかについて解説する。

2. 先天異常発生の機序

最も奇形が生じやすい妊娠期間は臨界期といわれるが、人間における臨界期は妊娠第3～10週で、この間にほぼ主要器官が形成されている (神経管: 妊娠第3～4週, 心臓: 妊娠第3～8週, 四肢: 妊娠第4～8週)。この時期に催奇形因子が作用すると先天異常が生じる。

血糖コントロール不良母体から生まれる児に先天異常が多いことは明白であり、このことより、糖尿病母体で増加する物質 (ブドウ糖, ケトン体, アミノ酸, これらの中間代謝物質やソマトメジン・インヒビターなどの血清因子) が催奇形因子と考えられている。実際に, embryo culture system (胎芽培養システム) によって,

これらの物質の催奇形作用が確かめられている。この中で最も影響があると考えられているブドウ糖を培養液に添加して embryo を培養すると濃度依存性に先天異常の発生頻度が増加しており、さらにケトン体を同時に添加すると、より起こりやすいことより¹⁾、糖尿病母体に増加する種々の物質が相互に作用して奇形を起こさせると推定されている。

IDM における先天異常発生の病因、発生機序の詳細は明らかではないが、古くから研究が重ねられてきており、フリーラジカルの産生増大、フリーラジカルの捕捉システムの低下、ミオイノシトールの低下、プロスタグランジンの合成低下などが関与していると考えられている²⁾。

最近では carboxymethyl lysine, vascular endothelial growth factor (VEGF) など³⁾ や、酸化ストレスによる JNK1/2 活性化⁴⁾ などの関与も指摘されている。

3. IDM の先天異常の種類

IDM に合併する先天異常に特徴的とされるのが、尾部形成不全症 (caudal regression syndrome) と左側結腸低形成 (small left colon) であるが、これらは非常に稀である⁵⁾。心疾患は多く、通常の3～18倍の頻度とされるが、中枢神経系、消化器系、腎・尿路系、骨格系、その他 (口唇口蓋裂、耳の異常など) にもみられ、その頻度も施設により異なっており、種々の器官系での先天異常が起こりうるといえる⁶⁾。

1982年から2008年の27年間に当センターで分娩した40,947名のうち732名 (1.8%) の糖代謝異常妊婦を対象とした報告でも同様の結果であったが、心血管系 (動脈管開存症, 心室中隔欠損症, 心房中隔欠損症など) の頻度が高

表1 糖代謝異常の母体から生まれた先天異常

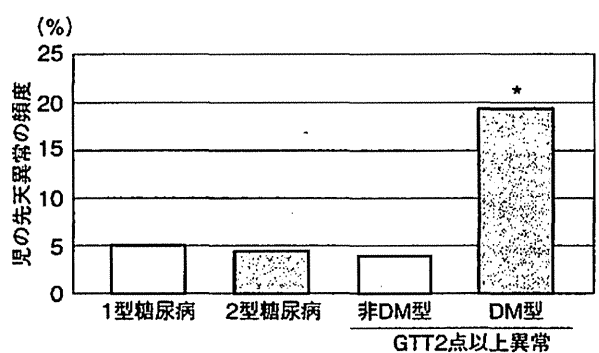
1. 中枢神経系	4. 骨格系
全前脳症	尾部形成不全症
無脳症	(caudal regression syndrome)
脳瘤・脊髄髄膜瘤	多指症・合指症
水頭症	脊椎・肋骨癒合
二分脊椎	小顎症
2. 心血管系	四肢短縮
大血管転位	5. 消化器系
両大血管右室起始症	十二指腸閉鎖
心室中隔欠損・心房中隔欠損	小腸閉鎖
大動脈狭窄	鎖肛
動脈管開存症	左側結腸低形成 (small left colon)
三尖弁形成異常	内臓逆位
3. 腎・尿路系	横隔膜ヘルニア
腎無形成	6. その他
嚥胎腎	副耳・耳介の異常
重複尿管	口唇口蓋裂
尿道下裂	単一臍動脈など

く、次に口唇口蓋裂、副耳・耳介異常であった。その他に中枢神経系、消化器系、骨格系の異常も数例あり、多彩な先天異常がみられた⁷⁾。IDMに合併する主な先天異常の種類について、これまでに報告されたものと当センターでみられたものをまとめて表1に示す⁶⁻⁸⁾。

4. IDMの先天異常の発生頻度

妊娠初期の血糖コントロールが不良であるとIDMの先天異常が増加することはこれまでに多くの施設から報告されている。施設および器官系により先天異常が起こる相対危険率は2.0～20.7倍と異なるが全て2倍以上であった⁶⁾。多くは1型糖尿病女性についてだが、2型糖尿病やGDMであっても、妊娠初期の血糖値が高ければ先天異常の発生率は上昇することも報告されており^{9,10)}、FPG < 120mg/dlで先天異常2.1%、120～200で5.9%だったが、> 200で12.9%にまで上昇していた⁹⁾。

当センターで分娩した732名の糖代謝異常妊婦を対象とした報告では、先天異常の頻度は、1型糖尿病群では99例中5例(5.1%)、2型糖尿病群では292例中13例(4.5%)、75gOGTTで2点異常のうちDM型を示さない群(新定



* p 値<0.001

図1 IDMの先天異常の発生頻度(糖代謝異常妊婦のタイプ別)(母子センター, 1982～2008年)⁷⁾

義のGDMに相当)では253例中10例(4.0%)、DM型を示す群(新定義のOvert DMに相当)は88例中17例(19.3%)と著しい高頻度を示した(p 値<0.01)(図1)⁷⁾。

5. 妊娠前管理の重要性

IDMの先天異常は、受胎後7週(最終月経から計算した妊娠週数では第9週)までの血糖コントロール状態が影響し、妊娠に気づく第4～8週以降から管理を始めても遅いといわれている⁵⁾。妊娠前管理により妊娠初期のHbA1cが2.1%低下し、先天異常発生率が7.4倍低下(妊

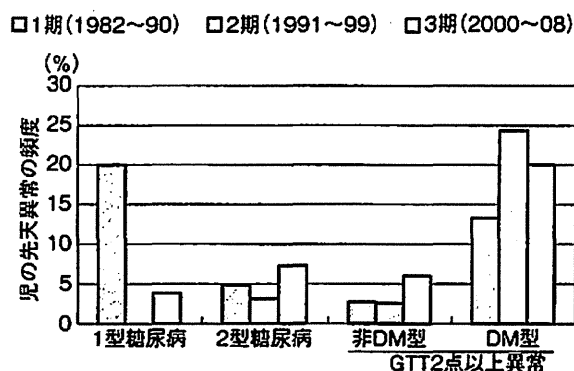


図2 IDMの先天異常の発生頻度：1～3期の年代別（母子センター，1982～2008）⁷⁾

娠前管理あり 2/143 vs 妊娠前管理なし 10/96) したことが報告されている¹¹⁾。他の種々の報告をまとめたレビューでは、妊娠前管理を行った群では平均 2.5% (0～4.9%) で、妊娠前管理が行われなかった群の平均 7.8% (1.4～12.0%) に比し一般人口の先天異常発生率とはほぼ同じか、より低い値にまで減らすことができた⁶⁾。したがって、糖代謝異常合併妊婦では妊娠初期の血糖コントロールが不良であれば先天異常の頻度が高くなり、妊娠前管理をして良い状態にすれば先天異常を防ぐことが可能と考えられる。

当センターの 1982 年から 2008 年の 27 年間を 1982～1990 年（以下 1 期とする）、1991～

1999 年（以下 2 期とする）、2000～2008 年（以下 3 期とする）に分類し、各群間での先天異常の頻度を検討した。1 期から 3 期のいずれの期間も、75gOGTT で 2 点異常のうち DM 型を示す群（新定義の Overt DM）は明らかに高頻度であった。また 1 型糖尿病は 1 期で高頻度であったが、その後、著減していた（図 2）⁷⁾。

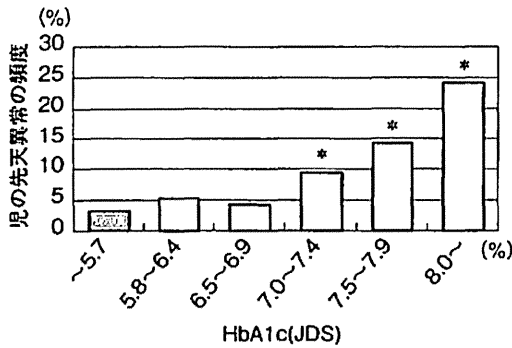
以上より、1980 年代に妊娠前管理の重要性が数多く報告されたことを受け、1 型糖尿病女性の多くは妊娠前管理をするようになったのに対し、新定義の Overt DM に相当する群では、妊娠前は高血糖であることに気づいていないため、2 期・3 期も妊娠前管理できないままであったと思われる。このような例を妊娠前に発見することが大切であると考えられる。

①IDM の先天異常発生頻度と母体の HbA1c

血糖コントロール指標である HbA1c を用い、先天異常の発生頻度との関連を検討した場合、HbA1c が平均 +8SD (HbA1c10.1% にあたる) 以上で有意に流産や先天異常発生頻度が上昇していた¹²⁾。上記を含む種々の報告をまとめたレビューでは、先天異常発生率は血糖コントロール良好例 (+4～7SD 未満) では平均 2.2% (0.7～4.4%) であるのに対し、不良例 (+8～12SD 以上) では平均 26.6% (16.1～100%) と高頻度であった (表 2)⁶⁾。

表2 母体グリコヘモグロビン値と先天異常（大奇形）児の発生率⁶⁾

症例数	グリコヘモグロビン値の上昇度 (正常妊婦の平均を何 SD 上回るか)			(大奇形数 / 新生児数 [%])	報 告
	Moderate	High	Highest		
106	< 7 (2/ 48 [4.2])	7-9.8 (8/35 [22.9])	≥ 10 (5/ 23 [21.7])		Miller ら, 1981
142	< 6 (2/ 63 [3.2])	6-9.8 (5/62 [8.1])	≥ 10 (4/ 17 [23.5])		Ylinen ら, 1984
127	< 6 (2/ 58 [3.4])	6-9.9 (5/44 [11.4])	≥ 10 (6/ 25 [24.0])		Reid ら, 1984
61	< 5.8 (2/ 45 [4.4])	5.8-9.4 (4/13 [30.8])	≥ 9.5 (3/ 3 [100.0])		Key ら, 1987
250	< 6 (3/ 99 [3.0])	6-12 (6/123 [4.9])	≥ 12 (11/28 [39.3])		Greene ら, 1989
491	< 6 (3/429 [0.7])	6-7.9 (2/ 31 [6.5])	≥ 8 (5/31 [16.1])		Hanson ら, 1990
228	< 4 (4/ 95 [4.2])	4-9.9 (7/121 [5.8])	≥ 10 (3/12 [25.0])		Rosenn ら, 1994
1,405	(18/837 [2.2])	(37/429 [8.6])	(37/139 [26.6])		



* p 値<0.001 vs HbA1c (JDS) 6.9以下のi

図3 妊娠初期のHbA1c別のIDMの先天異常の頻度 (母子センター, 1995~2008年)⁷⁾

米国糖尿病学会¹³⁾で、正常上限+1%内のHbA1cでの先天異常および自然流産の頻度は正常妊婦に比較してほとんど差がなく、これより低い値では先天異常の頻度もさらに低くなっていたため、正常上限+1%を超えない範囲としている。その後の報告で非DMを1.0とした先天異常の相対リスクは妊娠初期HbA1c<5.6%で1.6 (95% CI: 0.3-9.5) であるのに対し、HbA1c $\geq$ 9.4では4.8 (95% CI: 1.6-13.9)であった。また、HbA1c 5.6~6.8%という比較的良好な場合でも3.0 (95% CI: 1.2-7.5)と、先天異常の相対リスクは高くなっていたことより、できるだけ正常に近づけることが目標であると考えられる¹⁴⁾。

当センターでも、妊娠初期のHbA1c (JDS値) 別での先天異常の頻度を検討した結果、HbA1c 7.0%以上、すなわちHbA1c 7.0~7.4%は21例中2例 (9.5%)、HbA1c 7.5~7.9%は14例中2例 (14.3%)であり、7.0%未満、すなわちHbA1c 5.8%未満が120例中4例 (3.3%)、HbA1c 5.8~6.4%が38例中2例 (5.3%)、HbA1c 6.5~6.9%が24例中1例 (4.2%)に比べ先天異常の頻度は高くなり、さらにHbA1c 8.0%以上では24.1%とHbA1c 7.0%未満に比べると高頻度であった (図3)⁷⁾。

以上の結果も踏まえると、妊娠前管理基準の理想はHbA1c (JDS値) <5.8% [(NGSP値) <6.2%]、許容範囲としてはHbA1c (JDS値)

<7.0 [(NGSP値) <7.4%] が適当と考えられる。

6. 妊娠前に糖尿病を発見するために

先に述べたように、最近では妊娠前管理の重要性が指摘され、広く知られている。しかしながら特に2型糖尿病が多い日本においては、糖尿病であることに気づかないまま妊娠する例が多いため、IDMの先天異常頻度を完全に抑制できないと思われる。これらを減らすには、以下を実行することが必要であろう。

既往に妊娠糖尿病と診断されたことがある例では、①分娩後糖尿病型を示した症例は勿論のこと、境界型や正常型を示したとしてもフォローアップし、次の妊娠前に正常耐糖能を保っているか確認する。②以前の妊娠で正常耐糖能を示していても、糖尿病発症の危険因子を有する女性には、次の妊娠前に検査するように勧める。

また、初めての妊娠でも、①小児科や内科医に、他の病気で受診した女性で、特に糖尿病の危険因子を有する場合、妊娠前に血糖を調べるように勧める。②学校や職場での健診で尿糖以外にも血糖やHbA1cを調べる。③「未発見、未治療の糖尿病のまま妊娠すると先天異常の出現頻度が高い」「妊娠前に糖尿病を発見し妊娠前管理を行うことが大切である」という情報提供を広く行う。

そして、このような知識をもった妊娠可能年齢の女性 (特に危険因子を持っている人) が自主的に、妊娠前に受診するようになれば、多くの先天異常を未然に防ぐことができる可能性がある。

7. おわりに

先天異常発生を少しでも減少させるためには、妊娠判明後から血糖管理を開始するだけでは不十分であり、糖代謝異常女性の妊娠前管理は大変重要である。しかし、妊娠前から血糖コントロールを遂行できた1型および2型糖尿病や、妊娠中期以降の発症が多いGDMと比べ、

胎児の器官形成期中に既に高血糖状態だったと思われる Overt DM では、明らかに先天異常率が高くなっており、Overt DM の妊娠前発見は何より重要である。妊娠を希望する場合はもちろんのこと、妊娠可能年齢になれば、血糖測定を行い妊娠前に発見すること、そのための一般女性への教育が重要であると考え。

文 献

- 1) Freinkel N, et al: The 1986 McCollum lecture. Fuel-mediated teratogenesis during early organogenesis: the effects of increased concentrations of glucose, ketones, or somatomedin inhibitor during rat embryo culture. *Am J Clin Nutr* 44: 986-995, 1986.
- 2) 赤澤昭一：胎児奇形発生の機序。「妊娠と糖尿病」診療スタンダード，藤田富雄，豊田長康編，pp48-54，金芳堂，2002.
- 3) Roest PA, et al: Specific local cardiovascular changes of Nepsilon- (carboxymethyl) lysine, vascular endothelial growth factor, and Smad2 in the developing embryos coincide with maternal diabetes-induced congenital heart defects. *Diabetes* 58: 1222-1228, 2009.
- 4) Li X, et al: Oxidative stress-induced JNK1/2 activation triggers proapoptotic signaling and apoptosis that leads to diabetic embryopathy. *Diabetes* 61: 2084-2092, 2012.
- 5) Mills JL, et al: Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week: Implications for treatment. *Diabetes* 28: 292-293, 1979.
- 6) Kitzmiller JL, et al: Preconception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 19: 514-541, 1996.
- 7) 末原節代，他：当センターにおける糖代謝異常妊婦の頻度と先天異常に関する検討。糖尿病と妊娠 10：104-108, 2010.
- 8) 川上 義：糖尿病妊娠と胎児奇形。周産期医学 33：578-82, 2003.
- 9) Schaefer-Graf UM, et al: Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 182: 313-320, 2000.
- 10) Balsells M, et al: Major congenital malformations in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 28: 252-257, 2012.
- 11) Steel JM, et al: Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 301: 1070-1074, 1990.
- 12) Hanson U, et al: Relationship between haemoglobin A1C in early Type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 33: 100-104, 1990.
- 13) American Diabetes Association: Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care Suppl* 1: S82-84, 2002.
- 14) Suhonen L, et al: Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 43: 79-82, 2000.

6

運動療法

1. はじめに

妊婦の身体は、出産に向けて刻々と変化する。循環血液量・心拍出量・肺換気率・基礎代謝率の増加は軽度～中等度の運動をしている状態と同じであると考えられるが、体重・脊柱の彎曲の増強、重心の移動、関節の緩み、子宮の重力的負荷による下半身の循環障害などの変化は身体的負担を増し、運動能力を減退させる。適切な運動は種々の効果をもたらすが、不適切な運動を行った場合の問題点も多い。

インスリン抵抗性状態である妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus; GDM) や肥満合併2型糖尿病妊婦においては、運動によるインスリン感受性上昇効果を期待し、有効であると考えられるが、血糖コントロールが不安定な1型糖尿病合併妊婦では、あまり適さないと思われる。

本稿では、糖代謝異常妊婦が安全に効果的に運動するためのチェックポイントや運動処方について述べる。

2. 妊婦と運動

①妊婦スポーツの効果

身体的な効果としては①妊娠中の運動不足の解消、②体力の維持、③持久力の獲得、④肥満の予防などと、精神的な効果としては①他の妊婦との接触、②会話による気分転換・情報収集などがある。従来、沈みがちであった妊娠中の生活が、スポーツを行うことにより楽しくなったという妊婦も多い。また、妊娠中のマイナートラブル、すなわち腰痛、頭痛、倦怠感、しびれ、むくみ、静脈瘤などの減少や、帝王切開率の低下¹⁾、分娩所要時間の短縮²⁾なども報告されており、妊娠中の運動の効果は大きい。

②妊婦スポーツの問題点

1) 子宮収縮と胎児心拍：運動が胎児にとっても安全か否かについての指標としては子宮収縮や胎児心拍が測定されている。妊娠中は一般的に、中等度運動中の相対的な胎盤血流量の減少を心拍出量の増加、ヘマトクリット値の増加で代償している。子宮収縮には何の影響もなかったという報告や³⁾、徐脈など胎児心拍の有意な変化を認めていないという報告⁴⁾もあるが、母体が激しい運動を行うと、子宮収縮、早産⁵⁾、胎児徐脈⁶⁾、胎児の発育障害⁷⁾などを引き起こすことが報告されている。これは、母体の運動がノルエピネフリン分泌を促進し子宮収縮を起こし早産を誘発し、子宮収縮の持続と運動筋への血流増加のため子宮血流が減少し、胎児が低酸素状態になり、胎児徐脈が発生し、胎児発育が障害する、と説明されている。

2) 体温：温水中で水泳させた妊娠ラットで流産の増加とともに奇形仔が発生する⁸⁾、妊娠初期の体温の著しい上昇は胎児奇形の原因になり⁹⁾、妊娠後半期の母体の体温上昇が胎児体温上昇を招き、胎児低酸素症が生じた場合胎児脳に対する防御機構が機能しなくなる恐れも指摘されている¹⁰⁾。これらより、真夏の炎天下や高温多湿のような暑熱環境下で激しいスポーツを行うことは避けた方がよい。

3) その他：多胎妊娠においては子宮内容積の増大のため、子宮収縮が誘発されやすく早産を起こしやすい。また、単胎妊娠に比べ循環血液量も増加しやすく、母体に対する負荷が大きくなるため禁忌である。他の産科関連、産科以外のものも合わせ、絶対的禁忌・相対的禁忌^{11,12)}を表1に挙げる。

③妊婦スポーツの内容

1) 運動の強度・持続時間：妊娠初期に激しい

表1 妊婦スポーツの禁忌項目

	絶対的禁忌	相対的禁忌
産科関連	破水 切迫流早産 多胎（双胎・品胎） 子宮出血 前置胎盤 頸管無力症／頸管縫縮術後 妊娠高血圧症候群（PIH） 3回以上の自然流産	子宮内胎児発育遅延 過去に早産あり 妊娠末期の骨盤位
産科以外	重症心・肺・肝・腎疾患 重症高血圧 ケトosis 重症糖尿病合併症 最近の血栓症・感染症 急性の整形外科的制限 （骨折・靱帯損傷など）	高血圧 貧血または他の血液疾患 不安定な甲状腺疾患 コントロール不安定な糖尿病 （インスリン使用・糖尿病合併症あり） 動悸または不整脈 慢性気管支炎 痙攣 極端な肥満・やせ ヘビースモーカー 整形外科的制限

（文献 11, 12 を一部改変）

スポーツをした場合には流産率が高くなること¹³⁾は知られているが、自覚的運動強度のスコアで「ややきつい」以下の運動であれば、妊娠することや流産、先天異常の頻度に影響ないことも知られている¹⁴⁾。母体運動強度が70% VO_2max 以上になると、高率に胎児仮死が出現する¹⁵⁾。母体心拍数は毎分140～150bpm以内がよい¹⁶⁾という報告がある。ACOGでは妊娠前に運動していなかった妊婦にも対応するよう低めに設定して60～70% HRmax または50～60% VO_2max を推奨している¹¹⁾。日本臨床スポーツ医学会では、150bpm以下で自覚的運動強度で「ややきつい」を許容限度としている¹²⁾。

動物実験で同じ運動強度であっても、運動時間が長くなるとそれに伴って子宮血流量が次第に低下していくことより¹⁷⁾、長時間の連続運動を行う場合はワンランク下げたほうが良いと考えられ、母体心拍数135bpm程度に相当する自覚的運動強度で「やや楽である」以下、週2

～3回、1回の運動時間は60分以内を目安とすることが推奨されている。

2) 運動開始および終了時期、時間帯：自然流産は全妊娠の10～15%に起こることがあるが、発生時期のほとんどは妊娠12週未満であるので、開始時期は原則として12週以降で妊娠経過に異常がないこととされる。しかし、妊娠16週以降に自然流産がほとんどなくなること、16週頃に前置胎盤の診断が可能になることより、スポーツ開始を妊娠16週以降とする意見もある。終了時期は妊娠経過が順調であれば制限しない。子宮収縮の日内変動、陣痛発来周期の検討より子宮収縮出現頻度が少ない午前10時～午後2時頃が妊婦スポーツに適した時間帯と考えられている¹⁸⁾。

3) 妊婦スポーツの種類：競技性の高い種目、炎天下や寒冷時に行うもの、関節の深い曲げ伸ばしや跳躍運動、瞬発力を要する運動、長時間立位のスポーツ、腹部に圧迫の加わるような動荷重運動は避ける¹⁹⁾。もし子宮収縮を認めれば運動を中止する。妊娠が進行するにつれて増大する子宮は仰臥位になると腹部大動脈や下大静脈を圧迫し、下肢の静脈還流が悪くなり低血圧になることがあるため、子宮が増大する妊娠16週頃以降は、仰臥位で行う運動は避けたほうがよいといわれている。

母体の血圧、胎児心拍数、子宮の活動性を監視しながら使用できる5種類の器具の使用経験が報告されており²⁰⁾、上半身の筋肉を使用し、体幹・下肢に過度の荷重負荷をかけない器具（上肢エルゴメーター・半座位エルゴメータなど）を用いた運動は最も安全であると思われる。日本では1977年に妊婦水泳を導入したのに始まり、1980年代以降になると水泳・アクアビクスのみならず、エアロビクス、ジョギング、サイクリングなど種々の中等度の運動も妊婦スポーツとして取り入れられるようになったが、手軽さの面からウォーキングやヨガなどの運動が推奨される。

3. 糖尿病と運動

運動はインスリン抵抗性が増大しているGDMや2型糖尿病と、糖尿病に関連する健康障害の予防や管理に大きな役割を果たし、有酸素運動・レジスタンストレーニングとともにインスリン反応を改善し、血糖値、脂質、血圧、心血管リスク、死亡率、QOLの管理を助ける²¹⁾。運動、ことに強度の高い運動では、カテコラミンの分泌が増加し、糖代謝を増悪させる可能性はあるが、健常者や血中インスリンが正常の場合には、運動筋における糖利用と肝臓での糖放出のバランスが保たれ血糖値には変化をきたさない。

①急性効果

急性代謝効果は、インスリン欠乏の程度すなわち血糖コントロール状態の良否により異なる。肥満を伴う2型糖尿病患者やGDM患者、インスリン治療例などで、インスリンが過剰の状態になると、肝臓での糖放出より筋肉での糖利用が上回るため血糖値は低下する。一方、コントロール不良の1型糖尿病患者のようにインスリンが不足している状態では、運動するとインスリン拮抗ホルモン(グルカゴン、コルチゾール、カテコラミン、成長ホルモンなど)の分泌は一層増加し、肝臓での糖放出が筋肉での糖利用を上回り、血糖値は上昇する。また、脂肪組織の異化も亢進し、運動後なお一層、血糖、遊離脂肪酸(FFA)、ケトン体の高値を招き、代謝状態が悪化する。しかし、頻回注射を施行している1型糖尿病患者に朝食後180分・48%VO₂max程度の運動を45分間行い、著しい血糖低下を認めずに比較的安全に行うことができたという報告²²⁾や、インスリンおよび食事摂取量を工夫することにより、長時間の激しい運動を行うことは可能であるという報告²³⁾もある。

②継続効果

継続効果(トレーニング効果)としては、①インスリン感受性の亢進、②耐糖能の改善、③脂質代謝の改善(中性脂肪の低下、HDL-コレステロールの増加)、④体重の減少(主に体脂肪中心)、⑤骨量減少の防止、⑥線溶活性の亢

進、⑦高血圧の改善、⑧心肺機能の改善、⑨筋力増強・柔軟性の増加、⑩ストレスの解消などがある²⁴⁾。運動をうまく利用すれば、運動の急性効果、継続効果により血糖コントロールをはじめとする種々の身体・精神的効果が期待できる。

4. 糖代謝異常妊婦の運動

糖尿病合併妊婦に対しても、運動は適応となる症例に適度な量(内容、時間)を行えば有用であるが、場合によっては血糖コントロールや胎児に悪い影響を与えることがある。運動療法を指導する場合、糖尿病のタイプ、血糖のコントロール状態、糖尿病や他の合併症の有無などのメディカル・チェックを行い、慎重に運動処方・指導を行わなければならない。

GDMや軽度の2型糖尿病合併妊婦では、食事療法のみで良好な血糖コントロールを得ることができる場合も多いが、中にはそれだけでは、治療の目標である正常血糖値を維持できない場合もある。妊娠によって生じたインスリン抵抗性が主となって糖代謝異常が生じたような場合においては、運動は補助療法として安全で効果的といわれており²⁵⁾、運動を取り入れることによってインスリン感受性が高まり、耐糖能が改善し、インスリン治療を回避できる場合もある。1型糖尿病妊婦の運動に関しての報告は少ないが、毎食後20分の歩行を行い、血糖コントロールの改善はないものの空腹時中性脂肪の有意な改善を認めており²⁶⁾、適度な内容や量で行うことは禁忌ではない。

①急性効果と継続効果

GDM患者での運動の急性効果として、軽・中等度運動群は30分の運動直後の血糖値は対照群に比し低下したが、運動後45分の血糖値には対照群と差は見られなかったという報告がある²⁷⁾。また、GDM患者での運動の継続効果としては、食事療法のみと食事療法に加え毎回20分の上肢エルゴメータートレーニング(50%VO₂max)を週3回を6週間実施した群の糖代謝(HbA1c値、空腹時血糖、糖負荷試

験に対する反応)を比較しており、いずれも食事群に比較して食事+運動療法群の方が明らかに有効であった²⁸⁾。ADAも運動療法は食事療法のみでは正常血糖値を得られないGDM患者の補助的な治療になると推奨している²⁹⁾。

②GDM発症の予防効果

6～9週から分娩前(38～39週)まで、35～45分間を3回/週(陸上有酸素運動2回・アクアビクス1回)最高心拍の70%以下の運動を行った群では対照群に比し、母体の体重増加とGDM陽性率に差はなかったが、24～28週のGCT(glucose challenge test)の値が低かった³⁰⁾。さらに妊娠前の激しい運動や妊娠中の軽度から中等度の運動が耐糖能異常やGDMの発症リスクを減らした³¹⁾という報告もあり、糖代謝異常を起こさないための予防としての運動も推奨されている。

5. 産褥とスポーツ

分娩後は、なるべく早く運動プログラムを再開するように勧めるべきである。血液循環の改善、筋緊張の回復促進、子宮収縮・悪露排泄・乳汁分泌の促進、肥満予防やマタニティブルーの発生防止など褥婦の心身両面について有用である産褥体操は正常分娩例では分娩後24時間以内にできる限り開始するのが望ましい²⁾。初めは軽い運動から徐々に始め、1回に5～10分の運動を1日3～5回行い、退院後も継続する。妊娠中に行っていたような軽～中等度の運動もたいていは経膈分娩の2週間後までに開始することが可能になる。帝王切開の場合は分娩後4～6週間経ってから運動を始めるのが良い。

6. 実際の運動処方

実際に運動療法を行う手順を以下に示す。

- ①運動実施前にメディカルチェックを行う(表3)³²⁾。
- ②合併症の有無、現在の状態を把握し、その患者に合わせた運動処方箋(表2)を作成する。
- ③運動記録表に実施当日の運動内容、運動時間(または歩数・消費カロリー)、体重、体温、運

動前後の脈拍・血圧・血糖測定値を記入することを患者に指導しておく。

妊婦スポーツの安全管理において考慮しなければならない事項は、①母児の健康状態、②運動の種類、③運動強度・時間・頻度、④実施する時期・時間帯などである。耐糖能異常妊婦の運動処方としては、まだ確立されていないが、健常妊婦の運動処方、糖尿病患者の運動処方を合わせ、まとめると表4のようになる。

表2 運動療法処方箋

氏名 ()		ID ()			
有酸素運動	種 類	歩 行	エアロ ビクス	自転車 エルゴ メータ ー	水中歩行・ 水泳
	目標心拍数	100 台	110 台	120 台	130 台
	自覚強度	非常に楽	楽	やや楽	ややきつい
	時間 (分)	15	30	45	60
	歩 数	4000	6000	8000	10000
	頻度 (回/週)	1～2	3～4	5～6	毎日
	注意点				
体操	種類	腰痛体操	肩こり 体操	ヨガ	
	ストレッチ	頸・肩部	腰背部	大腿部 ・ 下腿部	一連
	注意点				

*患者の状態に合わせて、それぞれの項目を選択し、○印をつける。注意すべきことがあれば、注意点の欄に記入する。

表3 運動療法処方箋作成のためのチェックリスト (日常生活状況調査)

氏名			生年月日	年 月 日 (歳)			
			予定日	年 月 日			
診断			合併症		リスク因子		
診療情報	食事療法 kcal 内容 ()						
	インスリン療法						
	その他						
	検査	空腹時血糖	mg/dl	食後血糖	mg/dl	HbA _{1c}	%
妊娠	週	胎児数	人	切迫流早産既往 (今回の妊娠)		無・有	
身長	標準体重	妊娠前体重	現在の体重	BMI	安静時血圧	安静時脈拍	
	cm	kg	kg	kg/m ²	/ mmHg	/ 分	
問診	産科	下腹部痛	無・有	下腹部緊満感	無・有	陣痛様疼痛	無・有
		水溶性帯下	無・有	性器出血	無・有	尿意頻回	無・有
	内科	動悸	無・有	息切れ	無・有	めまい	無・有
		胸痛	無・有	胸部圧迫感	無・有	胸部絞扼感	無・有
	既往歴	運動中または運動後の下腹部緊満感			無・有 ()		
		運動中または運動後のその他の自覚症状			無・有 ()		
		運動器に関する自覚症状			無・有 ()		
		流早産の既往		無・有 ()			
		妊娠・分娩の異常		無・有 ()			
		内科疾患		無・有 ()			
		整形外科疾患		無・有 ()			
	その他						
	家族歴		無・有 ()				
	生活習慣	生活状況	日常生活	よく体を動かす 動かさない			
			妊娠中活動力は 低下 変わらない 増加				
仕事			(現在)				
			(妊娠前)				
アルコール			(妊娠中)	飲まない	あまり飲まない	飲む	
タバコ			(妊娠前)	吸わない	吸う (本 / 日)		
運動			(妊娠中)	吸わない	吸う (本 / 日)		
		運動習慣	(妊娠前)	積極的に行った	誘われたらする	しない	
			(妊娠中)	積極的に行った	誘われたらする	しない	
		スポーツの種目 ()					
他科紹介							
適応	運動療法の適応	可	不可	条件付可 ()			
備考							

(文献 32 を一部改変)

表4 妊娠中の運動療法の実際

A. 運動の種類 ①適した運動：有酸素運動，全身運動，持続性のある運動 (種目) ウォーキング，水泳，エアロビクス，ジョギング，ヨガなど ②適さない運動：無酸素運動，屈伸・跳躍・瞬発性，競技性が高い運動 (種目) バレーボール，バスケットボール，登山など B. 運動強度・時間・頻度 ① VO_{2max} 50～60%・脈拍$\leq$140bpm・楽～やや楽な運動 * 20歳代：125～135bpm，30歳代：120～135bpm，40歳代：115～130bpm ② 全身運動 160kcal (2単位)，準備・整理運動 80kcal (1単位) 程度 ③ 20～60分/回，2～3日/週以上	C. 運動する時期・時間帯 ①妊娠 16 週頃より開始 (12 週頃より始めても良い) ②妊娠前から運動療法を行っている場合は継続して差し支えない。 ③分娩直前まで運動は可能。 ④午前 10 時～午後 2 時がよい (食前・食後 30 分以内は禁止，食後 1～2 時間後が推奨される) D. 運動する時の注意点 ①体調が悪い時 (血糖値$\geq$250mg/dl，尿ケトン体 (+)，発熱 ($\geq$38℃)，嘔吐・下痢など) には運動は行わず，運動中気分が悪くなったら中止 ②インスリン注射をしている場合は，運動前に 1～2 単位補食を摂るか，飴・ジュースなどを携帯し低血糖に備える ③夏場は昼間，冬場は早朝の時間帯は避ける ④妊娠 16 週以降は，仰臥位での運動は避ける
--	--

*自覚的運動強度や VO_{2max} に相当する，それぞれの年代別の最適脈拍数。

文 献

- 1) 田中泰博：母体運動の妊娠，分娩におよぼす影響。産婦人科の実際 44：847-853, 1995.
- 2) 日本母性保護産婦人科医会編：「妊娠中のスポーツ」研修ノート，53, 1995.
- 3) Veille JC, et al: The effect of exercise on uterine activity in the last eight weeks of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 151: 727-730, 1985.
- 4) Collings C, et al: Fetal heart rate response to maternal exercise. Am J Obstet Gynecol 151: 498-501, 1985.
- 5) Artal R, et al: I. Maternal cardiovascular and metabolic responses in normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 140: 123-127, 1981.
- 6) Watson WJ, et al: Fetal responses to maximal swimming and cycling exercise during pregnancy. Obstet Gynecol 77: 382-386, 1991.
- 7) Clapp JF: Acute exercise in pregnant ewe. Am J Obstet Gynecol 136: 489-494, 1980.
- 8) Sasaki J, et al: Exercise at high temperature causes maternal hyperthermia and fetal anomalies in rats. Teratology 51: 233-236, 1995.
- 9) Milunsky A, et al: Maternal heart exposure and neural Tube Defects. JAMA 268: 882-885, 1992.
- 10) Suzuki S, et al: Hyperthermia prevents metabolic and cerebral flow responses to hypoxia in the fetal sheep. J Soc Gynecol Investig 7: 45-50, 2000.
- 11) Artal R, et al: Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) for exercise during pregnancy and the postpartum period. Br J Sports Med 37: 6-12, 2003.
- 12) 日本臨床スポーツ医学会：妊婦スポーツの安全管理基準。日本臨床スポーツ医学会誌 18: 216-218, 2010.
- 13) Hjoullund NHI, et al: Spontaneous abortion and physical strain around implantation: Follow-up study of first-pregnancy planners. Epidemiology 11: 19-23, 2000.
- 14) 落合和徳 (訳)：運動，妊孕性および妊娠初期 (ジェームス・クラブ著，目崎 登監訳：妊娠中の運動ハンドブック)，pp59-69，大修館書店，東京，2000.
- 15) 鍋島雄一，他：トレッドミル運動負荷試験による妊婦スポーツにおける安全性の検討。日産婦誌 44：323-328, 1992.
- 16) Wolfe LA, et al: Aerobic exercise in pregnancy: An update. Can J Appl Physiol 118: 119-147, 1993.
- 17) Lotgering FK, et al: Exercise responses in pregnant sheep: Oxygen consumption, uterine blood flow, and blood volume. J Appl Physiol 55: 834-841, 1983.
- 18) 荒木良二：妊婦日常生活の子宮収縮に及ぼす影響に関する研究。日産婦誌 36：589-598, 1984.
- 19) Artal R, et al: Exercise prescription in pregnancy: weight-bearing versus non-weight-bearing exercise. Am J Obstet Gynecol 161: 1464-1469, 1989.
- 20) Durak EP, et al: Comparative evaluation of uterine response to exercise on five aerobic machines. Am J Obstet Gynecol 162: 754-756, 1990.
- 21) Colberg SR, et al: Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. Diabetes Care 33: 2692-2696, 2010.
- 22) Trovati M, et al: Postprandial exercise in type I diabetic

- patients on multiple daily insulin injection regimen. *Diabetes Care* 11: 107-110, 1988.
- 23) Sane T, et al: The adjustment of diet and insulin dose during long-term endurance exercise in Type 1 (insulin-dependent) diabetic men. *Diabetologia* 31: 35-40, 1988.
- 24) 藤井 暁, 田中史朗: 糖尿病の運動療法, 金芳堂, 1996.
- 25) Bung P, et al: Therapeutic exercise for insulin-requiring gestational diabetics: effects on the fetus- results of a randomized prospective longitudinal study. *J Perinat Med* 21: 125-137, 1993.
- 26) Hollingsworth DR, et al: Postprandial walking exercise in pregnant insulin-dependent (type I) diabetic women: Reduction of plasma lipid levels but absence of a significant effect on glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 157: 1359-1363, 1987.
- 27) Avery MD, et al: Acute effect of exercise on blood glucose and insulin levels in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Med* 10: 52-58, 2001.
- 28) Jovanovic-Peterson L, et al: Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 161: 415-419, 1989.
- 29) Jovanovic-Peterson L, et al: American Diabetes Association's Fourth International Workshop: conference on gestational diabetes mellitus: summary and discussion. *Therapeutic interventions* 21 (Suppl 2): B131-137, 1998.
- 30) Barakat R, et al: Exercise during pregnancy improves maternal glucose screen at 24-28 weeks: a randomised controlled trial. *Br J Sport Med* 46: 656-661, 2012.
- 31) Oken E, et al: Associations of physical activity and inactivity before and during pregnancy with glucose tolerance. *Obstet Gynecol* 108: 1200-1207, 2006.
- 32) 大阪府医師会編: OSET システムによる運動療法処方ガイドブック, 改訂第2版, pp4-9・42-46, 大阪府医師会, 大阪, 2001.

2 当センターにおける GDM フォロー

1. はじめに

妊娠糖尿病 (GDM: gestational diabetes mellitus) は分娩後糖代謝が正常化することが多いが、分娩後も糖代謝異常が続く場合や、一旦正常化した後に耐糖能異常 (IGT: impaired glucose tolerance) や糖尿病 (DM: diabetes mellitus) に進行する場合もある。分娩後管理が不十分であると、糖尿病、さらには糖尿病合併症にまで進行してしまう場合もあるため、分娩後の長期フォローアップは大変重要である。

本稿では、主に大阪府立母子保健総合医療センター (以下、当センター) での分娩後フォローアップの実態および分娩後の糖尿病への進行に関連する因子を提示し、その結果を元に分娩後管理の問題点や長期フォローアップを徹底する対策などについて解説する。

2. 妊娠糖尿病の分娩後フォローアップの実態

①追跡率と進行率

GDM の予後については、これまでに GDM の約半数以上、正常妊婦の約 10% が、分娩後に糖代謝異常 (DM+IGT) に進行していたこと¹⁾、GDM の追跡調査をまとめたものでは約 20～90% が分娩後に糖代謝異常になっていたこと²⁾、GDM 既往女性の 2 型糖尿病発症の相対危険率は妊娠中正常血糖女性の 7.4 倍であったこと³⁾ などが報告されている。その他にも同様の報告は多くあり、正常対照例に比べ GDM から DM や IGT に進行する率は明らかに高い。

②旧定義での検討

当センターでは、これまでに、3～12 年の調査で、分娩後正常型 (NGT: normal glucose tolerance) を示した 64 名のうち 12 名 (18.8%) が DM になっていたこと⁴⁾、5～13 年の追跡調査で妊娠中 IGT であった 44 名中 10 名 (22.7%) が DM に、19 名 (43.2%) が IGT に、

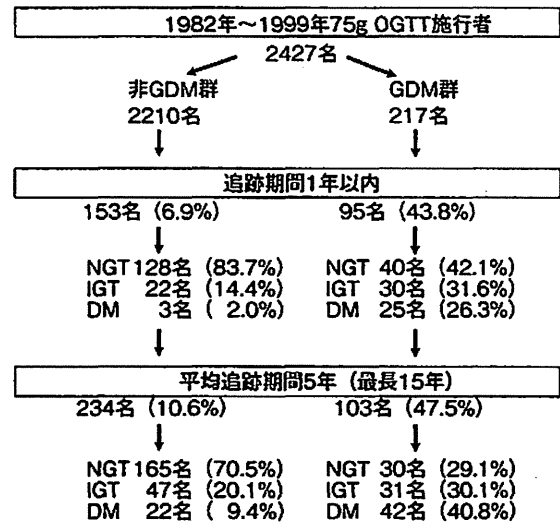


図1 旧定義の GDM および非 GDM の分娩後のフォローアップ⁶⁾

さらに妊娠中 NGT であった 43 名であっても、6 名 (14.0%) が DM に、6 名 (14.0%) が IGT に進行していたことを報告してきた⁵⁾。

1982～1999 年までに GDM のスクリーニングを受けた 2427 名の妊婦について検討した結果、フォローし得たのは GDM の約半数、非 GDM の 10% で、分娩後最長 15 年間 (平均 5 年) 追跡し得た GDM 103 名のうち IGT は 31 名 (30.1%)、DM でも 42 名 (40.8%) も認めており⁶⁾、GDM の分娩後管理が非常に重要であることがわかる (図 1)。さらに興味深い結果としては、妊娠中に GDM と診断されなかった例であっても追跡時には DM が 22 名 (9.4%)、IGT が 47 名 (20.1%) も認められたことである。また、GDM のうち分娩後 1 年以内にいったん非 DM となった 70 名においてもその後 DM に進行したものが 16 名 (22.9%) もいた。これらは、全ての妊婦を追跡し得たわけではなく、主に、DM 発症の危険因子を持っているものが脱落せず追跡し得たというバイアスがかかっていると思われるが、糖代謝異常への進行が多いのは明らかである。ただし、このときの GDM は旧定義・診断基準⁷⁾ により診断したものであり、新定義⁸⁾ の GDM と overt DM in pregnancy を合わせたものに相当すると考えられる。

1982～2008 年までの旧定義の GDM を非

DM 型の A 群（新定義の GDM に相当）と DM 型の B 群（新定義の overt DM に相当）とに分けて比較した結果では、最終診断時 DM は A 群 17.0 %・B 群 45.5 %，IGT は A 群 20.9 %・B 群 20.5 % であり、軽度の異常である GDM でも高頻度に糖代謝異常に進行していた⁹⁾。また、1 年内の検査でいったん NGT となった例でも最終診断時糖代謝異常を示していたのが A 群 87 名中 27 名 (31.0 %)，B 群 17 名中 5 名 (29.4 %) いたが、その反面妊娠中明らかな DM 型を示した B 群でも分娩後 NGT を示したのが 17 名 (19.3 %) あった (図 2)。

③新定義での検討

さらに、1982～2010 年までの分娩について新定義で検討しなおした結果、追跡し得たのは約 20 % であった¹⁰⁾。このうち、overt DM は約 80 % 追跡できていたが、非 GDM は約 10 %，GDM で約半数であった。ちなみに同症例を旧定義で診断した場合は GDM の約 75 % は追跡できていたが、この中には新定義の overt DM が含まれていたためと思われる。また、新定義での GDM の中には 1 点異常も含まれており、旧定義で診断していた時は 1 点異常は非 GDM のなかに含まれていたため、十分に追跡できていなかったためと思われる。最長 25 年後に DM となったのは、非 GDM の 5 %，GDM の 14 %，overt DM の 65 % であった。DM 進行率の結果をまとめると、overt DM > GDM > 非 GDM でより DM に進行しやすく、産後 5 年で非 GDM の 1 % に対し GDM の約 20 %，さらに

産後 10 年では GDM の約 30 % が DM に進行していた。なお、overt DM は、恐らく妊娠前から DM であった例も多く含まれていると思われる。さらに、OGTT3 点異常 > 2 点異常 > 1 点異常 > 3 点全て異常なし、と OGTT の陽性ポイントが多くなるほど早く多く DM に進行しやすかった。また、たとえ 1 点異常でも 3 点全て異常なしの場合に比べ、将来 DM になりやすいことも明白であり、1 点異常でも放置してはならないことがわかる。

3. 糖尿病へ進行しやすい危険因子

糖尿病に進行しやすいリスク因子として、これまでの報告をまとめると、肥満（上半身・内臓脂肪型）、GDM の診断時期（早期）、空腹時高血糖、妊娠中の耐糖能異常、総インスリン分泌低下、早産、出産後早期の OGTT の異常、出産からの期間などが指摘されており、これらのリスク因子をもつものは、産後耐糖能が正常化しても、定期検査などの管理を続けることが必要であると考えられる。最近でも同様の報告結果が示されており¹¹⁻¹³⁾、さらに 1 つのリスク因子を持つ場合より 2 つ以上のリスク因子が重なれば重なるほどより DM に進行しやすいことも指摘されている¹²⁾。

④当センターでの検討

当センターでも、以前から DM 進行の危険因子について検討しており、GDM 群だけでなく、非 GDM 群や分娩後 NGT あるいは IGT を示した群でも、肥満（非妊時および追跡時）、妊娠中の耐糖能低下例（75g OGTT の血糖値、HbA1c 高値）、GDM の診断時期が早い例、インスリン初期分泌能 (I_{I30}) の低下例、インスリン使用例数および最高使用単位数が多い例で、GDM から DM へ進行しやすく、これらが危険因子と考えられた^{4-6, 9, 10)}。また、非 GDM 群では、上記の危険因子以外に、追跡時のウエスト・ヒップ比 (W/H) の高い例で、リスクが高かった⁶⁾。以上の DM 進行のハイリスク因子を表 1 にまとめた。これらのリスク因子を持つ例では分娩後の長期管理がより重要であると

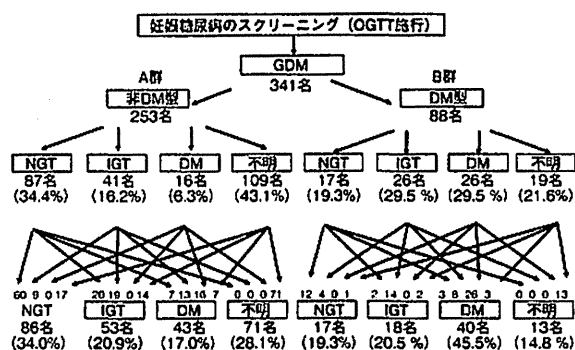


図2 旧定義の GDM の分娩後のフォローアップ⁹⁾

表1 糖尿病への進行の危険因子

- ・妊娠前：肥満（上半身・内臓脂肪型、高 W/H 比）
- ・妊娠中：GDM の診断時期（早期）
 - ：空腹時高血糖
 - ：OGTT2 時間後高血糖
 - ：HbA1c 高値
 - ：インスリン初期分泌（II30）の低下
 - ：総インスリン分泌低下
 - ：プロインスリン・インスリン比高値
 - ：早産
 - ：インスリン使用
- ・分娩後：出産後早期の OGTT 異常
 - ：出産からの期間
 - ：追跡時の内臓脂肪型肥満、高 W/H 比

思われる。

4. 母親の糖尿病進行の予防戦略

①妊娠糖尿病の分娩後フォローアップ手順

GDM 女性には必ず OGTT による再診断をし、その結果のタイプ別に次の検査・診察時期、管理内容などを決めて指導する。どのタイプであっても、脱落しないように注意する。特に、分娩後の再診断で NGT であっても、1 年毎の検査（OGTT や HbA1c/グリコアルブミン：GA）を施行し、診察時に体重、生活習慣などをチェックし、健康維持目的としての食事・運動療法を指導する。また、妊娠中に非 GDM であっても、危険因子が濃厚な場合は、同様に指

導する。

米国産婦人科学会（ACOG）では、分娩後 6～12 週に OGTT、NGT でも 3 年毎に検査、体重管理、運動励行などが必要であり、IGT では、栄養指導に加え、必要に応じビグアナイド剤（メトホルミンなど）の使用も推奨されている¹⁴⁾。わが国で以前より推奨されてきたものと ACOG の推奨も取り入れた当センターでの GDM の分娩後管理手順を図 3 に示す。

なお、分娩後の再診断の時期だが、日本産科婦人科学会では分娩後 6～12 週後が推奨されているが、1 ヶ月健診終了後に予定していても脱落してしまう例が多いため、必ず受診する 1 ヶ月健診時に施行するようにしている。NGT の場合、ACOG は 3 年毎の OGTT を推奨しているが、脱落症例を防ぐために、当センターでは 1 年毎にしている。

②分娩後フォローアップの問題点

分娩後フォローアップに力を入れていても、脱落症例も多い。その原因として、患者側と医療者側のそれぞれの要因が考えられる。

患者側の問題としては①妊娠中の厳格な管理の反動、②医師からの説明不足、③無理解・無関心、④分娩後の検査で正常化したという安堵感、⑤育児優先、⑥転居などがあげられる。

また、医療者側としては、産科医は①1 ヶ月健診後、定期的な通院なし、②OGTT、食事・運動療法などの継続指導が困難であること、内

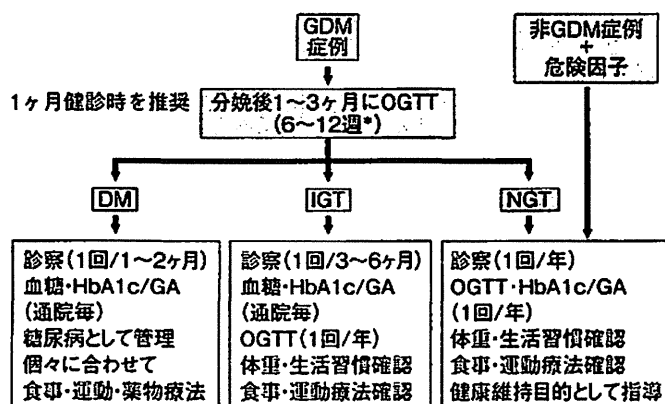


図3 妊娠糖尿病の分娩後管理の手順

* 日本産科婦人科学会では 6～12 週での再診断を推奨

科医は①耐糖能正常者を保険診療で定期的に診ることが困難であること、などがあげられる。

また、両者とも分娩後フォローアップに関して無理解・知識不足が原因の場合もある。

③長期フォローアップを徹底する対策

脱落例の多くは、分娩後の定期検査や診察などの管理が大切であることを知らないでいると思われる。そのような例を少しでも減らすためには、①妊娠中から分娩後管理の重要性について十分説明しておくこと、②再診断のOGTTは1ヵ月健診時に施行すること（産科と内科が別の施設は1～3ヵ月内に内科を受診すること）、③分娩後の退院前や1ヵ月健診時に、説明書を渡しながらか再度説明すること、④卒乳後、体重増加や血糖上昇しやすいことも事前に説明すること、⑤日常生活での自己管理法を指導しておくこと、などが重要である、と考えられた。

当センターでは、NGT、IGTには1年に1回OGTTを施行しており、1年後の受診予定日1～2ヵ月前に予約確認票を病院から郵送する長期予約システムを導入し、脱落例を減らすよう努力している。

5. おわりに

妊娠糖尿病と診断された場合、特に非妊時からの肥満例、早い妊娠週数に診断された場合、妊娠中の耐糖能異常例・インスリン分泌能低下例・インスリン使用例は、将来糖尿病になりやすい。しかし、これらに関して広く知られていないこともあり、妊娠中の血糖管理、体重管理については患者も医療者も積極的に行っているが、分娩後は軽視されることが多い。このため、脱落症例も多く、将来完全な糖尿病および糖尿病合併症になってしまうことが懸念される。

糖尿病および糖尿病合併症への進行を防ぐためには、分娩後長期にわたる健康管理の必要性を妊娠中から十分に説明し、分娩後も糖代謝異常が続く場合は定期的な通院・管理を続けること、分娩後正常化した妊娠糖尿病や妊娠糖尿病と診断されなくても危険因子を持っている人も積極的に自己管理し、健診を受けるよう教育・

指導をすることが大切である。

文 献

- 1) O'Sullivan JB: The Boston gestational diabetes studies; review and perspectives. In: Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn, 4th ed (ed Sutherland HW, et al), p287-294, Springer-Verlag, London, 1989.
- 2) O'Sullivan JB: Diabetes mellitus after GDM. Diabetes 40: 131-135, 1991.
- 3) Bellamy L, et al: Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 373: 1773-1779, 2009.
- 4) 藤田富雄, 他: 妊娠糖尿病とその産後管理. 産婦人科治療 73: 415-419, 1996.
- 5) 和栗雅子, 他: 妊娠糖尿病の分娩後の follow up study. 第14回健康医科学研究助成論文集 9: 151-158, 1999.
- 6) 和栗雅子, 他: 妊娠糖尿病および対照群の分娩後のフォローアップ—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.
- 7) 葛谷 健, 他: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 42: 385-404, 1999.
- 8) 日本糖尿病・妊娠学会. 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.
- 9) 和栗雅子, 他: 妊娠糖尿病の分娩後フォローアップに関する検討. 糖尿病と妊娠 10: 67-72, 2010.
- 10) 和栗雅子, 他: 糖代謝異常妊婦のフォローアップの現状と問題点. 糖尿病 54 (Suppl): 5-33, 2011.
- 11) Pirkola J, et al: Prepregnancy overweight and gestational diabetes as determinants of subsequent diabetes and hypertension after 20-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab 95: 772-778, 2010.
- 12) Schaefer-Graf UM, et al: How do we reduce the number of cases of missed postpartum diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus? Diabetes Care 32: 1960-1964, 2009.
- 13) Golden SH, et al: Antepartum glucose tolerance test results as predictors of type 2 diabetes mellitus in women with a history of gestational diabetes mellitus: a systematic review. Gend Med 6: 109-122, 2009.
- 14) ACOG: Committee Opinion Postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 113: 1419-1421, 2009.

● 原 著 ●

妊娠糖尿病の新診断基準例の 産褥早期予後とそのリスク因子

Early postpartum abnormal glucose tolerance in women diagnosed as having gestational diabetes
by using the new IADPSG criteria

釘島 ゆかり Yukari Kugishima	山下 洋 Hiroshi Yamashita	水谷 佳敬 Yoshinori Mizutani	渡邊 剛志 Takeshi Watanabe	楠目 晃子 Akiko Kuzume	橋本 崇史 Takashi Hashimoto
杉見 創 So Sugimi	梅崎 靖 Yasushi Umezaki	菅 幸恵 Sachie Suga	福田 雅史 Masashi Fukuda	楠田 展子 Nobuko Kusuda	安日 一郎 Ichiro Yasuhi

国立病院機構長崎医療センター産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

受付日 2014 年 2 月 4 日 採択日 2014 年 6 月 9 日

【要約】 〈目的〉妊娠糖尿病（GDM）既往女性の将来の糖尿病発症率は、
して、
褥早期 AGT は、
後については報告が少ない。今回、
常（AGT）の頻度とその関連因子の検討を行ったので報告する。〈方法〉新基準導入後の GDM 症例の産褥 6～8
週の 75g 経口糖
定義し、
断された GDM15
平均年齢は 32.7 歳、平均妊娠前 body
であった。産褥初回 OGTT は平均産褥 7.3 週に施行し、
褥 AGT であった。単変量ロジスティック回帰分析では、
および新旧の診断基準が産褥 AGT の関連因子であった。20
の予測変数を用いた多変量ロジスティック回帰モデルでは、FPG のみが産褥 AGT
FPG87
は新基準のみを満たした症例であった。〈結論〉新診断基準で診断された GDM の産褥早期 AGT の独立関連因子は、
GDM 診断時の FPG であった。産褥早期の AGT を見逃さないという観点から、新基準は旧基準
●キーワード：妊娠糖尿病、産褥耐糖能異常

はじめに

妊娠糖尿病（以下 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は、近年のライ
フスタイルの変化を背景として、ますます重要なテーマ
となっている。1978 年から 2008 年までの GDM 追
跡報告をもとにした Bellamy らのメタ解析¹⁾では、

GDM 既往女性の将来の糖尿病発症の相対リスクは 7.43
倍であると報告されている。この Bellamy らのレビュー
で取り上げられた 20 報告のうち 16 論文は追跡期間が
10 年以内の報告である。最近の韓国からある報告²⁾
では、分娩後 5 年間の糖尿病発症率は 41% にも達し、
東アジア人においてもその重要性は同様である。
ところで、こうした報告で用いられている種々の
GDM の従来の診断基準は、「GDM 既往女性は将来高

率に糖尿病を発症する」というエビデンスに裏打ちされた O'Sullivan の報告³⁾を根拠としたものである。一方、2010年3月に発表された International Diabetes Study Group (IDSG)⁴⁾による GDM の新しい国際標準は、2010年6月、わが国では世界に先駆けていち早く導入された⁵⁾。この GDM の新しい国際標準診断基準は、旧来の糖尿病発症リスクではなく、周産期予後との関連をもとに策定した初めての診断基準である。したがって、新診断基準で診断された GDM が、従来の GDM の概念同様に将来の糖尿病発症のリスクとなるかについてはほとんど報告がない。

そこで今回われわれは、新診断基準で診断された GDM 症例の産褥早期 (6～8週) の耐糖能異常 (abnormal glucose tolerance; 以下 AGT と略す) の発症頻度とそのリスク因子の検討を行ったので報告する。

対象と方法

新基準導入後の 2010 年 7 月以降に GDM と診断し、2012 年 8 月までに産褥早期のフォローアップ検査として 75g 経口糖負荷試験 (oral glucose tolerance test; 以下 OGTT と略す) を施行した GDM 症例を対象とした。GDM 症例には診断時に全例に血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose; 以下 SMBG と略す) を施行し、食事療法のみでは目標血糖値に到達しないものはインスリン療法を導入した。妊娠中の血糖管理はインスリン療法まですべて産婦人科主治医が行った。なお、妊娠中に診断した明らかな糖尿病は対象から除外し、また分娩後にインスリン療法を継続した症例も、妊娠中に診断した明らかな糖尿病として対象から除外した。

すべての症例を対象に、産褥早期 (産褥 6～8 週) に 75gOGTT を施行した。OGTT は 10 時間以上の絶食の後、空腹時、糖負荷後 30 分、60 分、120 分に血糖値 (静脈血漿値) および immunoreactive insulin (I) を測定した。産褥 AGT は日本糖尿病学会の境界型および糖尿病型と定義した⁶⁾。

産褥早期 AGT と母体背景因子および GDM 診断時の OGTT 検査結果について関連を検討した。母体背景因子として、年齢、妊娠前 BMI、初産・経産、GDM 診断時妊娠週数、インスリン治療の有無を検討した。GDM 診断時の OGTT 検査結果として、各血糖値 (PG)、HbA1c 値、空腹時 I

および新旧の診断基準での分類の相違について検討した。II は (30 分 IRI 値 - 空腹時 IRI 値) / (30 分 PG 値

- 空腹時 PG 値) で算出した。新旧の診断基準については、GDM 診断時の OGTT の結果が、旧基準に該当する場合を「旧基準」、新基準のみに該当する場合を「新基準」とした。まず単変量ロジスティック回帰分析を用いて上記各因子と産褥早期 AGT との関連性を検討し、関連候補因子 ($p < 0.10$) を抽出した。抽出された関連候補因子による多変量ロジスティック回帰モデルを用いて独立関連因子 ($p < 0.05$) の抽出を行った。

結 果

対象期間に当科で管理した GDM 症例は 155 例であった。妊娠中は GDM の診断基準を満たし、分娩後に継続してインスリン療法を必要とした症例は認めなかった。そのうち、産褥 6～8 週に 75gOGTT を施行した症例は 130 例 (フォローアップ率 84%) で、以下の解析はこの 130 例を対象とした。対象 GDM 症例の母体背景と GDM 診断時の検査結果を表 1、周産期予後と産褥 OGTT 結果を表 2 に示した。産褥初回 OGTT は平均産褥 7.3 週に施行した。90 例 (69.2%) は正常の OGTT 結果であったが、糖尿病型 5 例 (3.8%) および境界型 35 例 (26.9%) の計 40 例 (30.8%) が産褥 AGT と判定された。産褥 AGT の 16 例 (40%) は新基準のみを満たした症例で、いずれも境界型であった。

産褥早期の OGTT の結果が正常型であったもの (正常群) と産褥 AGT 群との検査結果の比較を表 3 に示し、母体背景および診断時 OGTT 結果を比較した (表

表 1 対象 GDM 症例の母体背景と GDM 診断時の検査結果 (n=130)

	平均±SD または %
年齢 (才)	32.7±5.4
妊娠前 BMI	23.6 ± 4.9
初産婦 (%)	63 例 (48%)
GDM 診断週数	25.1±5.9
診断時 HbA1c (%) (n=107)	5.1±0.4
診断時 75gOGTT	
空腹時血糖値 (mg/dl)	86±10
1 時間血糖値 (mg/dl)	181±28
2 時間血糖値 (mg/dl)	157±29
空腹時 IRI (μ U/ml) (n=78)	7.6±3.8
新基準のみ GDM	69 例 (53%)
旧基準でも GDM	61 例 (47%)
診断時 Insulinogenic index (n=77)	0.43±0.40
妊娠中のインスリン治療	74 例 (57%)

BMI: body mass index OGTT: oral glucose tolerance test

HbA1c, IRI, および II については測定症例数を別個に示した。

4-1、2)。母体背景では、妊娠前 BMI で有意に高値であった ($p=0.032$)。年齢、初産婦の割合、診断時妊娠週数、インスリン治療の割合は差を認めなかった。診断時 OGTT 検査結果は、空腹時血糖値が産褥 AGT 群で有意に高く ($p<0.002$)、産褥 AGT 群で

は旧基準 GDM がより高頻度であった ($p=0.046$)。

単変量ロジスティック回帰分析の結果を表 5 に示した。妊娠前 BMI、時間 PG、および新旧の診断基準が産褥 AGT の関連因子候補 ($p<0.10$) として抽出された。これら 5 つの予測変数を用いた多変量ロジスティック回帰分析モデルでは、いずれの因子も有意な独立関連性を見いだせなかった。そこで、20% の測定欠損を含んだ HbA1c 値を除外し、残り 4 つの予測変数を用いた多変量ロジスティック回帰モデルとして検討したところ、FPG のみが産褥 AGT と有意な関連を認め ($p=0.011$)、妊娠前 BMI、関連を認めなかった。FPG と産褥 AGT の関連について ROC 曲線から得られたカットオフ値は 87 mg/dl で、FPG87 mg/dl 以上の場合、産褥 AGT 発症のオッズ比は 5.2 (95% 信頼区間 : 2.1-13.9) であった。

考 察

2010 年 3 月に IA 新国際標準診断基準⁴⁾ は 2010 年 6 月に日本でも承認され⁵⁾、当院では 2010 年 7 月に本格的に導入した。今回、その導入後から 2012 年 8 月までの間に新診断基準によって診断し当科で治療的介入を行い、産褥早

表 2 周産期予後と産褥 OGTT 結果

	平均 $\pm$ SD または %
分娩時妊娠週数	38.6 $\pm$ 2.4 週
帝王切開 (率)	34 例 (26.2%)
出生体重 (g)	2,942 $\pm$ 562 g
産褥初回 75gOGTT 施行週数	産褥 7.3 $\pm$ 1.5 週
診断時 OGTT 血糖値 空腹時 (mg/dl)	89 $\pm$ 10
1 時間値 (mg/dl)	157 $\pm$ 36
2 時間値 (mg/dl)	135 $\pm$ 83
HbA1c 値 (%)	5.1 $\pm$ 0.3
産褥初回 OGTT 異常例	40 例 (30.8%)
IGT 型	35 例 (26.9%)
DM 型	5 例 (3.8%)

表 3 産褥 OGTT 正常群と AGT 群の産褥 OGTT 結果の比較

	正常(n=90)	AGT(n=40)	p 値
施行週数 (産褥)	7.2 $\pm$ 1.6	7.4 $\pm$ 1.2	ns
HbA1c (%)	5.1 $\pm$ 0.3	5.2 $\pm$ 0.4	0.01
空腹時血糖値 (mg/dl)	87 $\pm$ 7	95 $\pm$ 12	<0.001
1 時間血糖値 (mg/dl)	144 $\pm$ 30	188 $\pm$ 30	ns
2 時間血糖値 (mg/dl)	112 $\pm$ 18	163 $\pm$ 29	ns
空腹時 IRI (μ U/ml)	4.4 $\pm$ 2.8	6.9 $\pm$ 5.1	<0.001
Insulinogenic index	0.59 $\pm$ 0.51	0.40 $\pm$ 0.25	0.03

表 4-1 産褥 OGTT 正常群 / AGT 群の比較 (母体背景)

検討項目	産褥 75 g OGTT		p 値
	正常 (n=90)	AGT(n=40)	
年齢 (才)	33 $\pm$ 6(21-45)	32 $\pm$ 5(20-43)	ns
妊娠前 BMI	22.9 $\pm$ 4.5 (16.2-35.7)	25.0 $\pm$ 5.7 (17.2-39.2)	0.032
初産婦 (%)	42(46.7%)	21(52.5%)	ns
GDM 診断週数	25 $\pm$ 7(7-36)	24 $\pm$ 6(12-35)	ns
インスリン治療あり	50(55.6%)	24(60.0%)	ns

表 4-2 産褥 OGTT 正常群 / AGT 群の比較 (診断時 OGTT)

検討項目	産褥 75 g OGTT		p 値
	正常(n=90)	AGT(n=40)	
診断時 HbA1c (%)	5.1±0.3(4.4-5.8) (n=72)	5.3±0.5(4.3-5.9) (n=35)	
診断時 OGTT			
空腹時血糖値(mg/dl)	86±10(69-105)	91±11(61-110)	0.002
1 時間血糖値(mg/dl)	178±30(95-269)	189±20(144-219)	0.051
2 時間血糖値(mg/dl)	157±26(90-206)	156±29(100-217)	ns
空腹時 IRI(μ U/ml)	6.5±3.0(1.9-13.9) (n=54)	7.9±5.0(1-18.6) (n=24)	ns
診断時 I.I.	0.4±0.4(-0.3-1.86) (n=53)	0.4±0.3(0.1-1.6) (n=24)	ns
旧基準でも GDM	37(41.1%)	24(60.0%)	0.046

I.I.: Insulinogenic index

HbA1c, IRI, および I.I. については測定症例数を別個に示した。

表 5 産褥 AGT の関連因子：単変量ロジスティック回帰分析

	χ ² 値	p 値
年齢	0.30	0.58
妊娠前 BMI	4.59	0.032
初産・経産	0.38	0.57
GDM 診断週数	0.45	0.50
診断時 OGTT 血糖値		
空腹時	9.91	0.0016
1 時間値	3.69	0.055
2 時間値	0.58	0.44
新旧診断基準	3.97	0.046
insulinogenic index	0.18	0.67
診断時 HbA1c 値	4.41	0.036
インスリン治療	0.23	0.63

期 (6～8 週) に達した GDM 症例を対象とした。同期間の GDM 診断症例は 155 例であった。そのうち、産褥早期 (6～8 週) に初回のフォローアップ検査として 75gOGTT を施行した 130 例を対象に、産褥早期 AGT 発症頻度と、産褥早期 AGT と関連する母体背景因子および妊娠中の診断時 75gOGTT 時の検査結果について検討した。

産褥早期 AGT 症例は 40 例 (31%) に認められた。われわれは以前、新診断基準導入前の旧診断基準で診断された GDM 症例 119 例の産褥平均 10 カ月間フォローアップで、37.8% に AGT を認め、そのうち糖尿病型は 9.2% であることを報告した⁷⁾。今回は、新基

準導入後の GDM 症例について初めて検討し、産褥初回 OGTT で 30.8% に AGT を認め、そのうち 3.8% は糖尿病型であった。フォローアップ期間の違いのため単純に比較はできないが、新基準導入後の GDM 既往女性の産褥 AGT の発症頻度は旧診断基準時代に匹敵するものであり、新基準で診断される GDM においてもまた、GDM 既往女性の産褥 AGT の発症は決して低くなく、その産褥フォローアップの重要性が確認できた。今回の検討では、産褥初回 AGT は、旧 GDM 診断基準に該当する「旧 GDM 群」で 39% と高率であったが、新基準でのみ診断しうる「新 GDM 群」でも 23% と 4 人に 1 人という高率であり、産褥早期 AGT40 症例のうち 16 例 (40%) は新基準の

みを満たす GDM 症例であった。また多変量回帰モデルではその新旧の診断基準の差は有意な変数として残らなかった。多変量回帰モデルの結果はその統計的パワー不足の影響を否定できないものの、今回の結果は、新基準のみに該当する軽症例でもそのフォローアップが重要であることを示唆している。

多変量ロジスティック回帰モデルで産褥早期 AGT と有意な独立関連性を認めた因子は、GDM 診断時の空腹時血糖値のみであった。空腹時 PG87mg/dl 以上場合、産褥 AGT のオッズ比は 5.2 (95%信頼区間: 2.1 - 13.9) であった。Ekelund ら⁸⁾ は、174 例の GDM 既往スウェーデン女性のフォローアップ研究で分娩後 5 年間の糖尿病発症因子を検討した。年齢、肥満度、および人種を補正した後、妊娠中の HbA1c 値および空腹時 PG 値、1 親等の糖尿病家族歴、および再発性 GDM が DM 発症リスク因子であり、HbA1c 値 5.7% (NGSP 値) 以上あるいは空腹時 PG 値 5.2 mmol/L (93 mg/dl

告している。Jang らは、韓国における GDM 既往女性の前向き追跡研究で、産褥 5 年以内に約 40% の既往 GDM 女性が糖尿病に進展し、また糖尿病進展に関連する因子は診断時 OGTT の空腹時血糖が最も有意な予測因子であることを報告している²⁾。今回の検討では HbA1c 値については測定件数が少なく、独立性関連性の評価には至らなかったが、カットオフ値は異なるものの空腹時 PG が独立関連因子である点は同様であっ