

## 妊娠糖尿病をめぐる—成因・定義・治療・予後—

東京女子医科大学医学部内科学（第三）

ヤナギサワ ケイコ  
柳沢 慶香

（受理 平成23年1月26日）

## Gestational Diabetes: Diagnosis and Management

Keiko YANAGISAWA

Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Gestational diabetes occurs during pregnancy when insulin resistance and B cell dysfunction occur, the same spectrum of physiology that characterizes diabetes outside of pregnancy. In 2008, the HAPO study Cooperative Research Group reported the association of maternal mild hyperglycemia with risks for adverse pregnancy outcomes. The IADPSG consensus panel later reviewed the HAPO study findings and presented recommendations for the diagnosis and classifications of gestational diabetes. The diagnosis and classifications of gestational diabetes in Japan was revised based on the IADPSG recommendations. According to the new criteria the diagnosis of gestational diabetes is made with one or more fasting glucose concentration  $\geq 92$  mg/dl, a 1-hour glucose concentration  $\geq 180$  mg/dl and a 2-hour glucose concentration  $\geq 153$  mg/dl from 75 g OGTT, and overt diabetes, unrecognized glucose intolerance antedated the pregnancy is excluded from gestational diabetes. The new criteria for gestational diabetes will increase the frequency of hyperglycemic disorders in pregnancy, therefore requiring a new strategy for optimal metabolic management during pregnancy to prevent adverse outcomes, and appropriate follow-up after pregnancy to detect later development of diabetes.

**Key Words:** pregnancy, pregnancy-outcome, diagnosis, classification, follow-up

## はじめに

妊娠糖尿病は、児の過剰発育など周産期合併症の発症頻度が高いため、また分娩後にいったん耐糖能が正常化しても将来、糖尿病に進展する可能性が高いため、その早期診断、管理が重要である。本年、日本糖尿病学会より「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告」が、日本糖尿病・妊娠学会より「妊娠糖尿病診断基準変更に関する委員会報告」が発表され、妊娠糖尿病に関して、その分類と診断基準に変更があった。ここでは、妊娠糖尿病の成因、診断、管理について概説する。

## 1. 妊娠糖尿病の成因

妊娠すると母体では、胎児およびその付属物の発育、循環血液量の増加など全身の変化がみられ、母体の糖代謝も妊娠、分娩、産褥の経過に伴い変化する。

妊娠中は、胎児にエネルギー源であるブドウ糖を供給するため、胎盤からはインスリン拮抗ホルモンやサイトカインが分泌され、インスリン抵抗状態となる。Fig. 1に妊娠末期における正常妊婦と非妊婦の血糖とインスリン分泌の変動パターンを示す<sup>1)</sup>。正常妊婦では非妊婦に比べて、食後に高血糖と高インスリン血症が認められ、一方、食前はインスリン濃度には差がないにもかかわらず、正常妊婦の方が非妊婦に比べ血糖値が低くなる。

妊娠糖尿病の成因としては、1型、2型糖尿病と共通した発生機序、すなわちインスリン分泌低下とインスリン抵抗性が基盤にあり、妊娠を機にそれらが顕在化したと考えられる。Catalanoらは、妊娠糖尿病妊婦と正常妊婦においてIVGTTや正常血糖クランプ法を用いて糖代謝の検討を行った<sup>2)3)</sup>。非肥満妊婦においては、妊娠糖尿病ではコントロールに比べ、

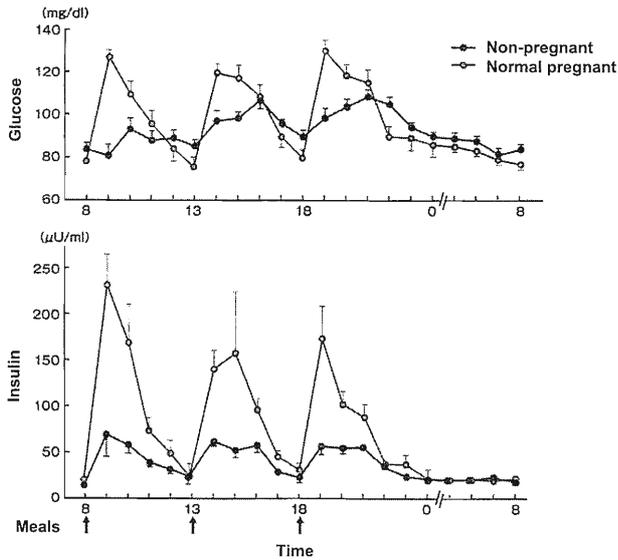


Fig. 1 Mean  $\pm$  SEM value for plasma glucose and plasma insulin of non-pregnant and normal pregnant women in the third trimester<sup>1)</sup>

インスリンの初期反応の増加が小さく、インスリン抵抗性がみられ、肥満妊婦においても妊娠糖尿病妊婦ではコントロールに比べインスリン抵抗性がみられた。我が国においても、本田らが糖代謝異常妊婦について検討を行っている<sup>4)</sup>。インスリン分泌は肥満、非肥満ともに妊娠糖尿病群で正常群に比べ低下していたが、インスリン抵抗性は肥満群では妊娠糖尿病群で正常群に比べ高かったが、非肥満群では肥満群ほどの差はなかったことより、妊娠中の糖代謝異常には肥満妊婦ではインスリン抵抗性が、非肥満妊婦ではインスリン分泌能低下がより強く影響していたとしている。また、同じく日本人における検討で妊娠糖尿病では非肥満、肥満ともに $\beta$ 細胞機能異常を認め、それが妊娠中の高血糖、インスリン必要量と関係していたとの報告がある<sup>5)</sup>。一般的な糖尿病と同様に妊娠糖尿病に関しても、その病因は一樣ではなく、人種による違いがあることが示唆される。

## 2. 妊娠糖尿病の定義と診断基準

### 1) 妊娠糖尿病の定義の変遷

かつての妊娠糖尿病の定義は、「妊娠中に糖耐容力の低下を認めるが、分娩後に正常化するもの」とされ、妊娠中に出現する一過性の軽い耐糖能低下と認識されており、将来糖尿病を発症する高リスク症例を発見することに主眼が置かれていた。しかし、この定義では妊娠中に確定診断はできず、分娩後に耐糖能が正常化するかどうかは、妊娠中の管理には関係しない。そこで1984年、妊娠糖尿病国際ワーク

ショップ会議において、妊娠糖尿病は「妊娠中に発症したか、または初めて認識されたさまざまな程度の耐糖能低下と定義する。インスリン治療の有無や分娩後にその異常が継続するか否かは問わない。また、妊娠前から耐糖能低下が存在した可能性も除外しない」と定義され<sup>6)</sup>、妊娠中に治療的介入を行わなければならない症例を選別するという考え方に変わった。

我が国でも定義の見直しが行われ、1995年日本産科婦人科学会周産期委員会は、「妊娠糖尿病とは妊娠中に発症したか、または初めて認識された耐糖能低下をいう」と定義した<sup>8)</sup>。なお、妊娠糖尿病とした症例は、分娩後に改めて耐糖能の再評価を行う、とした。また、1999年日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会は、「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告」を発表し、その中で妊娠糖尿病は「妊娠中に発症もしくは初めて発見された耐糖能低下をいう」と定義された。そして、成因分類では、1型、2型、その他の特定の機序、疾患によるものとは別に独立した第4のカテゴリーとして分類された<sup>9)</sup>。

このため、これまでの妊娠糖尿病の定義では、妊娠前から未発見の糖尿病があった症例から、妊娠中に糖尿病型よりも軽い糖代謝異常が初めて出現した症例まで様々な程度の耐糖能障害が含まれることとなった。妊娠初期から糖尿病型を呈する症例やすでに網膜症を有する症例など、妊娠前から耐糖能低下や糖尿病があったと考えられる症例では、奇形の頻度が高く、妊娠中に糖尿病網膜症や腎症が悪化する可能性が高く、このような症例も妊娠糖尿病に含まれることが、特に欧米に比べ2型糖尿病の頻度が高い我が国では問題であった<sup>10)</sup>。

### 2) 妊娠糖尿病の診断基準

1984年、日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会は、妊娠糖尿病の75gOGTTでの診断基準を空腹時100mg/dl以上、1時間値180mg/dl以上、2時間値150mg/dl以上のいずれか2つ以上を満たすものとした<sup>11)</sup>。この基準値は我が国の正常妊婦における平均+2SDより求めた値であり、日本糖尿病学会でもこの基準を採用し、以後、我が国における妊娠糖尿病の診断基準として使用してきた。

しかし、妊娠糖尿病の診断基準は世界的な統一がなされておらず、今までも周産期合併症などのリスクから検討が行われていたが、2002年から、糖尿病より軽症の母体高血糖と周産期合併症との関連を明らかにするため、国際的大規模臨床試験(Hypergly-

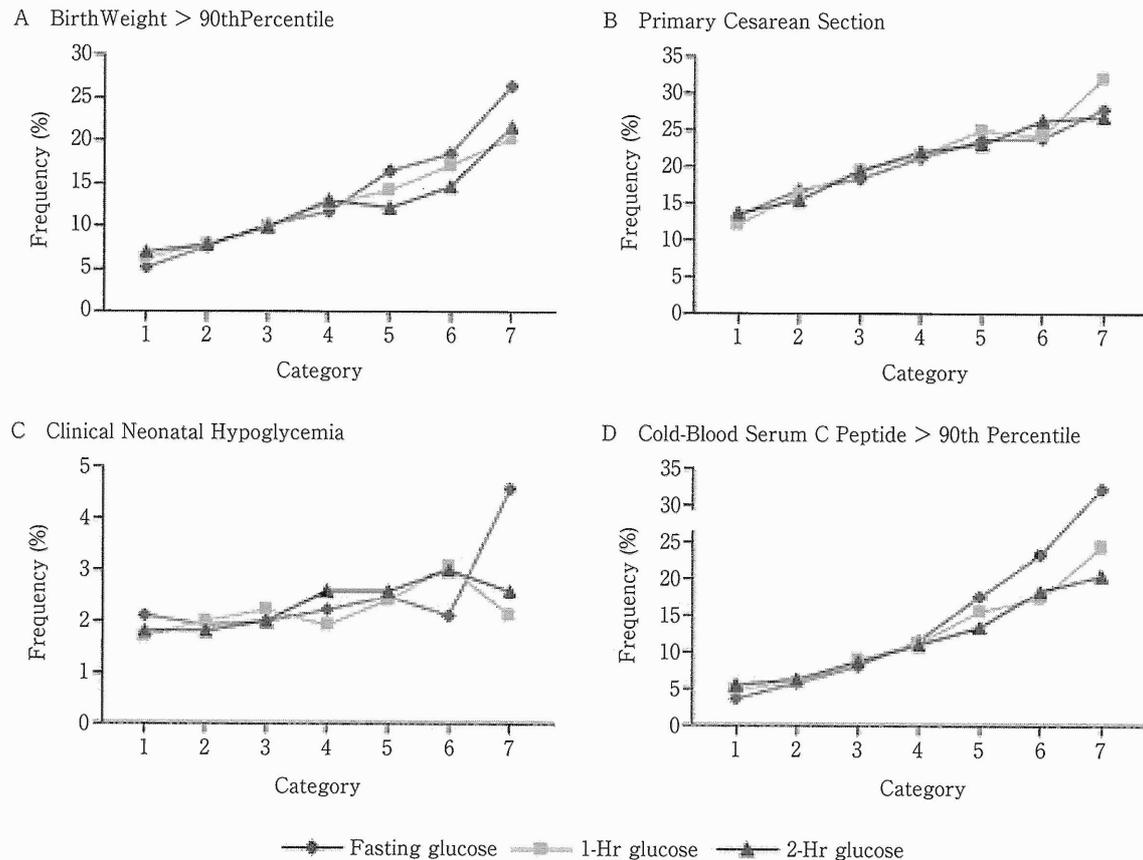


Fig. 2 Frequency of primary outcomes across the glucose category from the HAPO study<sup>13)</sup>

Fasting plasma glucose level—category 1, less than 75 mg/dl; category 2, 75-79 mg/dl; category 3, 80-84 mg/dl; category 4, 85-89 mg/dl; category 5, 90-94 mg/dl; category 6, 95-99 mg/dl; category 7, 100 mg/dl or more; 1-hour plasma glucose level—category 1, 105 mg/dl or less; category 2, 106-132 mg/dl; category 3, 133-155 mg/dl; category 4, 156-171 mg/dl; category 5, 172-193 mg/dl; category 6, 194-211 mg/dl; category 7, 212 mg/dl or more; 2-hour plasma glucose level—category 1, 90 mg/dl or less; category 2, 91-108 mg/dl; category 3, 109-125 mg/dl; category 4, 126-139 mg/dl; category 5, 140-157 mg/dl; category 6, 158-177 mg/dl; category 7, 178 mg/dl or more.

cemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO study) が開始された<sup>12)</sup>.

### 3) HAPO study の結果

HAPO study では、9カ国15センター、25,000人の妊婦を対象とし、妊娠24~32週に75gOGTTが施行された<sup>13)</sup>。75gOGTTの結果と、primary outcomeとして出生時体重90パーセントイル以上、帝王切開率、新生児低血糖、臍帯血C-ペプチド値90パーセントイル以上、secondary outcomeとして早産、肩甲難産/分娩障害、新生児高ビリルビン血症、NICU管理、妊娠高血圧症候群との関連が検討された。その結果、primary outcomeに関しては、すべての項目で血糖が上昇するにつれ頻度が増加していた (Fig. 2)。それぞれのリスク増加の明らかな thresh-

oldは存在しなかった。また、secondary outcomeに関してもほぼ同様の結果が得られた。HAPO studyの結果はこれまでの報告とも一致しており、糖尿病より軽症の母体高血糖と周産期合併症との関連が明らかとなった。

### 4) IADPSG の提唱

HAPO studyの結果に基づき、IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) で検討が行われ、2010年3月、Diabetes Careに世界共通の妊娠糖尿病の新しい診断基準が提唱された<sup>14)</sup>。

新しい75gOGTTの診断基準としては、出生時体重90パーセントイル以上、臍帯血C-ペプチド値90パーセントイル以上、%体脂肪90パーセントイル以

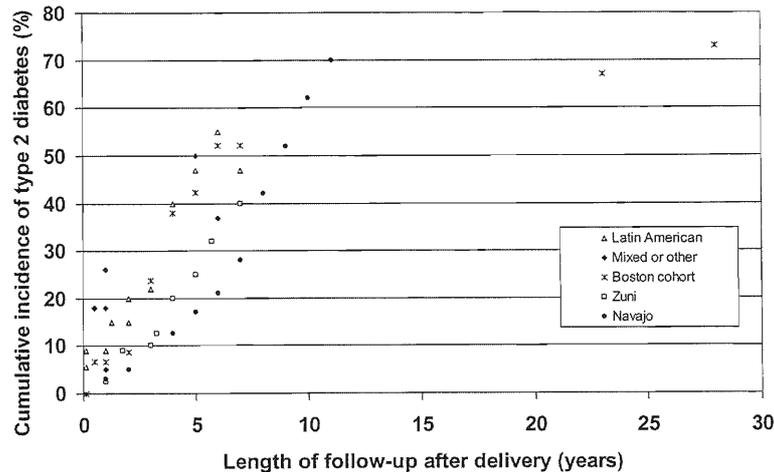


Fig. 3 Cumulative incidence of type 2 diabetes by ethnicity and length of follow-up<sup>19)</sup>

上に対するオッズ比が1.75倍になる血糖値が採用され、空腹時92mg/dl以上、1時間値180mg/dl以上、2時間値153mg/dl以上のいずれかを満たすものとされた。

また、妊娠前から存在した糖尿病が妊娠中に初めて発見された「明らかな糖尿病 (overt diabetes)」を妊娠糖尿病に含めないことが提唱された。妊娠中の明らかな糖尿病 (overt diabetes) の診断基準としては、空腹時血糖126mg/dl以上、HbA1c (DCCT/UKPDS standardized) 6.5%以上、随時血糖値200mg/dl以上を採用した。

#### 5) 我が国の新しい妊娠糖尿病の定義と診断基準

IADPSGの提唱を受けて我が国でも、妊娠糖尿病の新しい診断基準の検討が行われた。その結果が、日本糖尿病・妊娠学会、妊娠糖尿病診断基準検討委員会より、「妊娠糖尿病診断基準変更に関する委員会報告」として発表された<sup>15)</sup>。委員会は、「妊娠糖尿病 gestational diabetes mellitus (GDM) は妊娠中にはじめて発見または発症した糖尿病にいたっていない糖代謝異常である。妊娠時に診断された明らかな糖尿病 (overt diabetes in pregnancy) は含めない」と決定した。妊娠中に発見される耐糖能異常 hyperglycemic disorders in pregnancy には、①妊娠糖尿病 gestational diabetes mellitus (GDM)、②妊娠時に診断された明らかな糖尿病 overt diabetes in pregnancy の2つがあるとし、それぞれの診断基準を以下のようにした。

##### ①妊娠糖尿病 (GDM)

75gOGTTにおいて次の基準の1点以上を満たした場合に診断する。

空腹時血糖値  $\geq 92$ mg/dl

1時間値  $\geq 180$ mg/dl

2時間値  $\geq 153$ mg/dl

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

以下のいずれかを満たした場合に診断する。

空腹時血糖値  $\geq 126$ mg/dl

HbA1c (国際標準値)  $\geq 6.5\%$  (HbA1c (JDS 値)  $\geq 6.1\%$ )

確実な糖尿病網膜症が存在する場合

随時血糖値  $\geq 200$ mg/dl あるいは75gOGTTで2時間値  $\geq 200$ mg/dl の場合 (いずれの場合も空腹時血糖か HbA1c で確認)

また、「HbA1c 6.5% 未満 (HbA1c (JDS 値) 6.1% 未満) 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」としている。

日本糖尿病学会からは「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告」が発表され、その中で妊娠糖尿病については、日本糖尿病・妊娠学会と同様に「妊娠中に発見される耐糖能異常 hyperglycemic disorders in pregnancy には、①妊娠糖尿病 gestational diabetes mellitus (GDM)、②糖尿病の2つがある」とし、妊娠糖尿病の75gOGTTの診断基準は同じ、「臨床診断」において糖尿病と診断されるものは妊娠糖尿病から除外する、とした<sup>16)</sup>。

今回の妊娠糖尿病の診断基準の変更により、従来の75gOGTTの基準に比べ空腹時は低くなり、1点のみで診断されることにより、妊娠糖尿病の診断は

より厳格なものとなる。我が国の「妊娠糖尿病のスクリーニングに関する多施設共同研究」での登録例の検討では、従来の基準での妊娠糖尿病の頻度は2.1%であったのに対し新基準では8.5%と増加した<sup>17)</sup>。また、増加例の中に耐糖能異常と関連した周産期異常を認め、新基準は有用と考えられた。

### 3. 妊娠糖尿病の管理

今回のHAPO studyでも、糖尿病より軽症の母体高血糖と周産期合併症との関連が確認され<sup>13)</sup>、妊娠糖尿病症例では妊娠中、厳格な血糖管理が必要である。妊娠中の血糖コントロールの目標は正常値、管理方法は糖尿病合併妊娠に準じて行われる。

妊娠糖尿病と診断された症例の将来の糖尿病発症率は多く<sup>18)</sup>、分娩後いったん耐糖能が正常に戻っても定期的なフォローが必要である。分娩後の耐糖能の再評価は分娩後1~3ヵ月の間に行い、75gOGTTの結果を糖尿病型、境界型、正常型に分類する。境界型の症例はその後3~6ヵ月ごとに反復検査を行い、正常型の症例も1年ごとに検査を行うことが望ましいとされている。

糖尿病発症の頻度は、28研究のレビューでは6週から28年の追跡で2.6から70%であったが、5年以内の発症頻度が著明に高く、10年後にはプラトーに達している(Fig. 3)<sup>19)</sup>。また、将来の糖尿病発症の予測因子としては、妊娠前のBMI、妊娠中の空腹時血糖、妊娠中のインスリン使用、β細胞機能低下などが上げられている<sup>19)~23)</sup>。我が国でも、秋吉らが追跡調査によって、妊娠糖尿病診断時の空腹時血糖、HbA1c、BMI、HOMA-Rが糖尿病発症と相関し、空腹時血糖が最も有用であったことを報告している<sup>24)</sup>。これらの予測因子に注意し、早期から厳重にフォローアップを行い、肥満の防止・是正に努めることが重要である。

#### おわりに

新診断基準により妊娠糖尿病の頻度は増し、また最近の糖尿病人口の増加と出産年齢の高齢化により妊娠前に見逃されていた明らかな糖尿病(overt diabetes)の増加も予想される。周産期合併症や将来の糖尿病発症予防のための妊娠中・分娩後の適切な管理を、この増加する症例に対しどのように行っていくか、今後検討が必要である。

#### 文 献

1) Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy. XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, tri-

glycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **140**: 730-736, 1981

- 2) Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR et al: Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* **264**: E60-E67, 1993
- 3) Catalano PM, Huston L, Amini SB et al: Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* **180**: 903-916, 1999
- 4) 本田正志, 茂木瑞恵, 高野靖子ほか: 糖代謝異常妊婦の分娩後の代謝正常化に関する検討—インスリン抵抗性の検討—. *糖尿病と妊娠* **2**: 64-67, 2002
- 5) Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M et al: Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. *Endocr J* **57**: 973-980, 2010
- 6) Beard R, Bennett P, Coustan D et al: Summary and recommendations of the second international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes* **34**(Suppl 2): 123-126, 1985
- 7) Metzger BE, Coustan DR; the Organizing Committee: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **21**(Suppl 2): B161-B167, 1998
- 8) 妊婦耐糖能異常の診断と管理に関する検討小委員会: 周産期委員会報告(妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)について). *日産婦会誌* **47**: 609-610, 1995
- 9) 糖尿病診断基準検討委員会: 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
- 10) Omori Y, Jovanovic L: Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. *Diabetes Care* **28**: 2592-2593, 2005
- 11) 妊婦の糖尿病診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)一. *日産婦会誌* **36**: 2055-2058, 1984
- 12) HAPO Study Cooperative Research Group: The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. *Int J Gynecol Obstet* **78**: 69-77, 2002
- 13) The HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* **358**: 1991-2002, 2008
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* **53**: 450-467, 2010
- 17) 増本由美, 増山 寿, 杉山 隆ほか: 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
- 18) **O'Sullivan JB**: Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* **40**(Suppl 2): 131-135, 1991
- 19) **Kim C, Newton KM, Knopp RH**: Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systemic review. *Diabetes Care* **25**: 1862-1868, 2002
- 20) **Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS et al**: Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol* **168**: 1139-1145, 1993
- 21) **Metzger BE, Cho NH, Roston SM et al**: Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* **16**: 1598-1605, 1993
- 22) **Albareda M, Caballero A, Badell G et al**: Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* **26**: 1199-1205, 2003
- 23) **Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P et al**: Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care* **30**: 878-883, 2007
- 24) 秋吉澄子, 川崎英二, 池田美和ほか: 妊娠糖尿病患者の分娩後における糖尿病発症予知因子の検討. 糖尿病と妊娠 **5** : 119-122, 2005
-