特集 糖尿病
—今日の考え方—

順天堂医学 41(1)
p. 45 ~ 51 (1995)

妊 娠 と 糖 尿 病**

Pregnancy and diabetes

中 村 靖*

YASUSHI NAKAMURA, M.D.

糖尿病は、産科医が扱う妊娠合併症の中でも最も遭遇する頻度の高いものの一つであり、その管理については以前より研究がなされてきた。この結果、いくつかの糖尿病合併妊娠に伴う母児の異常は改善されてきたにもかかわらず、現在でも奇形発生率が低下していないなどの問題点があり、その管理については今後の対策・研究の余地が残されている。

問題点は次の3点に要約される。1つは奇形発生率の減少と、母体糖尿病病変の悪化の予防を目的とした妊娠以前からの管理。2つめは妊娠に伴う母体糖代謝の変動に対応した、妊娠期間中を通しての管理。3つめは非妊時には現れなかった糖代謝異常を発見し、巨大児の発生予防と、母体の将来的な糖尿病発症予防につなげるための、妊娠糖尿病のスクリーニングとそれに対する治療である。

これらの問題点の克服のためには、妊娠に伴う母体糖代謝の変化と、糖尿病による妊娠への影響を良く理解し、内科医と産科医とが連携して妊娠前から妊娠中、分娩後に至るまでの管理を行うことが必要である。

キーワード：糖尿病，妊娠，奇形発生，妊娠糖尿病

Key words : diabetes mellitus, pregnancy, teratogenesis, GDM

はじめに

近年、糖尿病の患者数は増加傾向にあり、同時に妊娠の高年齢化も進んでいるため、糖尿病を合併した妊婦は増加している。糖尿病は産科合併症の中でも代表的なものであり、これによる胎児への影響などは一般的にもよく知られているにもかかわらず、その管理法は施設によってまちまちであったり、不完全であったりするなど問題点は多い。

糖尿病と妊婦との関係をみると、糖尿病が妊娠におよぼす影響もさることながら、妊娠によって糖尿病が悪化したり、糖尿病素因を持つ健常人において耐糖能異常が発現したりする面があり、両方の側面からその対応を考えなければならない。

糖尿病合併妊娠の胎児・新生児に対する影響と、母体管理、および妊娠糖尿病の問題について、妊娠の各時期との関連をもとに述べたい。

妊娠初期および妊娠前からの管理

1) 胎児奇形発生

糖尿病合併妊娠において、胎児・新生児におこる合併症には種々のものがある(表-1)が、これらのうち不当軽量児(Light for Dates)の出生や新生児呼吸窮迫症候群などは、糖尿病治療の

* 順天堂大学医学部産婦人科学講座
Department of Obstetrics & Gynecology,
Juntendo University School of Medicine,
Tokyo, Japan

** 第271回順天堂医学会学術集会 [Nov. 19, 1994 開催]
[Dec. 26, 1994 原稿受領]

表-1 糖尿病合併妊娠において胎児および新生児にみられる合併症

流産
子宮内胎児死亡
先天奇形
心奇形 (TGA・VSD・DORV・CoA)
中枢神経系奇形 (無脳児・全前脳胞症・脊髄膜瘤)
消化管奇形 (肛門／直腸閉鎖・短腸症候群)
性器尿路系奇形 (腎無形成・重複尿管・外性器形成不全)
骨格系奇形 (caudal regression syndrome・脊椎奇形)
巨大児・臓器肥大
呼吸窮迫症候群 (RDS)
肥大型心筋症
低血糖
低カルシウム血症
低マグネシウム血症
多血症
不当軽量児
その他

進歩、とりわけインスリン療法の導入や新生児治療の進歩によって、最近ではあまりみられなくなった。このため糖尿病合併妊娠の20年間の動向をみると、周産期死亡率が明らかに減少してきていることがわかる。しかしながら、奇形発生率はほとんど変化がみられないというのが現状である¹⁾ (図-1)。

奇形発生の原因についてはいくつかの説があり、現在も研究が続けられているが、最も直接的な原因は妊娠のごく初期の器官形成期における、母体血糖コントロール不良にあると考えられている。たとえば、器官形成期の初期の胎芽はそのエネルギーのほとんどを嫌氣的解糖系によって得ており²⁾、この時期の一時的な低血糖が奇形発生に関与するという説³⁾や、胎児の高血糖が細胞内へのブドウ糖の過剰な取込みをおこし、細胞内ミオイノシトール含量の低下をきたしたり⁴⁾、free

図-1 わが国における糖尿病合併妊娠分娩例の実態
児の周産期死亡率と奇形発生率 (大森¹⁾, 1991)

radicalの産生が増加したり、細胞内外のアスコルビン酸のバランスの悪化より細胞分裂が障害⁵⁾され、これが奇形発生につながるという説である。妊娠初期のHbA_{1c}が8.5%未満のものとそれ以上のものとで奇形発生率に明らかな差異があるという報告⁶⁾や、動物実験による高血糖条件下での催奇形性の報告⁷⁾もあり、奇形発生を予防するためには妊娠の診断がつく以前から厳重な血糖コントロールが必要であることは間違いないようである。

図-1は現状では妊娠してからの管理は良くなってきているが、この妊娠前の管理がうまくなされていないことを示しているわけである。後に述べる妊娠中の糖代謝の変化を考えると、血糖コントロールのためにインスリンの導入、とくに血糖自己測定とインスリンの自己注射を指導することが望ましい。

2) 糖尿病合併症の妊娠にともなう変化

糖尿病にともなう諸病変、特に糖尿病網膜症と糖尿病性腎症は妊娠による病状への影響が問題となる。

糖尿病網膜症は非増殖性の段階では妊娠によって急激に悪化することはないが、増殖性網膜症は悪化から失明にいたる危険性をもっている。したがって増殖性網膜症をもつ糖尿病患者は妊娠は避けるべきであると考えられるが、妊娠前に光凝固療法を行い、病状を改善させた上で妊娠した例で

表-2 妊娠を前提とした糖尿病の管理目標

糖尿病性網膜症	
	非増殖性であり活動性でないこと
	前増殖性や増殖性の網膜症症例では光凝固治療後に妊娠の可否を再検討する
糖尿病性腎症	
	原則として腎機能が正常であること
	クレアチニンクリアランスは 70ml/min. 以上であることが望ましい
	(50ml/min.以下は妊娠不可)
血糖値	
	正常血糖を保つ
	空腹時血糖 100mg/dl 以下
	食後2時間値 120mg/dl 以下
	HbA _{1c} 9%以下
体重	
	できるかぎり標準体重に近づける
その他	
	血糖の管理にはインスリンを用いる
	血糖の自己測定 (SMBG) と自己注射の指導を行う
妊娠継続が好ましくない母体糖尿病病変	
	血糖コントロール下で
	空腹時血糖 200mg/dl 以上
	HbA _{1c} 11%以上
糖尿病性網膜症	
	Scott III b 以上
糖尿病性腎症	
	BUN >20mg/dl
	creatinin >1.5mg/dl
	Ccr <50ml/min.
	PSP 15 分値<15%
	拡張期血圧>105mmHg
	1g/日以上蛋白尿

は病状の進行は軽度であったという報告⁸⁾があり、妊娠前にどれだけ管理されているかが重要であることがわかる。また、短期間に急速に血糖コントロールを行うことにより、網膜症が悪化することも知られており⁹⁾、このことも妊娠が判明してから急速に管理するのではなく、妊娠前から糖尿病の管理がなされているべきであることを示している。

糖尿病性腎症に関しては、血糖コントロール下においては妊娠による悪化はそれほど問題にならないとの報告^{10) 11)}もみられる。しかしながら妊

娠によって腎臓にかかる負担は決して無視できるものではなく、また腎症が極度に悪化した場合不可逆的となることを考えると、腎機能の低下した糖尿病患者の妊娠許可については慢性腎炎患者における妊娠中絶の適応に準じて考えるべきである。

つまり妊娠可能年齢にあり妊娠を希望する糖尿病患者において、妊娠可能条件の設定とそれにむけての管理が母体保護のために欠かせないこととなり、今後、内科医と産科医との緊密な連携が望まれる。諸家の報告^{12) 13)}をまとめると、具体的には表-2に示したような妊娠許可条件の設定が望ましい。

妊娠中期以降の管理

1) 妊娠中の糖代謝の特徴

妊娠にともなって母体の糖代謝は変化し、非妊時のそれとは異なった特殊な状態となる。この変化を理解することが糖尿病合併症妊婦を管理する上で不可欠である。

まず妊娠初期にはエストロゲンやプロゲステロン分泌の影響をうけて膵ラ氏島機能が亢進し、糖代謝は同化へと傾く。これに対して、妊娠20週頃より以降は胎盤機能の亢進とともにhPLのほかプロラクチンやコルチゾールなどのインスリン拮抗ホルモンの影響をうけて、インスリン抵抗性の増大、耐糖能の遅延と、肝グリコーゲンからのグルコース放出といった異化へと糖代謝は傾いていく。この変化は発育のためのエネルギーのほとんどを母体からのグルコース供給に依存している胎児に、有効にグルコースを供給するためのものであり、この間の母体のエネルギー源は脂肪組織より分解された遊離脂肪酸によっている。

この変化に対応して正常妊婦では食後のインスリン分泌は高まり¹⁴⁾、それは妊娠が進むにつれて顕著になるが、もともとインスリン分泌能の低下したIDDM妊娠ではこれが起こらず、またNIDDM妊婦でもインスリン分泌の増加はごくわずかなものでしかない。このインスリン分泌量増加の差異は膵からのインスリン分泌量を反映する

図-2 糖尿病妊婦（White 分類クラスB～R：27例）におけるインスリン要量の妊娠時期による変化（Weiss ら¹⁶⁾，1984より引用）

尿中Cペプチドの排泄量の検討によって確認されている¹⁵⁾。

2) 糖尿病合併症妊婦の血糖管理

Weiss ら¹⁶⁾ は、糖尿病合併妊婦について妊娠期間を通して血糖をコントロールした場合に要したインスリン量を調査し、図-2のような結果を得た。これをみるとインスリン必要量は妊娠期間を通じて絶えず変化し、妊娠初期に一時的に減少したそれが、妊娠中期以降は妊娠週数が進むにつれて増加していくことがわかる。これは妊婦における糖代謝の特徴とその変化を反映したものである。つまり厳重な管理なしには、糖尿病は妊娠によって徐々に悪化に向かっていくこととなる。

妊娠中の糖尿病の管理目標は、妊娠期間すべてを通じて血糖値を正常範囲内に保つことであり、日本産婦人科学会の栄養代謝問題委員会報告¹⁷⁾では空腹時血糖値を 100mg/dl 、食後2時間値を 120mg/dl 以下に保つとの指針を示している。妊娠経過にともなう変化からみて、このコントロールを経口血糖降下剤でおこなうことは困難であり、インスリンによる管理、とりわけ血糖値の変化に応じた投与量の調節が必要である。

具体的には、まず薬剤投与の前提として厳重な食事管理を行う。1日の摂取エネルギー量として表-3にその管理指針¹⁷⁾を示す。このほか、総カロリー中における炭水化物の割合を50～60%とし、

表-3 1日の摂取エネルギー量

$$25\sim30 (\text{kcal}/\text{kg}) \times \text{標準体重} (\text{kg}) \\ + \begin{cases} 150\text{kcal} (\text{妊娠前半期}) \\ 350\text{kcal} (\text{妊娠後半期}) \end{cases}$$

脂質の割合を30%以下に制限する。食物繊維に富む食事摂取をすすめるなどの細やかな管理も検討されている¹⁸⁾。そのうえでインスリン投与となるわけだが、従来のようなインスリン療法で管理不十分なものについては強化インスリン療法を導入する。厳密な管理を続けていくためには、血糖値の自己測定と、インスリン自己注射の習得、もしくはCSII (continuous subcutaneous insulin infusion) が必要とされるのである。また血糖のコントロールがうまく行われているかを確認するために、妊娠の初期・中期および末期にそれぞれ入院し検査を行うことが望ましい。

妊娠糖尿病

1) 妊娠糖尿病の成因と診断基準

前述したように妊娠においてはインスリン抵抗性が高まっており、これと同時にインスリン分泌が増加することにより、糖代謝のバランスは保たれている。しかしながら一部の妊婦では、妊娠前には糖代謝異常を認めなかったにもかかわらず、妊娠中のインスリン分泌の増加がインスリン抵抗性においつかず、このバランスが保たれなくなるものがあり、これを妊娠糖尿病 (GDM) と呼んでいる¹⁵⁾。

しかし、GDMはその定義も診断基準にも世界的に統一されたものはなく、欧米における基準と、日本における基準にも微妙な違いがある。まず、75g OGTTによる糖尿病の診断基準においても、日本糖尿病学会の境界型とWHOの基準におけるIGTとは少し違っている。そしてGDMの診断基準としてはNIH勧告(1979)では100g OGTTを用いたものを設定しており、WHO勧告(1980)

表-4 75gGTTによる妊娠糖尿病の判定基準

	グルコース濃度		
	静脈血漿	毛細血管全血	静脈全血
空腹時値	$\geq 100\text{mg/dl}$	$\geq 80\text{mg/dl}$	$\geq 80\text{mg/dl}$
負荷後1時間値	$\geq 180\text{mg/dl}$	$\geq 180\text{mg/dl}$	$\geq 160\text{mg/dl}$
負荷後2時間値	$\geq 150\text{mg/dl}$	$\geq 150\text{mg/dl}$	$\geq 140\text{mg/dl}$

以上のうち2つ以上を満たすもの

日本産婦人科学会

(II: insulinogenic index)

GDM 0: 日産婦診断基準における3基準値を1つも満たさないもの
 GDM 1: 日産婦診断基準における3基準値のうち1つのみを満たすもの
 GDM 2: 日産婦診断基準における3基準値のうち2つを満たすもの

図-3 妊娠糖尿病におけるインスリン分泌能と出生児の体重 (藤田ら²¹⁾, 1992) 図-4 GDM 患者の分娩後の糖尿病発症率 (Percent $\pm 2\text{SE}$, O'Sullivan ら²²⁾, 1984)

では妊娠中の IGT を, 日本糖尿病学会委員会報告 (1982) では妊娠中に境界型を示したものを GDM とするなど混乱を来している。これに対し, 日本産婦人科学会では妊娠時の特徴と非妊時の糖尿病との関連を考慮に入れ, 1984 年の委員会報告¹⁹⁾ で 75g GTT を用いた判定基準を定め (表-4), その定義としては妊娠との関連を明確にし, かつ将来的な糖尿病発生へつながる問題を念頭に置いたものを定めるべく検討されている。

2) GDM と巨大児の発生

なぜ, GDM が問題となるのか, その理由の一つは, GDM においても巨大児が発生することである。糖尿病合併妊娠において巨大児が発生する原因は, 母体グルコースが胎盤を容易に通過することによってもたらされた胎児の高血糖が, 胎児の膵 β 細胞の過形成とインスリン分泌を促し, 同化促進が進むことが原因であるとした Pedersen

の仮説²⁰⁾ が有名だが, この変化は GDM においても同様に起こると考えられる。藤田ら²¹⁾ は 75g OGTT をおこなった妊婦を, その耐糖能異常の程度によって分類し, 分類した群ごとのインスリン分泌能と出生児体重を比較したところ, 日産婦による GDM の判定基準を満たしている群のみならず, この判定基準を完全には満たしていない群においても, インスリン分泌能の低下と児の巨大化傾向を認めたと報告している (図-3)。

3) GDM のその後

GDM をスクリーニングする必要性のもう一つの理由は, これが将来の糖尿病の発生につながるからである。O'Sullivan ら²²⁾ の調査では, GDM の判定基準は日本のものと少し違いがあるものの, GDM 妊婦の約半数が 20 年後には糖尿病を発生していることがわかる (図-4)。つまり, GDM はそれを発見することも大切であるが, その後の

長期フォローも大事であるということである。

4) GDM のスクリーニングの時期とその方法

ではGDMはいつスクリーニングするべきなのだろうか。これを考えるには、いつ頃から児の巨大化がはじまるのかという点と、いつ頃から耐糖能異常が顕著になるのかという点とについて知らなければならない。Kellerら²³⁾は、軽症の糖尿病合併妊娠において、超音波断層法において計測した胎児腹部周囲長を検討し、妊娠24週以前から巨大化を示すものが相当数あることを示している。また図-2をみてもわかる通り、妊娠における耐糖能異常は妊娠30週頃から顕著になってくる。このことより、GDMのスクリーニングは妊娠24週以前に一度行い、この時に異常を示さなかったものでも、妊娠30週頃にもう一度行う必要がある。またスクリーニングの方法についても、随時血糖測定あるいは食後2時間血糖値の測定で十分であるのか、もしくは、簡便な糖負荷試験として50g GCTを行うのが適当か、GCTを行うのであれば空腹時に行うか、普通食後でも問題ないかなど、色々と検討されているのが現状である。このことに関して、濱田ら²⁴⁾はGDMに関する実用的な診断手順を示している。

おわりに

妊娠と糖尿病との関係と、それにかかわる問題点について述べてきた。まとめるとこの問題には3つの側面がある。まず1つは妊娠する前の管理の必要性、すなわち妊娠許可条件の設定とそれに向けての管理治療の徹底であり、この面を担うのはおもに内科医の役割となる。もう1つは妊娠してから管理であり、これをきちんと行うためには、患者の教育（自己管理）と、産科医および内科医の妊娠における糖代謝の変動、および糖尿病の妊娠に対する影響の理解が必要となる。最後の側面として妊娠糖尿病の問題があり、これは妊娠と胎児のみならず患者の将来につながる重要な問題であるにもかかわらず、一般的な理解度もそれほど高くなく、また診断基準やスクリーニング法

も一定していないなどと数々の問題を抱えている。今後、この疾患について専門医のみならず、一般の内科医および産科医の理解が高まり、協力態勢が整備されていくことを切に望むものである。

文 献

- 1) 大森安恵：糖尿病と妊婦。医学と薬学，26：250，1991
- 2) Freinkel N, Lewis NJ, Akazawa S, *et al.*: The honeybee syndrome-implication of the teratogenicity of mannose in rat-embryo culture. *New Engl J Med*, 310: 223, 1984
- 3) Akazawa S, Akazawa M, Hashimoto M, *et al.*: Effects of hypoglycemia on early embryogenesis in rat embryo organ culture. *Diabetologia* 30: 791, 1987
- 4) Hashimoto M, Akazawa S, Akazawa M, *et al.*: Effects of hyperglycemia on sorbitol and myoinositol contents of cultured embryos: treatment with aldose reductase inhibitor and myoinositol supplementation. *Diabetologia*, 33: 597, 1990
- 5) Ely JTA: Hyperglycemia and major congenital anomalies. *New Engl J Med.*, 305: 833, 1981
- 6) Miller E, Hare JW, Cloperty JP, *et al.*: Elevated maternal hemoglobin A_{1c} in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *Med Intell*, 304: 1331, 1981
- 7) Cookroft DL, Coppola PT: Teratogenic effects of glucose on head fold rat embryos in culture. *Teratology*, 16: 141, 1977
- 8) Dibble CM, Kochenour NK, Worley RJ, *et al.*: Effect of pregnancy on diabetic retinopathy. *Obstet Gynecol*, 59: 699, 1982
- 9) Phelps RL, Sakol P, Metzger BE, *et al.*: Changes in diabetic retinopathy during pregnancy. Correlations with regulation of hyperglycemia. *Arch Ophthalmol* 104: 1806, 1986.
- 10) Jovanovic R, Jovanovic L: Obstetric management when normoglycemia is maintained in

- diabetic pregnant women with vascular compromise. *Am J Obstet Gynecol*, **149**: 617, 1984
- 11) Grenfell A, Brudenell JM, Doddridge MC, *et al.*: Pregnancy in diabetic women who have proteinuria. *Q J Med.*, **59**: 379, 1986
- 12) 大森安恵: 糖尿病婦人の計画妊娠。産と婦, **59**: 1133~1137, 1992
- 13) Sinclair SH, Nesler CL, Schwartz SS: Retinopathy in the pregnant diabetic. *Clin Obstet Gynecol*, **28**: 536, 1985
- 14) Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, **140**: 730, 1981
- 15) 杉山陽一: 妊娠時の糖代謝異常が母児におよぼす影響とその臨床的対策。日新生児誌, **20**: 543, 1984
- 16) Weiss PAM, Hoffman H: Intensified conventional insulin therapy for the pregnant diabetic patient. *Obstet Gynecol*, **64**: 629, 1984
- 17) 須川 信, 高木繁夫, 杉山陽一, 他: 栄養代謝問題委員会報告—妊娠糖尿病, 糖尿病合併妊娠の管理指針(案)。日産婦誌, **37**: 437, 1985
- 18) Ney D, Hollingsworth DR: Nutritional management of pregnancy complicated by diabetes: Historical Perspective. *Diabetes Care*, **4**: 647, 1981
- 19) 須川 信, 高木繁夫, 杉山陽一, 他: 栄養代謝委員会報告—糖代謝異常妊婦とくに妊娠糖尿病の診断に関する方針(案)。日産婦誌, **36**: 2055, 1984
- 20) Pedersen J: Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol*, **16**: 330, 1965
- 21) 藤田富雄, 新田 豊, 北条香織, 木戸口公一: 妊娠糖尿病へのインスリン導入と栄養管理。産と婦, **59**: 1173, 1992
- 22) O'Sullivan JB: Subsequent morbidity among gestational diabetic women. (ed Sutherland HW, Stowers JM) *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*, 174. Churchill Livingstone. Edinburgh. 1984
- 23) Keller JD, Metzger BE, Dooley SL, *et al.*: Infants of diabetic mothers with accelerated fetal growth by ultrasonography: Are they all alike?: *Am J Obstet Gynecol*, *et al.* **163**: 893, 1990
- 24) 濱田悌二, 吉松喜代隆: 妊娠糖尿病スクリーニング。産と婦, **59**: 1165, 1992

Child abuse (児童虐待)

最近, 米国旅行中の日本人夫婦が, 駐車した車中に乳児を置いたままスーパーマーケットで買い物をし, Child abuse (児童虐待) の罪にとわれた事件があった。

米国の治安状態もさることながら, 幼児誘拐の危険性も含め, これが Child abuse にあたることは, 彼の国では常識である。しかし, 罰金を科せられ憤懣やるかたなく“自分の子供をどうしようと---”と, 飛んでもないコメントしているのには驚いた。

大家族制度と「子供は国(社会)の宝」思想の強いわが国では, この Child abuse が表沙汰になることは余りなかった。しかし, パチンコに夢中になり車中に放置した乳児を熱射病死させた例や, 明らかに行き

過ぎの折檻傷害例は相当昔からみている。

また, 思い起こすと, 没理性の体罰が横行した前の大戦中には, ために聴力や視力に障害を被った学童は私の回りにもいた。

こうした子供への蛮行は, 1962年 Kempe CH により養育者によって身体的虐待を受けた子供たちの臨床症状の総称として, battered child syndrome (被虐待児症候群) と命名された。

その後, 米国でこの虐待の概念が広げられ, 身体的虐待 (physical abuse) のみならず, 養育義務の怠慢から放棄 (neglect), 性的虐待 (sexual abuse) および心理的虐待 (emotional abuse) をも含め, child abuse (児童虐待) と総称されるようになった。

(平井クリニック・昭和大学客員教授 平井 慶徳)