

[埼玉県産婦人科医会]

妊娠糖尿病妊婦に対する分娩中血糖値の積極的管理を行っていない施設における短期的な新生児合併症

<深谷大里> 深谷赤十字病院産婦人科¹⁾、東京慈恵会医科大学産婦人科²⁾、松本産婦人科医院³⁾、深谷赤十字病院内科⁴⁾

笠原 佑太¹⁾²⁾

松本 直樹³⁾、齋藤 智之⁴⁾、渡部佐和子¹⁾

長田まり絵¹⁾、鈴木 永純¹⁾、松本智恵子¹⁾

高橋 幸男¹⁾

【要旨】 妊娠糖尿病 (GDM) における新生児低血糖などの短期的な新生児合併症には、妊娠中だけでなく分娩中血糖高値も影響するとされている。分娩中血糖値の厳格管理を推奨する意見もあるが、当院では以前からその積極的管理を行っていない。当院の GDM 管理方針を改定するにあたり、今までの管理における実際と転帰を GDM 59 例について後方視的に検証した。

早産 5%、帝王切開 51%、Large-for-gestational-age 児 14%、新生児合併症 22%。新生児合併症の内訳は黄疸 10%、NICU 入院 7%、新生児低血糖 5%、呼吸障害 3%。因子と転帰との関連について、妊娠中のインスリン使用ありでは早産、帝王切開、NICU 入院が多かった。経陰分娩群では新生児低血糖、NICU 入院、呼吸障害は認めなかった。今回の検証では、GDM に対する分娩中血糖値の積極的管理の必要性を示す結果はみられなかった。

【キーワード】 妊娠糖尿病、母体血糖値、分娩管理、新生児低血糖

はじめに

妊娠糖尿病 (GDM) を含む耐糖能異常合併妊娠の診断基準は、現在 2008 年の HAPO study¹⁾ に基づいて世界的におおよそ統一されている。日本でもそれに沿う形で診断基準が改訂され、2010 年から新診断基準 (2015 年に一部改訂) となっている。75g 経口糖負荷試験 (OGTT) 1 点陽性を GDM に含めたことが大きな要因となり、新診断基準によって GDM の頻度は大幅に増加した。

糖尿病合併妊娠だけでなく GDM においても周産期

合併症が増加することが知られており、それを抑制するために妊娠中の管理・介入が行われている。妊娠中の血糖値を十分に低く管理することが周産期予後を改善するとされ、食事療法で血糖コントロールが不十分な場合にはインスリンが用いられる²⁾。さらに、経陰分娩に臨む際の分娩中血糖値の管理についても、厳格な管理が推奨されている²⁾。

しかしながら、当院 (深谷赤十字病院) では以前から分娩中母体血糖値の積極的管理を行っていなかった。経験的に GDM における新生児低血糖などの短期的な新生児合併症の発生頻度が少なかったことがその理由である。今回、当院での GDM 管理方針を改定するにあたり分娩中血糖値の積極的管理法を導入すべきかを判断することを目的として、当院における今までの GDM 管理の実際と転帰を検証した。

笠原 佑太 (Kasahara Yuta)

別刷請求先：〒105-8471 東京都港区西新橋3-19-18
東京慈恵会医科大学産婦人科

表 1 妊娠糖尿病 59 例と糖尿病合併妊娠 22 例の患者背景

背景因子	GDM		糖尿病合併妊娠		p
	平均値±SD	n (%)	平均値±SD	n (%)	
合計		59 (100.0)		22 (100.0)	
耐糖能異常の分類					
1 型糖尿病				1 (4.5)	
2 型糖尿病				14 (63.6)	
妊娠後の明らかな糖尿病				7 (31.8)	
75g OGTT のスコア					
1 点		35 (61.4)			
2 点		17 (29.8)			
3 点		5 (8.8)			
妊娠中のインスリン使用		16 (27.1)		20 (90.9)	<0.001*
年齢 (歳)	34.2±5.6		33.1±4.9		0.46
初産婦		27 (45.8)		9 (40.9)	0.81
経産婦		32 (54.2)		13 (59.1)	0.81
既往帝王切開		12 (20.3)		9 (40.9)	0.087
身長 (cm)	157.3±5.2		158.1±7.7		0.64
妊娠前体重 (kg)	62.2±13.6		73.8±17.1		0.003*
妊娠前 BMI (kg/m ²)	25.2±5.7		29.43 (6.05)		0.005*
やせ (妊娠前 BMI<18.5)		2 (3.4)		0 (0.0)	1
肥満 (妊娠前 BMI≥25.0)		24 (40.7)		16 (80.0)	0.004*
妊娠中の体重増加量 (kg)	6.8±4.9		8.1±6.8		0.38
母体合併症		22 (37.3)		7 (31.8)	0.8
家族歴あり (一親等)		17 (31.5)		14 (66.7)	0.009*
不妊治療による妊娠		8 (14.5)		3 (15.0)	1
HbA1c (%)	5.5±0.4		7.0±1.3		<0.001*
HbA1c≥6.5		0 (0.0)		14 (63.6)	<0.001*
妊娠中の GDM または糖尿病のコントロール [†]					
良好		22 (56.4)		0 (0.0)	0.01*
不良		17 (43.6)		7 (100.0)	
判定不可		20		15	

BMI : body mass index, GDM : 妊娠糖尿病, OGTT : 経口糖負荷試験, SD : 標準偏差

p 値はフィッシャー正確検定, t 検定を用いて算出した。

*有意差あり (p<0.05)。

[†]管理中の空腹時血糖値 100mg/dL 未満, 食後 2 時間血糖値 120mg/dL 未満, HbA1c 6.2% 未満をおよそ満たす場合を良好とし, そうでないものを不良とした。判定するに足る測定結果がカルテに残っていなかった症例は判定不可とした。検定は良好群と不良群との比較。

対象と方法

1. 当院におけるこれまでの GDM 管理方針

随時血糖 ≥100mg/dL をスクリーニング陽性として妊娠初期および中期の 2 回 GDM スクリーニングを行った。スクリーニング陽性例に対し 75g 経口糖負荷試験(OGTT)を行い, 空腹時血糖 ≥92mg/dL, 1 時間値 ≥180mg/dL, 2 時間値 ≥153mg/dL のいずれかをもって GDM と診断した²⁾。ただし, 妊娠中の明らかな糖尿病は GDM に含めない。

GDM と診断された全例に食事療法を行った。糖尿病専門医 (代謝内分泌内科) へのコンサルトは担当医が必要と判断した場合に行った。空腹時血糖 70~100 mg/dL, 食後 2 時間の血糖値 120mg/dL 未満, HbA1c 6.2% 未満を血糖管理目標値とし, これらの基準を維持できない症例において糖尿病専門医の管理のもと, インスリンが導入された。

分娩中の母体血糖値管理について, 原則として絶食管理は行わなかった。妊娠中に糖尿病専門医の管理のもとインスリンを使用していた症例では, 個別のスライディングスケールに基づくインスリン投与による血

表2 妊娠糖尿病 59例と糖尿病合併妊娠 22例の転帰

背景因子	GDM		糖尿病合併妊娠		p
	平均値±SD	n (%)	平均値±SD	n (%)	
合計		59 (100.0)		22 (100.0)	
分娩週数					<0.001*
35		2 (3.4)		1 (4.5)	
36		1 (1.7)		2 (9.1)	
37		9 (15.3)		9 (40.9)	
38		25 (42.4)		10 (45.5)	
39		8 (13.6)		0 (0.0)	
40		8 (13.6)		0 (0.0)	
41		6 (10.2)		0 (0.0)	
早産		3 (5.1)		3 (13.6)	
帝王切開		30 (50.8)		16 (72.7)	
経膈分娩		29 (49.2)		6 (27.3)	
分娩時間 (h)	9.0±8.3		7.8±4.1		0.78
新生児体重 (g)	3,082±370		3,253±421		0.08
SGA児 (<-1.5 SD)		1 (1.7)		0 (0.0)	1
LGA児 (≥1.5 SD)		8 (13.6)		11 (50.0)	0.002*
巨大児 (≥4,000g)		0 (0.0)		1 (4.5)	0.28
新生児奇形		2 (3.4)		0 (0.0)	1
新生児合併症		13 (22.0)		7 (31.8)	0.4
新生児低血糖		3 (5.1)		1 (4.5)	1
NICU入院		4 (6.8)		2 (9.1)	0.67
黄疸(光線療法を要するもの)		6 (10.2)		5 (22.7)	0.16
呼吸障害		2 (3.4)		1 (4.5)	1
その他		3 (5.1)		0 (0.0)	0.56

GDM：妊娠糖尿病，LGA：large-for-gestational age，NICU：新生児集中治療室，SD：標準偏差，SGA：small-for-gestational age

p値はフィッシャー正確検定，マンウイットニーU検定，t検定を用いて算出した。

*有意差あり (p<0.05)。

糖値管理を原則とした。妊娠中に食事療法のみで管理されていた症例では、分娩担当医の判断により適宜血糖値測定を行った。

新生児管理について、GDM母体から出生した新生児に対し臨床症状の観察および出生直後と出生2時間後に血糖値を測定した。血糖値<50mg/dLを目安に予防的な糖水投与を行った。高度の低血糖や遷延する低血糖を認めた場合には小児科医に管理を依頼した。

2. 検証の方法

2011年～2015年の5年間に当院においてGDM 67例を管理し、それらを今回の調査対象とした。そのうち高次医療施設搬送例、帰省分娩例、人工妊娠中絶例を除き、当院で分娩管理を行った59例について背景因子および短期的な新生児合併症を含めた転帰を後ろ視的に検証した。また同時期の糖尿病合併妊娠22例と比較した。統計手法には単変量解析を用いた。

結果

GDM 59例と糖尿病合併妊娠22例の患者背景を表1に示す。糖尿病合併妊娠群に比べGDM群の方が、妊娠前体重、妊娠前BMI、HbA1cが小さく、妊娠中のインスリン使用、妊娠前の肥満、家族歴あり、コントロール不良が少なかった。

GDM 59例と糖尿病合併妊娠22例の転帰を表2に示す。糖尿病合併妊娠群に比べGDM群の方が、分娩週数が遅く、large-for-gestational-age (LGA)児が少なかった。

GDM 59例における主要な因子と転帰との関連を表3に示す。妊娠歴と転帰との間に関連は認めなかった。妊娠前肥満ではLGA児が多い傾向がみられた。75g OGTTのスコアと転帰との間に関連は認めなかった。

表3 妊娠糖尿病59例における主要な因子と転帰との関連

因子	妊娠歴		母体肥満 (妊娠前 BMI ≥ 25.0)		75g OGTT のスコア			妊娠中のインスリン使用		妊娠中の GDM コントロール状態		分娩形式			
	初産婦 (n = 27)	経産婦 (n = 32)	肥満 (n = 24)	非肥満 (n = 35)	2 または 3点 (n = 22)	1点 (n = 35)	p	あり (n = 16)	なし (n = 43)	p	コントロール 不良 (n = 17)	コントロール 良好 (n = 22)	経膈 分娩 (n = 29)	帝王 切開 (n = 30)	p
早産	3.7%	6.2%	4.2%	5.7%	0.0%	8.6%	0.27	18.8%	0.0%	0.017 *	11.8%	0.0%	3.4%	6.7%	1
帝王切開	59.3%	43.8%	62.5%	42.9%	63.6%	40.0%	0.11	75.0%	41.9%	0.039 *	70.6%	45.5%	0.2	16.7%	0.71
LGA児	11.1%	15.6%	25.0%	5.7%	13.6%	11.4%	1	18.8%	11.6%	0.67	11.8%	13.6%	1	10.3%	0.21
新生児合併症	25.9%	18.8%	25.0%	20.0%	22.7%	22.9%	1	37.5%	16.3%	0.15	41.2%	18.2%	0.16	30.0%	0.24
新生児低血糖	7.4%	3.1%	4.2%	5.7%	4.5%	5.7%	1	12.5%	2.3%	0.18	17.6%	0.0%	0.0074	10.0%	0.12
NICU入院	7.4%	6.2%	12.5%	2.9%	13.6%	2.9%	0.29	25.0%	0.0%	0.004 *	17.6%	4.5%	0.3	13.3%	0.43
黄疸(光線療法を要するもの)	11.5%	9.4%	12.5%	8.6%	9.1%	11.4%	1	6.2%	11.6%	1	11.8%	13.6%	1	6.7%	0.43
呼吸障害	3.7%	3.1%	4.2%	2.9%	4.5%	2.9%	1	12.5%	0.0%	0.07	5.9%	4.5%	1	6.7%	0.5
その他	3.7%	6.2%	4.2%	5.7%	4.5%	5.7%	1	12.5%	2.3%	0.18	5.9%	4.5%	1	10.0%	0.24

GDM : 妊娠糖尿病, LGA : large-for-gestational age, NICU : 新生児集中治療室, OGTT : 経口糖負荷試験

p値はフィッシャー正確検定を用いて算出した。

*有意差あり (p<0.05)。

妊娠中のインスリン使用ありの群では、早産、帝王切開、新生児集中治療室 (NICU) 入院が多かった。また呼吸障害も多い傾向がみられた。妊娠中の GDM コントロール不良群では、新生児低血糖が多い傾向がみられた。分娩形式と転帰との間に関連は認めなかった。また妊娠中の GDM コントロール良好群および経陰分娩群では、新生児低血糖はなかった。

考 察

今回の検証では、GDM における新生児低血糖を含めた新生児合併症は文献に比べ多くなかった。統計学的有意差はなかったが、経陰分娩群では新生児低血糖を認めなかった。妊娠中のインスリン使用群では、早産、帝王切開、NICU 入院の転帰が多かった。

新生児合併症に関して、杉山らの報告によると LGA 児 22%、巨大児 3%、NICU 入院 36%、黄疸 15%、新生児低血糖 13%、呼吸障害 11% であった³⁾。今回の検証では全般にこれらの発生率は同文献よりも低かった。また、経陰分娩群では新生児低血糖を認めなかった。今回の検証の範囲では、新生児低血糖を予防するという観点において、GDM の経陰分娩における母体血糖値の積極的管理の必要性を示す結果は得られなかった。

分娩中の母体血糖高値は、胎児機能不全、新生児仮死、新生児低血糖などと関連するとされている⁴⁾。そのため、これらを予防するために分娩中の母体血糖コントロールが行われている²⁴⁾。経口摂取があると血糖値の管理が難しくなるため、絶食と輸液を基本としたプロトコルを採用する施設もある⁴⁾。その目標とする血糖値レベルに関して、産婦人科診療ガイドライン²⁾では 70~120mg/dL に維持することを推奨する旨が記述されているが、その根拠は示されていない。米国産婦人科学会 (ACOG) は、糖尿病合併妊娠における分娩中の母体血糖値を 70~110mg/dL にコントロールすることを推奨しているが⁵⁾、GDM に関して分娩中の血糖値管理に関する指針は示していない⁶⁾。これらの血糖値管理の目標値は、分娩中の血糖高値と新生児低血糖などの新生児合併症とに関連がみられる、という研究結果⁷⁻⁹⁾をもとに定められたようである。しかしながら、これらはそもそも糖尿病合併妊娠における研究であり、GDM におけるものではない。新基準によって軽症の GDM が増加した現在、糖尿病合併妊娠における管理方針を流用することはより不適當である。GDM に焦点を絞った分娩中血糖値管理に関する研究が必要で

ある。

今回、各因子と転帰を分析した結果、妊娠中のインスリン使用群では、早産、帝王切開、NICU 入院の転帰が多かった。しかしながら、今回の検証では症例数が少なく多変量解析を行っていないため、独立した予後因子を検証することはできなかった。GDM における予後因子について、山下ら¹⁰⁾は、高単位インスリンを要した症例と LGA 児を分娩した症例をハイリスク GDM と定義し、それに関連する背景因子を検討している。その結果、空腹時血糖値高値、非妊時肥満、高年齢、75g OGTT スコア 2 点以上が独立して関連する因子であるとしている。またこれらの因子をもとに高リスクと低リスクを振り分け、管理方針を変えていける可能性についても述べている。

2016 年 4 月から GDM に対する血糖自己測定管理の保険適用可能範囲が拡大され、徐々に GDM の管理法が変わっていくと思われる。妊娠中、分娩中ともに GDM 妊婦に過剰な負担をかけない範囲で、安全かつ有効な管理法が望まれる。今回の検証結果と文献的考察を勘案し、当面の当院における GDM 妊婦の分娩中血糖値の管理方針として、絶食を含めた厳格な管理は取り入れないこととした。分娩中の血糖値管理の問題を解決するには、GDM に焦点を置き費用対効果も考慮したランダム化比較試験などが必要である。

文 献

- 1) HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009; 58: 453—459.
- 2) 日本産婦人科学会/日本産婦人科医学会編. CQ005-2 妊娠糖尿病、妊娠時に診断された明らかな糖尿病、ならびに糖尿病合併妊娠の管理・分娩は？ 産婦人科診療ガイドライン産科編 2014. 東京：日本産婦人科学会；2014, p. 24—28.
- 3) 杉山 隆. 日本糖尿病・妊娠学会特別研究事業報告. 糖尿病と妊娠 2013；13：34—38.
- 4) 日本糖尿病・妊娠学会編. 妊婦の糖代謝異常診療・管理マニュアル. 東京：メジカルビュー社.
- 5) ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675—685.
- 6) ACOG Committee on Practice Bulletins. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Ob-*

- stet Gynecol 2013; 122: 406—416.
- 7) Curet LB, Izquierdo LA, Gilson GJ, et al. Relative effects of antepartum and intrapartum maternal blood glucose levels on incidence of neonatal hypoglycemia. *J Perinatol* 1997; 17: 113—115.
- 8) Carron Brown S, Kyne-Grzebalski D, Mwangi B, et al. Effect of management policy upon 120 Type 1 diabetic pregnancies: policy decisions in practice. *Diabet Med* 1999; 16: 573—578.
- 9) Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008; 31: 1060—1079.
- 10) 山下 洋, 安日一郎, 釘島ゆかり, 他. 妊娠糖尿病の血糖管理と血糖自己測定法 (SMBG) リスク因子トリージ法を用いた GDM の戦略的管理. SMBG を省略できる less intensive 管理の可能性. *糖尿病と妊娠* 2015 ; 15 : 83—88.
-