

産科診療 Pros & Cons —母体・胎児をめぐる6つの論争

(編・著：室月淳)

p115-121, メディカ出版, 2023

「妊娠糖尿病の現行の診断基準は是か非か？」

Low-risk GDM —診断と管理の必要があるのか？—

松本 直樹

Naoki MATSUMOTO

松本産婦人科医院

Matsumoto Women's Health Clinic

はじめに

ひとたび妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) と診断された妊婦は、内科や眼科の受診、頻回な血液検査、自己血糖測定、栄養指導、食事制限、インスリン導入、ときに転院の要、さらには出産にかかわる制約や不安といった精神的・身体的・経済的を課せられる。重症例やコントロール不良例にこれらの厳重な管理を行うべきであることに異論はないが、軽症例やコントロール良好例にも同レベルの管理を行うべきだろうか。タイトルの low-risk GDM とは、結果論ではあるがあまりトラブルにつながらないような GDM 症例を表現した。そのような症例にとって近年みられる厳しい GDM 管理がはたして必要なのか？ という観点から本論説を進めていく。

日本における現行の GDM 診断基準や管理指針は、日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会による産婦人科診療ガイドライン産科編 2020 の中に明示されている¹⁾。その記述によると GDM 診断の要点は、妊娠初期および中期に血糖によるスクリーニングを行うこととその結果に引き続く経口ブドウ糖負荷試験 (oral glucose tolerance test,

OGTT) による確定診断である。また GDM 管理の要点は、妊娠中および分娩中の血糖管理と必要に応じたインスリン使用である。そうした GDM 管理の目的は巨大児, large-for-gestational-age (LGA) 児, 新生児低血糖などの新生児合併症リスク, および妊娠高血圧などの母体合併症リスクを抑制することとされている²⁾。日本の産科医療全般において、前述の産婦人科診療ガイドラインの記述に沿った診療が広く行われるようになってきており、GDM に関してもそのように思う。しかしながら著者は現時点の見解として、日本における現行の GDM 診断基準に対し「非」と考えている。特に GDM を早期から診断したり軽度の GDM に強く医療介入したりする医学的な利点は小さく、またそれを支持するエビデンスもない³⁾。

著者の臨床経験とその中で感じた疑問

著者は 1998 年に医学部を卒業し 2 年間の初期研修を経て産婦人科医となった。当時は血糖による GDM スクリーニングはまだ一般的ではなく、尿糖陽

性をきっかけに GDM が見つかることも多
かった。また当時の GDM 診断基準は、
75g OGTT: 空腹時血糖 100mg/dL \leq 、
1 時間値 180 mg/dL \leq 、2 時間値 150
mg/dL \leq の 2 ポイント以上陽性であった
4)。2008 年に日本産科婦人科学会・
日本産婦人科医会編集の産婦人科
診療ガイドラインの初版が発刊され、急
速に妊婦健診や検査・管理の標準化
が進んだ。その結果、GDM のスクリー
ニングと診断も一般的にされるようになっ
た。その後、日本は不参加だが世界 9
か国が参加し妊娠 24~32 週の 75g
OGTT の結果と予後との関連を調べた
HAPO スタディーの結果が 2008 年に発
表された 5)。日本でもその結果に基づ
いた GDM 診断基準に 2010 年改訂さ
れ、産婦人科診療ガイドライン産科編
2011 にも採用された。GDM 診断基準
が 75g OGTT: 空腹時血糖 92 mg/dL
 \leq 、1 時間値 180 mg/dL \leq 、2 時間値
153 mg/dL \leq の 1 ポイント以上陽性に
変わり、GDM と診断される妊婦の割合
は大きく増加した。また診断のタイミング
は、日本では以前より初期から中期と
されていたが、エキスパートコンセンサ
のもと、妊娠中期を対象とした HAPO
スタディーの結果をそのまま初期にも流
用することになった。

この頃から日本の一次施設も含めた
一般の産科診療での GDM 管理は大
きく変化したように思う。著者は経歴の
中で、埼玉県地域周産期母子医療
センターである深谷赤十字病院と、
群馬県高崎市にある一次産科施設で
ある館出張佐藤病院での臨床を同時
期に経験した。それぞれの施設で、産
婦人科診療ガイドラインに示された診
断基準と管理指針をもとに GDM 管理
がなされていたが、その程度は大きく異
なるものであった。深谷赤十字病院で
は、軽症例では比較的緩い管理方針
となっており GDM の経膈分娩中の積
極的な血糖管理も行われていなかった。
一方の佐藤病院では、軽症例も含め
比較的厳しい管理が行なわれており特
に経膈分娩中には絶食と点滴を基本
とした血糖管理が行なわれていた。と
はいえ、深谷赤十字病院での経膈分
娩で生まれた新生児の方が特に GDM
に関連した新生児合併症を起こしやす
いということも感じていなかった。そ
こで GDM の経膈分娩時に厳格な血
糖値管理を行ってこないがその結果
新生児の予後が悪いか否か？という
テーマで後方視的臨床研究を行った 6)。

GDM 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⁶⁾

深谷赤十字病院で分娩した GDM 59 例を対象とし後方視的に調査した。結果の概要を以下に示す。75g OGTT では 1 ポイント陽性 61%，2 ポイント陽性 30%，3 ポイント陽性 9% であった。インスリン使用は 27% で、妊娠中の GDM コントロール良好と判断されたのは 56% であった。分娩形式は帝王切開 51%，経膣分娩 49% であった。LGA 児は 14% であった。新生児合併症については、新生児黄疸 10%，新生児集中治療室 (NICU) 入院 7%，新生児低血糖 5%，呼吸障害 3% で、LGA 以外の新生児合併症全体では 22% であった。LGA 児と関連がみられたのは母体肥満 (妊娠前 body mass index (BMI) ≥ 25) であり、母体肥満では LGA 児 25%，非肥満では 6% であった ($p=0.053$)。新生児低血糖と関連していたのは妊娠中の血糖コントロールの状況であり、コントロール良好では新生児血糖はみられず、コントロール不良では 18% であった ($p=0.07$)。NICU 入院や新生児呼吸障害と関連していたのは妊娠中のインスリン使用の有無

で、インスリンを使用していなかった群では、それらの新生児合併症は認めなかった。よりハイリスクな GDM 症例の多くが帝王切開となっていることの結果とも思われるが、新生児合併症は帝王切開での 30% に対し経膣分娩では 14% と少なく ($p=0.21$)，また経膣分娩で新生児低血糖，呼吸障害，NICU 入院は認めなかった。

著者はこの調査前の予想として、分娩中の血糖管理を行ってこなかったのだから経膣分娩で生まれた新生児に予後不良の傾向がみいだせるのではと考えていた。しかし予想に反してこの調査結果ではそのような傾向は示されなかった。この結果を踏まえ、同病院では GDM の経膣分娩における厳格な血糖管理の方針は採用されないこととなった。

日本で行われている GDM 診断とその問題点

産婦人科診療ガイドライン産科編 2020 の記述によると、GDM スクリーニングとその診断を行う時期は妊娠初期と中期 (24~28 週) の 2 つのタイミングとされている¹⁾。その推奨度は B: 勧めら

れる，となっていて実質的に日本ではそれに従うことが要求されている。しかし，その解説の中で診断時期に関する説明はなくまた文献も示されていない。HAPO スタディーをはじめ外国でなされてきたほとんどの研究は妊娠中期をターゲットとして行われてきた。そのため妊娠初期については GDM 診断のエビデンスがない。他のガイドライン等で，GDM にかかわるハイリスク妊婦だけは GDM の診断を試みるという指針はみられるが⁷⁾，全妊婦に対し初期から GDM のスクリーニングと診断をすべきという指針を明示する国は少ない。

日本で行われている GDM 管理の問題点

産婦人科診療ガイドライン産科編 2020 の記述によると，GDM と糖尿病合併妊娠はひとくくりの項目で記述されており，つまりどちらも同様の管理を行うとされている⁸⁾。血糖測定と食事療法・運動療法から始まり，目標血糖を達成できなければインスリン使用を考慮するとされている。

著者が特に疑問に思うのは，分娩中

の血糖管理についてである。同ガイドラインには「分娩時の母体血糖コントロールの目標値は 70～120 mg/dL とする（推奨度 C：考慮される）。5%ブドウ糖液 100 mL/時間の輸液を行い，1～3 時間おきに血糖値を測定し，血糖値 70～120 mg/dL を目標に維持する。必要に応じ速効性インスリンを使用する。」と記述されている。しかしながら，その根拠となる文献は示されていない。また日本糖尿病・妊娠学会編集の妊婦の糖代謝異常診療・管理マニュアルの中では具体的な経膈分娩中の管理法が次のように例示されている⁹⁾。「分娩当日のインスリンは中止し絶食として早朝から補液を開始，有効陣痛発来または血糖値 < 70 mg/dL のとき 5%ブドウ糖含有輸液，1 時間ごとの血糖測定，目標血糖 70～90 mg/dL，シリンジポンプによる持続インスリン静脈内投与」などである（詳細は原文を参照）。このような方法を考案した根拠は糖尿病合併妊娠における米国産婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG）の管理指針¹⁰⁾のようであるが，これはそもそも GDM についての指針ではない。GDM に関して ACOG の指針では分娩中の血糖管理に関する方針や

エビデンスは示されていない³⁾。しかし日本では、著者が佐藤病院で経験したように、前述のような分娩中の絶食と輸液をベースとした管理法が行われていることは少なくないように思う。

GDM とその重症度

妊婦の空腹時や OGTT での血糖値の高低に相関して、LGA などの合併症の割合は連続的に上昇する⁵⁾。GDM の診断基準、つまりカットオフは設定されているが、こうした理由から医学的に介入すべきラインを引くのは本来困難なことである。日本の医療保険適応の基準では、自己血糖測定などが行えるのは肥満例と OGTT 2 ポイント以上陽性例で、それらをハイリスクな GDM として分けている。しかし医学的には診断時の軽度・重度などの重症度分類はいまのところ定まっていない。重症度は診断時だけではなく GDM 診断後のコントロールの経過も判断材料になるであろうが、ここでは診断時の重症度分類に関して文献的に考察する。

軽度 GDM についての文献的考察①： 日本の後方視的研究

2010 年に日本の GDM 診断基準が 75g OGTT の 2 ポイント陽性に基づく旧基準から 1 ポイント陽性に基づく新基準に改訂されたことを受けて、杉山らは軽度 GDM に注目した後方視的研究を行っている¹¹⁾。旧 GDM 診断基準で用いられていた 75g OGTT カットオフ (100-180-150mg/dL \leq) での 1 ポイントのみ陽性例を抽出し、それを軽度 GDM (mild GDM) と定義した。それらにおける医療介入の有無で群別しその転帰を比較した。全体としては分娩誘発以外の予後と医療介入との関連を認めなかったが (表 1)、多変量解析の結果、妊娠前 BMI と妊娠中体重増加が LGA 児のリスク因子であることを認めた (表 2)。そこで肥満例に対しサブグループ解析を行いその結果、医療介入あり群では妊娠中体重増加が小さく、LGA 児が少ないという結果であった (表 1)。肥満例のサブグループにおいては多変量解析でも医療介入ありが LGA 児のリスクを減ずるという結果であった (表 2)。結論として、軽度 GDM の肥満例では医療介入により LGA 児が減少しうると述べている。

軽度 GDM についての文献的考察②： ニュージーランドのランダム化比較試験 (RCT)

ニュージーランドで妊娠中期(24~32週)の妊婦4061例を対象としてGDM診断基準に関するRCT, the Gestational Diabetes Mellitus Trial of Diagnostic Detection Thresholds (GEMS)が行われた¹²⁾。対象を2つのGDM診断基準, 低基準群と高基準群で2群に分け, LGA児の出生を一次転帰とした比較がなされた。低基準というのは, HAPOスタディー⁵⁾で示された75g OGTT: 92 mg/dL \leq (空腹時), 180 mg/dL \leq (1時間値), 153 mg/dL \leq (2時間値)を用いた基準である。高基準というのは, もともとニュージーランドで用いられていたもので75g OGTT: 99 mg/dL \leq (空腹時), 162 mg/dL \leq (2時間値)とした基準である。GDMと診断されたのは, 低基準群で15.3%(n=310), 高基準群で6.1%(n=124)と当然低基準群で多く, それぞれの基準でGDMと診断された妊婦が, 栄養指導・血糖値測定・薬物治療などの医療介入を受けた。しかし一次転帰としてのLGA児は低基準群で8.8%, 高基準群で8.9%と差がな

かった。その他の二次転帰については, 低基準群の方で新生児低血糖の治療, 分娩誘発, 薬物治療, 医療機関受診が多かった。このRCTの主な結論は, 低基準によるGDM診断は医療介入を増やすがLGA児を減らさないとされた。

この研究の中では, 低基準と高基準の狭間にあたる症例を軽度GDM(a milder degree of gestational diabetes)とし, サブグループ研究も行っている。低基準群で軽度GDMとされた症例(n=195)は医療介入を受けており, 高基準群で軽度GDMとされた症例(n=178)は医療介入を受けていない。その2群を比較すると, LGA児は低基準群の軽度GDMの6.2%, 高基準群の軽度GDMの18.0%で認め有意に後者で多かったとした。さらに二次転帰についても妊娠中体重増加量(10.0 kg vs 11.9 kg), 妊娠高血圧腎症(0.5% vs 5.6%), 分娩誘発(56.9% vs 30.3%), 出生時体重(3254 g vs 3507 g), 巨大児(4.1% vs 16.3%), 肩甲難産(0.5% vs 3.9%), 新生児低血糖の治療(27.2% vs 9.0%)などの差を認めた。このようなサブグループ解析の結果から, 軽度GDMに医療介入する

価値はあるかもしれないとしている。しかしながら研究対象の妊娠前 BMI 中央値は 26.5～26.6 であり、肥満の GDM をみた研究であるといえる。

Low-risk GDM, 軽度 GDM をどう扱うべきか？

前述の文献的考察①②から次のように考える。ある基準で区分された軽度 GDM において、肥満例では GDM に対する医療介入が有効であるが、非肥満例ではその効果は限定的であろう。現行の GDM 診断基準のもと妊娠初期から重症度を問わず総ざらいに GDM と診断し、さらに一律に同様の管理を行うことは過剰な介入だと著者は感じる。Low-risk GDM, 軽度 GDM を GDM 全体からどのように切り分けるのかは難しい。それでもその判断と管理を担当する医師らの裁量に委ね、例えば診断基準を少しだけ超える場合、非肥満の場合、妊娠中血糖コントロールが良好な場合などは low-risk GDM として切り分け、嚴重すぎる管理を行わない方がよい。

またハイリスク例を除いて GDM の診断

時期はエビデンスのある妊娠中期で十分であろう。妊娠中期まで GDM を放置してよいのかという意見もあるが、日本の妊婦健診頻度は世界一であり、健診のたびに超音波検査が行われ、また欧米とは食文化が大きく異なり、肥満は少なく肥満度も大幅に低く、その上妊娠中の体重増加を抑えるような指導がされることが多い。GDM と診断されたかどうかにかかわらず全ての妊婦にある程度の医療介入がなされることになっているのである。よって妊娠初期には明らかな糖尿病さえスクリーニングできればよい。

まとめ

現行の GDM 診断基準に対して著者の意見は「非」である。特に妊娠初期の GDM スクリーニングと診断やその診断のもと医療介入が行われることに関してエビデンスはなく、また初期からの介入の必要性は低い。妊娠中期に GDM を診断することは必要だが一律の管理には反対である。具体的な提案を以下に示して結語とする。

1. 妊娠初期は明らかな糖尿病を診断するにとどめ、特に low-risk GDM を診断したり管理したりしない。
2. 予後の観点から low-risk GDM と high-risk GDM とに分け管理の程度を分ける。
3. 分娩時の短期的な軽度血糖上昇は予後と大きく関連しないので、特に low-risk GDM では嚴重な分娩中血糖管理を行わない。
4. 新生児低血糖は早期に対処する。

(本論文の要旨は、第 44 回日本母体胎児医学会学術集会・ディベートプログラム(仙台市, 2022 年)において発表した。)

文献

1. "CQ005-1 妊婦の糖代謝異常スクリーニングと診断のための検査は?". 産婦人科診療ガイドライン産科編 2020. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編. 東京, 日本産科婦人科学会, 2020, 22-24.
2. "妊娠中の高血糖は母児にどのような影響を及ぼしますか?". 妊婦の糖代謝異常診療・管理マニュアル第 3 版. 日本糖尿病・妊娠学会編. 東京, メジカルビュー社, 2022, 71-73.
3. ACOG Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 122 (2 Pt 1), 2013, 406-416.
4. "糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病". 産婦人科研修の必修知識. 日本産科婦人科学会編. 東京, 日本産科婦人科学会, 2004, 227-231.
5. Metzger BE, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 358 (19), 2008, 1991-2002.
6. 笠原佑太ほか. 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．埼玉医学会誌．51 (1), 2016, 432-437.
7. Queensland Clinical Guidelines. Gestational diabetes mellitus (GDM). Guideline No. MN21.33-V6-R26. Queensland Health. Queensland, 2022. (<http://health.qld.gov.au/qcg>)
8. ”CQ005-2 妊娠糖尿病，妊娠中の明らかな糖尿病，ならびに糖尿病合併妊婦の管理・分娩は？”. 産婦人科診療ガイドライン産科編 2020. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編．東京，日本産科婦人科学会，2020，p25-28.
9. ”経膈分娩中の血糖管理法について教えてください”. 妊婦の糖代謝異常診療・管理マニュアル 第3版．日本糖尿病・妊娠学会編．東京，メジカルビュー社，2022，180-183.
10. ACOG Practice Bulletin. No. 60: Pregestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 105 (3), 2005, 675-685.
11. Sugiyama T, et al. A retrospective multi-institutional study of treatment for mild gestational diabetes in Japan. Diabetes Res Clin Pract. 103 (3), 2014, 412-418.
12. Crowther CA, et al. Lower versus Higher Glycemic Criteria for Diagnosis of Gestational Diabetes. N Engl J Med. 387 (7), 2022, 587-598.

表1 杉山らによる軽度GDM 893例の後方視的研究¹¹⁾の結果。単変量解析による医療介入と予後との関連。(論文を元に本稿著者まとめ)

	全体の解析 n = 893		肥満のサブグループ解析 n = 190		
	医療介入あり	医療介入なし	医療介入あり	医療介入なし	
	n = 543	n = 350	n = 88	n = 102	
自己血糖 and/or インスリン使用	50.9%	0.0%	50.0%	0.0%	
妊娠中体重増加	8.2 kg	8.9 kg	4.5 kg	6.6 kg	*
妊娠高血圧腎症	5.4%	2.9%	9.1%	8.9%	
分娩誘発	28.3%	16.9%	30.7%	25.7%	*
分娩週数	38.5週	38.3週	38.1週	38.2週	
出生体重	2985 g	2973 g	2965 g	3095 g	
LGA児	9.1%	13.1%	9.1%	25.5%	*
巨大児	0.6%	2.0%	1.1%	2.0%	
肩甲難産	0.0%	0.6%	0.0%	1.0%	
新生児低血糖	7.4%	6.1%	9.1%	10.8%	

BMI: body mass index, GDM: 妊娠糖尿病, LGA: large-for-gestational-age

肥満: BMI 25以上

* 有意差あり

表2 杉山らによる軽度GDM 893例の後方視的研究¹¹⁾の結果。多変量解析によるLGA児に対するリスク因子の抽出。（論文を元に本稿著者まとめ）

	全体の解析 n = 893			肥満のサブグループ解析 n = 190		
	調整オッズ	95%信頼区間		調整オッズ	95%信頼区間	
医療介入あり	ns			0.29	0.13-0.80	*
妊娠前BMI（5増加あたり）	1.85	1.47-2.33	*	ns		
妊娠中体重増加	1.14	1.08-1.20	*	ns		

BMI: body mass index, GDM: 妊娠糖尿病, LGA: large-for-gestational-age

肥満：BMI 25以上

* 有意差あり