

厚生省心身障害研究「妊産婦死亡の防止に関する研究」班
分担研究課題「合併症妊娠の管理に関する研究」
合併症妊娠の管理指針

三重大学医学部産科婦人科学
豊田長康、永田光英

内分泌代謝疾患の管理指針

A. 糖尿病・妊娠糖尿病

I. 妊娠時耐糖能異常の定義・診断基準について

妊娠時の耐糖能異常には、糖尿病、妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus : GDM) , 耐糖能障害 (impaired glucose tolerance : IGT) , 境界型など、さまざまな程度が存在する。これらの定義や診断基準については国際的にも統一がなされておらず、一般医家の間にも混乱を招いている面がある。

日本産科婦人科学会(日産婦)¹⁾は1995年にGDMを「妊娠中に発生したか、又は初めて認識された耐糖能低下」と定義した。従来わが国では、GDMは「妊娠中に糖耐容力低下を認めるが分娩後正常化するもの」と定義されていたが、国際的な動向に準拠することを主な目的として、新たに改定されたものである。新しいGDMの定義では、従来の概念でのGDM、すなわち妊娠時にのみ出現する耐糖能異常ばかりではなく、妊娠時に初めて発見された糖尿病、妊娠時に発症した糖尿病など、各種の耐糖能異常を含むことになる。なお、妊娠前から診断のついていた糖尿病患者が妊娠した場合は糖尿病合併妊娠である。

GDMの診断基準については国際的な統一がなされていないのが現状である。有名なO'Sullivan²⁾の100g糖負荷試験による診断基準は、将来の糖尿病発症の頻度が急増する点で基準値が設定されている。International Workshop-Conference on GDM³⁾ (以下GDM国際会議) では、この基準に由来する診断基準を採用しているために、現在でも100g糖負荷試験を行うことになっている。日産婦⁴⁾では1985年にわが国独自の75g糖負荷試験による基準を提案している。この基準はわが国の正常妊婦の糖負荷試験の成績にO'Sullivanと類似の統計処理を施したものである。

WHOは1994年のテクニカルレポート⁵⁾で、GDMに加えて妊娠耐糖能障害 (gestational impaired glucose tolerance: 以下GIGT) というカテゴリーを新たに設けている。WHOのGDMは妊娠中に糖尿病の基準を満たすものであり、GIGTとは妊娠中にIGTの基準を満たすものである。従来のGDMは、軽症から重症の耐糖能異常までを1つのカテゴリーでまとめているが、今回のWHOのレポートでは2つのカテゴリーに分けている。その基準値は非妊娠時の耐糖能異常と同じ基準値を用いている。各妊娠時耐糖能異常の定義と診断基準を表1、2にまとめた。

現在、将来の糖尿病発症という観点ではなく、周産期合併症の増加という観点から、

国際的な大規模プロスペクティブ・スタディによる75g糖負荷試験の基準値づくりが進行しているところである。しかし、現在まで日産婦の診断基準が広く定着したわが国の状況を考慮するならば、国際的研究結果が公にされれば、当面の間日産婦基準に準拠することが妥当であると判断される。

II. 周産期合併症と妊娠糖尿病診断基準

1. 妊娠糖尿病の臨床的意義

妊娠糖尿病の臨床的意義は、将来の糖尿病発症率の上昇と周産期合併症頻度の上昇という2点に集約される。

O'Sullivanの診断基準は、将来糖尿病を発症する頻度が急上昇することを根拠としてカットオフ値が定められている。その基準を満たした女性は、分娩後5年後にはおよそ半数が糖尿病を発症するとされる。その意味でO'Sullivanの診断基準によるGDMはまさに糖尿病予備群であると言える。GDM国際会議の診断基準は、全血血糖値で定められていたO'Sullivanの基準を血漿グルコース値に変換したものであり、また、日本産科婦人科学会の75gOGTTの基準は、わが国の正常妊婦の75g糖負荷試験のデータにO'Sullivanと類似の統計処理を施したものであるため、基本的には将来の糖尿病予備軍の検出のために定められた基準と言えよう。

GDMの診断基準は、将来の糖尿病発症を根拠として診断基準値が設定されており、現在用いられているGDM国際会議および日産婦の基準もそれに準じたものと考えられる。しかし、妊娠時に耐糖能異常をスクリーニングする目的は、将来の糖尿病予備軍を発見することよりも、母体・胎児・新生児における合併症を未然に防ぐことが第一義的な目的である。したがってGDMの基準値設定の根拠としては、将来の糖尿病発症以外に周産期合併症を考慮しなければならないと思われる。巨大児などの周産期合併症は血糖値の上昇にともない、連続的に発生頻度が上昇するので¹⁾、どこかで、カットオフ値を定めることが困難であると考えられており、現時点では周産期合併症の頻度上昇に基づいた診断基準はまだ公にされていない。

2. 妊娠時耐糖能異常と周産期合併症に関する調査

日産婦診断基準が周産期合併症の増加を反映するかどうかを検討するために、三重大学を含むわが国の12施設の75g糖負荷試験のデータをレトロスペクティブに解析した。各診断基準によって診断される妊娠時耐糖能異常の重症度の関係を図1に示した。各診断基準によって診断される耐糖能異常の範囲には重複する部分があるので、本項では、データの解析を行う上で耐糖能異常の範囲が重複しないように、重症度順にA, B, C, D, Eと仮の分類をした。

各種の周産期合併症がA群、つまりWHOのGDMを満たす群で高値であることは明らかである。また、日産婦のGDM基準を満たす群(WHOのGDMは除外する)でも、インスリン治療を含む治療的介入がなされているにもかかわらず、周産期合併症の頻度の有意の上昇がみられる。それ以下の耐糖能異常の基準、たとえばGIGT(日産婦G

DMを除外する) などでは、周産期合併症に関して意義があるかどうか、この成績からは不明である。

今回の検討は限られたレトロスペクティブ・スタディではあるが、日産婦GDM基準の妥当性を支持する成績であると思われる。つまり、当初糖尿病予備軍を発見することを根拠として設定されたGDMの診断基準は、偶然のことではあるが、周産期合併症についても妥当なカットオフレベルであることが判明した。

Ⅲ. 妊娠糖尿病のスクリーニング

1. スクリーニングの方法

GDMのスクリーニングの目的ですべての妊婦に糖負荷試験を行うことは実際的ではなく、従来より各種のスクリーニング法が検討されてきた。随時に50g糖負荷を行い、1時間後の血糖値を測定するglucose challenge test(GCT)の精度は、それまで用いられていたリスクファクター法よりも良好であり、GDM国際会議でもそれが採用されている。わが国においても、一部の施設からはGCTのスクリーニングテストとしての有効性が数多く報告されている。しかし、わが国ではGCTは広く一般医家の行うところとはならず、日産婦はそのようなわが国の状況を鑑み、1995年に食後2-4時間の血糖値によるスクリーニング法を提唱した(表4)。この方法はGCTに比べて精度は低いが、より簡便であり、GDMを広くスクリーニングするためには実際的であると考えられる。しかし、このスクリーニング法が真に有用であるかどうかを判定するためには、さらに今後のデータの集積が必要である。

したがって、現時点では実施可能な施設ではGCTを行い、それが不可能な施設では食後血糖値でスクリーニングすることが妥当であると考えられる。なおGCTを日本において施行する場合は、当面の間カットオフ値をGDM国際会議に準拠して、140mg/dlとすることが妥当であると考えられる(表5)。

2. 妊娠初期の糖代謝異常スクリーニングの必要性に関する検討

糖尿病妊婦の母体および周産期合併症は妊娠前も含めて妊娠全期間にわたる厳格な血糖管理によって低下させることができる。しかし、妊娠前から存在する糖尿病を見逃されて(新しい定義では妊娠糖尿病の一部)、妊娠中に徹底した管理を受けずに放置されるケースが現在でも見られる。三重大学産科婦人科における最近の症例から、そのような症例の問題点を調査した。

1) 対象

最近の約3年間に当科で経験した糖尿病合併妊娠および妊娠糖尿病症例を検討した。内訳は糖尿病合併妊娠(DM群)15例、GDM19例であり、糖尿病合併妊娠についてはIDDMが11例NIDDMが4例であった。GDMのうち、糖尿病性網膜症を有していたもの、分娩後の糖負荷試験で糖尿病型を示したもの、発見時のHbA1cが10%

以上であったものについては、妊娠前から糖尿病を有していた可能性が高いと考えられ、それをGDM1群（9例）とし、それ以外をGDM2群（10例）とした。

2) 管理成績

表6のように、GDM1、GDM2群とも肥満症例が多く妊娠中毒症の合併率が高かった。糖尿病性網膜症はDM群で8例、GDM1群で3例見つかった。胎児新生児合併症は、DM群およびGDM1群で頻度が高く、GDM2群では少なかった。

当科での治療開始時期については、DM群では妊娠前あるいは妊娠初期からなされているものがほとんどであったが、GDM1群、GDM2群では妊娠中・末期から開始されたものがほとんどであった。治療については、DM群は全例がインスリン治療、GDM1群のほとんどがインスリン治療を要したが、GDM2群はほとんど食事療法のみでコントロール可能であった。妊娠末期のHbA1c値は、GDM1群が最も高かった。

3) 考察

上記の成績から、糖代謝異常妊娠において最も注意を要するものはGDM1群、つまり、妊娠前から存在していたが見逃されていた糖尿病であると言える。このような症例に対する対策としては妊娠初期における糖尿病のスクリーニング検査を行うことが極めて大切であると考えられる。このスクリーニングに携わるのは産科医であり、今後の妊婦健診における妊娠初期の血糖スクリーニングの徹底が望まれる。

V. 糖尿病・妊娠糖尿病妊婦の管理

糖尿病および妊娠糖尿病妊婦の管理方針は基本的に同一であるので一括して述べる。糖尿病女性において先天奇形の発生率を増加させないためには、妊娠前から厳格な血糖管理を行った上で妊娠させることが大切である。また、妊娠全期間を通じての厳格な血糖管理が各種周産期合併症を低減させる。また、糖尿病・妊娠糖尿病妊婦の管理は、内科、小児科、眼科、産科、助産士、看護師、栄養士など多くの診療科にわたる専門医とコメディカルの協力によるチーム医療によって初めて最善のものとなる。しかし、このことは、逆に糖尿病・妊娠糖尿病妊婦の管理が各診療科の境界領域にあることを意味し、そのような境界領域の医療に興味のある産婦人科医もしくは内科医が存在しない地域では、現在でもなお高率に周産期合併症を来していることが報告されている。糖尿病妊婦の管理に造詣の深い専門家（それは産科医であっても内科医であってもかまわないと考えられる）の存在と、それに協力する各診療科およびコメディカルの協力体制を、各地域において確立することが、今後の我が国全体の糖尿病・妊娠糖尿病妊婦の管理成績を向上させるうえで重要であると考えられる。

1. 血糖の管理

1) 血糖コントロール目標

糖尿病妊婦においては各種の胎児・新生児合併症や母体合併症の頻度が上昇する。この合併症のほとんどは厳格な血糖コントロールによって防止できることが示されている。各種の血糖コントロール目標値が報告されているが、静脈血漿グルコース値で食前70-

100mg/dl, 食後2時間値120mg/dl以下, HbA1c正常範囲、を糖尿病妊婦の血糖コントロール目標とするのが妥当と考えられる。

2) 妊娠前の血糖管理

先天奇形は妊娠初期の血糖コントロールの不良によって生じ、妊娠が判明してから厳格な血糖コントロールを開始しても遅すぎる。その防止のためには、妊娠前からの厳格な血糖管理と計画妊娠が必要である。

血糖コントロール不良のまま妊娠してしまった場合には、患者および配偶者に対して、その血糖値での先天奇形発生率を説明する。人工妊娠中絶の是非については産婦人科医に相談する。なお、低血糖に関しては動物実験では先天奇形率が上昇したという報告があるが、臨床的に低血糖が先天奇形発生率を上昇させるという報告は現時点ではない。

3) 教育入院

糖尿病妊婦に対しては、一般的な内科的コントロールよりも厳格な血糖コントロールが必要とされるので、ある一定期間入院させて、血糖自己測定法、インスリン自己注射法、食事療法、低血糖の対処法、その他糖尿病妊婦に関する知識を十分に教育することが母児の予後を良くすると考えられる。

4) 血糖自己測定

血糖自己測定を正確にまた頻回に行うことは、厳格な血糖コントロールが要求される糖尿病妊婦管理では極めて大切である。まず、検査室で測定した静脈血漿グルコース値と血糖自己測定値との一致度を確認し、その差が±10mg/dl以内におさまるようにする

血糖コントロール目標を厳格に達成するため、最初は毎食前30分、毎食後2時間、眼前の1日7回の血糖測定が必要であると思われる。特にインスリン依存糖尿病 (IDDM) 合併妊婦では、妊娠全期間を通じて連日7回の血糖自己測定を行う場合もある。

5) 食事療法

妊娠中は極端な食事制限を行う時期ではなく、妊婦としての適正な栄養を取らせるべき時期であると考えられる。Naeye⁶⁾は周産期死亡率が最も低くなる妊娠中の体重増加は、肥満女性では16ポンド(7.2kg)、平均的な体格の女性では20ポンド(9.1kg)、やせの女性では30ポンド(13.6kg)であると報告している。糖尿病妊婦においても最も周産期死亡率の低くなる体重増加が得られるように食事療法を行うべきであると考えられる。

1日摂取総エネルギー量の算定には表3に示したように非妊娠時の栄養所要量に妊娠・授乳期の付加量を加えて算定する。厚生省による日本人の栄養所要量⁷⁾では、妊娠前半期と後半期で付加量を変える方式を採用している。FAO/WHO/UNU合同特別専門委員会⁸⁾では妊娠期間中は一定の付加量としている。妊娠経過中に急に1日摂取総エネルギー量を増加させることが、特に血糖の変動しやすいIDDM患者にとっては好ましくないと考えられる場合は、妊娠全期間を通じて一定の付加量にする方式をとることも一法である。

3回食で目標血糖値が達成できない場合は、各食事を2:1に分割し、1日6回食にすると血糖の変動を抑えることができる。また、夜間低血糖を起こす場合は眠前にスナックをとらせる。

6) インスリン療法

(1) インスリン療法の適応

適正な食事療法を行ってもなお目標血糖値が達成できない場合には、インスリン投与の適応となる。妊娠時はインスリン非依存糖尿病（NIDDM）であっても、また、より軽症の妊娠糖尿病であっても、目標血糖値が達成できなければ積極的にインスリンを投与する。また、経口糖尿病薬を使用していたものは中止し、インスリンに変更する。

(2) インスリン投与法

頻回皮下インスリン注射法あるいは持続皮下インスリン注入療法（CSII）による強化インスリン療法を行う。

(3) 妊娠・分娩・産褥時のインスリン需要量の変化

妊娠末期にはインスリンの需要量が約2倍に増加する。分娩第1期にはインスリン需要量が減少し、第2期にはやや増加し、分娩後は急激に減少する。分娩後はインスリン需要量が急激に減少するので、速やかに投与量を約2分の1に減少する。

(4) 低血糖の防止

糖尿病妊婦においては厳格な血糖コントロールが要求されるので、低血糖の危険性が増える。特に妊娠初期のつわりの時期には細心の注意を要する。つわりがひどい場合には躊躇なく入院させて管理するのが安全である。

2. 糖尿病性合併症の管理

1) 糖尿病性網膜症

(1) 妊娠前の管理

単純網膜症を有する場合は妊娠前に血糖が十分コントロールされれば妊娠を許可してよい。増殖網膜症を有する場合は、光凝固などの治療を行い、網膜症が鎮静化してから妊娠を許可する。

(2) 妊娠中の管理

糖尿病妊婦では、急激に網膜症が悪化した症例が報告されているので、頻回の眼科的な診察が必要である。増殖網膜症を有しながら妊娠した場合、あるいは、妊娠中に単純網膜症から増殖網膜症へ進展した場合は、網膜光凝固法を行いながら妊娠を継続するか、もしくは人工妊娠中絶を行うかを、眼科医および本人・配偶者と相談の上慎重に検討する。

2) 糖尿病性腎症

一般的には妊娠が糖尿病性腎症のナチュラルコースに悪影響を与える明確な証拠はないとされている。妊娠を避けるべき糖尿病性腎症は動脈硬化症性の心疾患を合併してい

る場合である。また、腎機能が低下している患者（クレアチニン・クリアランス30ml/分以下、血清クレアチニン3~5mg/dl以上）に対しては、腎移植または透析療法を開始してから妊娠するように勧める。

VI. 分娩後のフォローアップ

妊娠中にGDMあるいはG I G Tの基準を満たした群については、分娩後に耐糖能を再評価していったん耐糖能が正常化しても、糖尿病予備軍としてその後の定期的なフォローアップが必要と考えられる。特に分娩直後から数カ月間は耐糖能が改善傾向にあり、この間の耐糖能が正常であっても、数カ月~半年後には再び悪化することがしばしば観察される。妊娠という絶好の機会にGDMのスクリーニングを行い、糖尿病予備軍を早期に発見することは、国民の半数を占める女性について糖尿病の発症予防につながる可能性がある。女性のGDMと診断された女性については、分娩後も年1回の定期的な健診を行い、耐糖能の悪化をモニターしていくと同時に、食事、運動などのライフスタイルの指導を行っていく必要がある。

文献

- 1) 周産期委員会: 周産期委員会報告: 妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) について. 日本産科婦人科学会雑誌 47:609-610, 1995
- 2) O'Sullivan J B and Mahan C M: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 13:278-285, 1964
- 3) Metzger B E and Committee T O: Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. Diabetes 40:197-201, 1991
- 4) 栄養代謝問題委員会: 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). 日本産科婦人科学会雑誌 36:2055-2058, 1984
- 5) WHO Study Group: Prevention of Diabetes Mellitus. WHO Technical Report Series 844, 1994, World Health Organization, Geneva
- 6) Naeye R L: Weight gain and the outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 135:3-9, 1979
- 7) 厚生省保健医療局健康増進栄養課: 第五次改訂日本人の栄養所要量、第一出版、1995
- 8) FAO/WHO/UNU合同特別専門委員会: エネルギー・蛋白質の必要量、WHOテクニカルレポートシリーズ724、井上五郎訳、医歯薬出版、1989

表1 妊娠時糖代謝異常の定義

	分類	定義
WHO (1994)	GDM	妊娠中に初めて認識された糖尿病
	GIGT	妊娠中に初めて認識されたIGT
GDM国際ワークショップ会議 (1985)	GDM	妊娠中に初めて発見されたもしくは発症した種々の程度の耐糖能低下
日本産科婦人科学会 (1985)	GDM	妊娠中に糖耐容力低下を認めるが分娩後正常化するもの
日本産科婦人科学会 (1995)	GDM	妊娠中に発生したか、又は初めて認識された耐糖能低下

表2 妊娠時糖代謝異常の糖負荷試験による診断基準

	分類	負荷量	負荷前値	1時間値	2時間値	3時間値	判定法
WHO	GDM	75g	≥ 140		≥ 200		いずれか1つを満たすもの
	GIGT	75g	< 140		140-200		両者を同時に満たすもの
GDM国際 ワークショ ップ会議	GDM	100g	≥ 105	≥ 190	≥ 165	≥ 145	いずれか2つを満たすもの
日本産科 婦人科学 会	GDM	75g	≥ 100	≥ 180	≥ 150		いずれか2つを満たすもの
日本糖尿 病学会	境界型	75g	≥ 110	≥ 160	≥ 120		いずれか1つを満たすもの

(単位mg/dl)

図1. 各妊娠時耐糖能異常診断基準の相互関係

仮の分類	WHO	日本産科婦人科学会	日本糖尿病学会
A	GDM	GDM	糖尿病型
B	G I G T		
C			
D		正常型	
E			

注：GDM国際会議のGDM基準のレベルは、日本産科婦人科学会のGDM基準と近似していると考えられる。

- A：WHOの糖尿病あるいは日本糖尿病学会の糖尿病型の基準を満たすもの
- B：日本産科婦人科学会のGDMの基準を満たすが、糖尿病の基準を満たさないもの。
- C：WHOのG I G Tの基準を満たすが日本産科婦人科学会のGDM基準を満たさないもの。
- D：日本糖尿病学会境界型を満たすがWHOのG I G Tの基準を満たさないもの。
- E：日本糖尿病学会の正常型

表3 妊娠時耐糖能異常と母体および周産期合併症の頻度

耐糖能の分類	A	B	C	D	E
早産	21.4% (6/28)	12.0% (6/50)	8.2% (4/49)	4.4% (5/114)	7.6% (11/144)
帝王切開	39.3% (11/28)	24.0% (12/50)	18.4% (9/49)	11.6% (13/112)	13.8% (20/145)
インスリン治療	64.3% (18/28)	24.5% (13/53)	-	-	-
妊娠中毒症	16.7% (4/24)	19.6% (10/51)	23.5% (12/51)	15.0% (18/120)	18.1% (30/166)
糖尿病網膜症	7.7% (2/26)	-	-	-	-
周産期死亡	3.7% (1/27)	0% (0/50)	0% (0/49)	0% (0/112)	1.4% (2/143)
先天奇形	7.1% (2/28)	4.2% (2/48)	2.0% (1/49)	0.9% (1/112)	4.3% (6/139)
heavy-for-dates児	34.6% (9/26)	8.7% (4/46)	7.0% (3/43)	7.0% (7/100)	6.9% (9/130)
light-for-dates児	3.8% (1/26)	2.4% (1/41)	2.6% (1/39)	5.0% (5/100)	1.7% (2/119)
新生児多血症 (Hct \geq 60%)	59.1% (13/22)	39.3% (11/28)	56.3% (9/16)	8.6% (3/35)	10.4% (5/48)
新生児呼吸障害	17.9% (5/28)	12.0% (6/50)	2.0% (1/49)	1.8% (2/112)	2.9% (4/140)
低アプガースコア(\leq 7)	17.9% (5/28)	14.6% (7/48)	0% (0/41)	6.2% (6/97)	5.4% (7/130)
新生児高ビリルビン血症	11.5% (3/26)	21.4% (9/42)	4.8% (2/42)	11.3% (11/97)	8.5% (10/118)
新生児低血糖(\leq 40mg/dl)	35.0% (7/20)	22.7% (5/22)		5.9% (1/17)	-

*p<0.05, **p<0.01

A, B, C, D, Eについては図1の注釈参照

表4 妊娠糖尿病のスクリーニング法（食後血糖値法）

- 1 スクリーニングの時期
 - a 初期スクリーニング：妊娠の可及的早期に行う。
 - b 中期スクリーニング：妊娠24週前後に行う。
- 2 スクリーニングの方法
スクリーニング試験の当日、正常食（約400～600kcal）を摂取して来院させ、食後2～4時間の間に静脈血を採取し、血糖値（血漿グルコース値）を測定する。
- 3 スクリーニング血糖値の判定
血糖値100mg/dlを越える場合を陽性と判定する。陽性妊婦には改めて診断試験としての75g糖負荷試験を行う。なお、血糖値100mg/dl未満のものでも、頻回の尿糖陽性、巨大児出産の既往、著明な肥満等の糖尿病素因を疑わせる徴候がある場合には可及的に75g糖負荷試験を行う。

表5 妊娠糖尿病のスクリーニング法（glucose challenge test）

- 1 食事摂取の有無に関係なく、随時に50gブドウ糖の経口負荷を行う。
- 2 ブドウ糖服用1時間後に静脈血を採取し、血糖値（血漿グルコース）値を測定する。
- 3 血糖値140mg/dl以上を陽性と判定する。陽性妊婦には改めて診断試験としての75g糖負荷試験を行う。

表6 妊娠中に初めて発見された糖尿病妊婦の周産期合併症（三重大学）

		DM群	GDM1群	GDM2群
症例数		15	9	10
妊娠前平均体重(kg)		53.2	67.9	66.4
妊娠中毒症		0	3	4
羊水過多症		0	1	0
ケトアシドーシス		1	0	0
糖尿病性網膜症		8	3	0
heavy-for-dates児		4	4	0
新生児低血糖症		3	1	0
新生児高ビリルビン血症		1	3	0
新生児低カルシウム血症		1	2	0
周産期死亡		0	1	0
胎児仮死		0	2	0
早産		0	2	1
帝王切開		3	3	1
インスリン治療		15	7	0
治療開始時期	妊娠前	8	0	0
	妊娠初期	6	2	0
	妊娠中期	1	3	3
	妊娠末期	0	4	6
妊娠末期平均HbA1c値 (%)		6.7	7.3	6.3

DM群：妊娠前から糖尿病と診断されていた妊婦

GDM1群：妊娠前から存在していた糖尿病が妊娠中に初めて発見されたと考えられる妊婦

GDM2：GDMのうちGDM1を除いた妊婦

表7. 糖尿病妊婦における1日摂取総エネルギー量の算定方式

1. 1日総エネルギー量

1) 非妊娠時の標準体重(kg)×30 + 妊娠・授乳期の付加量(kcal)

2) 非妊娠時の日本人の栄養所要量 + 妊娠・授乳期の付加量(kcal)
(生活活動強度 I (軽い) の女子)

2. 妊娠・授乳期のエネルギー付加量

1) 日本人の栄養所要量 (文献6))

妊娠前半期	+150kcal
妊娠後半期	+350kcal
授乳期	+700kcal

2) FAO/WHO/UNU合同特別専門委員会 (文献7))

身体活動を十分行っている妊婦	+285kcal
身体活動を減じている妊婦	+200kcal
授乳期	+500kcal

厚生省心身障害研究「妊産婦死亡の防止に関する研究」班
分担研究課題「合併症妊娠の管理に関する研究」
合併症妊娠の管理指針

三重大学医学部産科婦人科学
豊田長康、永田光英

内分泌代謝疾患の管理指針

B. 甲状腺疾患

I. 妊娠と甲状腺疾患

甲状腺疾患は女性に好発し、発症年齢が生殖可能年齢とオーバーラップするため、妊娠、分娩、産褥で問題となることが多い疾患である。周産期管理をおこなっていく上で問題になることが多い甲状腺疾患はバセドウ病と橋本病である。バセドウ病や橋本病は臓器特異性自己免疫疾患、すなわち甲状腺を標的臓器とした自己抗体または細胞性免疫によって引き起こされる疾患群である。いずれも治療に対する反応はよく、正常妊娠と変わりのない周産期予後を得ることができる。しかし未治療例やコントロール不良例、また甲状腺疾患そのものを診断できず、見逃していると、母児ともに不幸な結果となることもある。

II. 甲状腺機能関連検査

1. ホルモン

サイロキシン(T₄)、トリヨードサイロニン(T₃)、遊離サイロキシン(FT₄)、遊離トリヨードサイロニン(FT₃)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)がある。甲状腺ホルモンは大部分(99%以上)がサイロキシン結合グロブリン(TBG)と結合しており、ホルモン活性は遊離型のFT₃、FT₄にあるので遊離型の測定が望ましい。また妊娠中は血中アルブミンやTBGの影響を受け、測定キットにより検査値に若干の差を認めるので注意が必要である。

正常ではFT₃、FT₄は妊娠初期に若干高値の場合があるが、妊娠後半に向けて緩やかに減少していき、非妊時と比べやや低値となる。一方TSHは不変である。

2. 自己抗体

抗サイログロブリン抗体(TGHA)、抗マイクロゾーム抗体(MCHA)、抗TSHレセプター抗体(TRAb)、抗甲状腺ホルモン抗体が同定されている。それぞれの対応抗原はサイログロブリン、甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)、TSHレセプター、T₃・T₄である。

このうちTGHA、MCHAは潜在性自己免疫性甲状腺疾患の診断に有用である。

3. その他の検査

ヨード摂取率、超音波やCTなどの画像診断、病理学的診断等があるが、妊娠中におこなうことはまれである。

III. バセドウ病

1. 診断およびスクリーニング

甲状腺機能異常を早期に発見し、胎児発育遅延や妊婦中毒症などの周産期合併症を予防する目的のために、全妊婦に対してスクリーニングのための甲状腺機能検査をおこなうことを支持

する十分なデータは得られておらず、現時点では問診、理学的所見からハイリスク群を選択して、これらの妊婦に対して甲状腺機能を検査する。

甲状腺機能亢進症と関連した徴候・症状としては甲状腺疾患の既往、易疲労感、発汗増加、頻脈、振戦、脈圧の増大、甲状腺腫、眼球突出などがある。このような妊婦に対して、TSHとFT₄を測定し、異常があればFT₃や自己抗体を測定する。

2. 治療と管理

1) 管理のための検査

バセドウ病には一般に妊娠初期の軽度増悪、妊娠中・後期の軽快、産褥の増悪という推移がある。この動きを念頭において2週間隔でTSHとFT₄を測定し、抗甲状腺剤を増減する。FT₄を正常上限近傍に維持することを治療の目安とする。抗甲状腺剤投与が必要ない場合、およそ妊娠20週までは1か月に1回、TSHとFT₄を測定し方向性を見定める必要がある。また妊娠初期にTRAbも測定し、高値であれば2か月に1回再検する。

2) 治療

抗甲状腺剤はチアマゾール(MMI)かプロピルサイオウラシル(PTU)が用いられる。非妊時にはMMIが用いられる場合が多く、また治療効果はPTUよりMMIの方が確実である。治療開始後2週間経ってもわずかな改善しか見られない場合には無機ヨードの併用も考慮する。無機ヨードは1日6mg以上であれば有効であり、量による効果の差はあまりない。FT₄が正常になったら抗甲状腺剤単独とする。PTUは母乳移行が少なく、授乳を許可できる。しかしMMIでコントロールされていた妊婦でも妊娠初期の増悪を考え、分娩までにPTUに変更すればよい。

3) 新生児甲状腺機能異常症

抗甲状腺剤は胎盤通過性があり、またTRAbも胎盤を通過する。そのため胎児は抗甲状腺剤とTRAbの影響を、新生児は主にTRAbの影響を強く受けることにより新生児甲状腺機能異常症を呈することがある。新生児甲状腺機能異常症はTRAbの上昇とともに高頻度となったとの報告があり、TRAbが50%以上の場合、80%以上の頻度で異常がみられたとしている。特に新生児バセドウ病は心不全を併発しやすく、死亡率は30%におよぶ。そのため分娩近くでTRAb高値の場合には、新生児の十分なケアの可能な施設での分娩が望ましい。

4) 胎児甲状腺中毒症

甲状腺亜全摘術後や放射性ヨード治療後で母体甲状腺機能が低下あるいは正常で、TRAbが高値の場合、胎児は移行TRAbのみの作用を受け、胎児甲状腺中毒症を発症し、子宮内胎児発育遅延から子宮内胎児死亡、新生児バセドウ病となる。この場合胎児心拍数がよい指標となり頻脈となる。また超音波でfetal goiterを発見できる場合もある。胎児甲状腺中毒症の胎内治療として母体に抗甲状腺剤を投与するが、同時に母体が機能低下に陥らないように甲状腺ホルモンも投与する。

3. 妊娠中の甲状腺クリーゼ

バセドウ病の最も重篤な状態で死亡率も高い。未治療あるいは十分な治療のおこなわれていない患者で、感染、外傷、手術など何らかの誘因が加わったときに甲状腺機能亢進症が急速に増悪する状態である。140~200/分以上にも及ぶ頻脈、ショック、高度の発汗、不安興奮状態、嘔吐、腹痛、下痢、高熱など多彩な症状が突然現れる。妊娠中であってもその治療は非妊娠時と同じである。感染などの原因があれば、その治療をおこない、発熱に対して全身の冷却

と解熱剤の投与、水分電解質代謝の補正、ステロイド剤(ハイドロコルチゾン等)の投与、 β 遮断剤(プロプラノロール)投与、心不全があればジギタリス(ジゴキシン)投与をおこない、抗甲状腺剤(MMI)、無機ヨードの十分量の投与等である。しかし最も重要なことは、このような妊婦をみて、症状、理学的所見から甲状腺クリーゼの診断をつけ、迅速に対応することである。甲状腺機能検査の結果を待っていては対応が後手に回ることになりかねない。

4. 妊娠中毒症と甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症合併妊婦における妊娠中毒症発症頻度は7~40%と報告によりかなりの差がある。これは甲状腺機能亢進症が、とくにコントロール不良の場合は血圧を上昇させ、一見妊娠中毒症と似た病態を呈するため、混合型妊娠中毒症と診断するか甲状腺機能亢進症の症状と考えるか、境界が曖昧であるためと思われる。しかし、正常妊婦と比べて発症率が高いことは間違いなく、約2~3倍と考えられる。甲状腺機能亢進状態(hyperthyroid)で、とくに抗甲状腺剤による治療を必要とする妊婦では寛解状態(euthyroid)にある妊婦に対しても高率に妊娠中毒症の発症を認め、コントロールされていない妊婦ではさらに増加し、とくに重症妊娠中毒症は約5倍になったとの報告がある。

実際に甲状腺機能亢進症合併妊婦が妊娠中毒症を発症したなら、hyperthyroidであれば必要十分量の抗甲状腺剤(場合により無機ヨードも併用)を投与し、euthyroidにコントロールする。また妊娠中毒症の重症度や胎児の状態を判断し、必要があればTerminationの時期を決定するなど通常の妊娠中毒症の管理もおこなっていく。

IV. 橋本病・甲状腺機能低下症

橋本病で甲状腺機能低下の場合には妊孕性が低く、流・早産、子宮内胎児発育遅延、妊娠中毒症の発症率も高くなる。症状・理学所見としては、脱力感、食欲低下、便秘、乾燥した皮膚、浮腫、徐脈、脈圧の減少などがある。妊娠中管理の上で重要な甲状腺機能検査はFT₃、FT₄、TSH、TRAbである。コントロールの目安はTSHを正常域に保つことである。

甲状腺ホルモン剤としてはL-T₄剤、L-T₃剤、DT製剤(乾燥甲状腺末)があるが、一般にはL-T₄剤が用いられている。治療の原則は少量から開始して漸増していくが、妊娠合併の場合、比較的早めに維持量へもっていく。

妊娠初期にはサイロキシン結合グロブリン増加に伴いT₄必要量が増加する。したがって甲状腺が全く萎縮しているか、甲状腺癌などで甲状腺全摘出術を受けた例では妊娠中T₄の補充量を増加させる必要がある。

特発性粘液水腫で妊娠末期にTRAbが高値の場合、胎児・新生児甲状腺機能低下症を発症しやすいので注意する。新生児の甲状腺ホルモン不足は永続的障害を残すので可及的早期から後量が必要である。ただしこの場合の甲状腺機能低下症は移行TRAbによるものなのでクレチン症と異なり一過性である。

V. その他の妊娠と関連した甲状腺疾患

1. 妊娠甲状腺中毒症(gestational thyrotoxicosis)

妊娠悪阻の重症化した場合にみられる甲状腺機能亢進状態である。妊娠初期に急上昇するhCGが甲状腺細胞を刺激し、FT₄を上昇させる。同時にTSHは感度以下となり、その変動は妊娠悪阻の重症度とよく相関する。この妊娠甲状腺中毒症は臨床症状として、バセドウ病様の動悸、発汗、体重減少などが出現する。この病態と周産期罹病の関連性はまだ不明であるが、妊娠悪阻の軽快する妊娠中期以降は甲状腺機能は正常化する。したがって現時点では抗甲状腺剤投与の必要はないと考えられている。

2. 出産後甲状腺機能異常症

潜在性自己免疫性甲状腺炎が出産後増悪し、種々の型の甲状腺機能異常を発生するものである。病型は網野により次の5つの型に大別されている。①出産後1～3か月の早期に破壊性甲状腺中毒症を示し、それに引き続き一過性または永続性機能低下を示すもの、②出産後2～4か月頃に一過性甲状腺中毒症を示すもの、③出産後1～2か月より破壊性甲状腺中毒症を認めずに、一過性または永続性甲状腺機能低下を示すもの、④出産後3～4か月、ときには6か月頃より徐々に発生する永続性甲状腺中毒症、すなわちバセドウ病、⑤出産後1～2か月の早期に破壊性甲状腺中毒症を示し、一旦機能正常化した後に永続性甲状腺中毒症(バセドウ病)が発症するもの、である。

↓ **検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

内分泌代謝疾患の管理指針