

## 4

特集 妊娠糖尿病・糖尿病合併妊娠の管理

## 妊娠糖尿病のフォローアップ

川崎麻紀<sup>1, 2)</sup>, 荒田尚子<sup>1)</sup>1) 国立成育医療研究センター 周産期母性診療部 母性内科  
2) 国立成育医療研究センター 政策科学研究部

妊娠は女性にとって生理的な生涯にわたる健康の負荷試験といわれ、耐糖能異常や高血圧・脂質異常などメタボリックシンドロームの素因を持つ女性は妊娠時に一時的にそれが顕性化し、将来のメタボリックシンドロームや心血管疾患などの発症と深く関与することが知られている。妊娠中に初めて発見される軽度の糖代謝異常である妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus; GDM) は、母体および胎児にさまざまな合併症を引き起こすのみならず、産後に耐糖能は正常化しても、後に高頻度に糖尿病やメタボリックシンドローム、さらに脳心血管病 (cerebral cardiovascular disease; CVD) 発症リスクとなる。日本においても、産後長期の具体的な GDM 女性のフォローアップに関するガイドライン作成とその実施が望まれ、現在、日本糖尿病・妊娠学会と日本医療研究開発機構平松班とで「妊娠糖尿病既往女性のフォローアップに関するガイドライン」を作成している。

## GDM 既往女性の産後の糖尿病発症リスク

妊娠は将来の健康についての負荷試験といわれ<sup>1)</sup>、妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus; GDM) 既往は将来の健康リスクとして認識されるべき代表的疾患である。妊娠中に初めて発見または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常である GDM は、母体および胎児にさまざまな合併症を引き起こす。産後にいったん耐糖能は正常化しても GDM 既往女性は将来の 2 型糖尿病発症リスク<sup>2, 4)</sup> さらには児の将来の肥満<sup>4, 5)</sup> や耐糖能異常の発症リスク<sup>6)</sup> も高まることが明らかになってきている。

GDM 既往女性の産後の糖尿病発症率に関しては、日本を含む東アジアからの報告では産後平均 2.1 年で 10 % が 2 型糖尿病発症<sup>7)</sup>、産後 4.75 年 (範囲 6~292 週間) で 10.1 % が糖尿病発症<sup>8)</sup> したと報告されている。また旧基準の妊娠糖尿病を産後 10 年以上フォローした研究によると、

産後 12 週までの 75g OGTT で非 DM 型であった女性のうち、37.7 % が平均 8.2 ± 7.6 年で糖尿病発症していた<sup>9)</sup>。

旧基準で診断された妊娠糖尿病を対象としたメタ解析では、妊娠糖尿病既往女性は娠中耐糖能正常女性と比較して、将来の 2 型糖尿病発症は 7.4 倍とされている<sup>2)</sup>。それ以降に発表された研究を含むメタ解析では、旧基準であるが、妊娠糖尿病既往女性の産後糖尿病発症オッズ比は、妊娠中糖代謝正常女性を 1 とした場合、7.76 (95 % CI: 5.1-11.81)<sup>3)</sup> という報告がされている。さらに、産後の年数別で見ると、妊娠糖尿病既往女性は妊娠中正常耐糖能の女性と比較すると産後 3~6 年が糖尿病発症の最もハイリスクな時期であるといわれている<sup>3)</sup>。

新基準で診断された妊娠糖尿病既往女性に関しては、母体の血糖値と周産期有害アウトカムとの関連を検討した国際的コホート研究である HAPO study (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study) のフォローアップ研究では、平均産後 11.4 年時点での 2 型糖尿病発症率は、母体正常耐糖能であった女性では 1.6 % であっ

たのに対して、IADPSG criteria で診断された妊娠糖尿病であった女性では 10.7 % であり、施設、年齢、BMI、糖尿病家族歴、喫煙歴、飲酒歴、妊娠週数、平均血圧などを調節後 OR は 5.44 (95 % CI: 3.68-8.08) であった<sup>5)</sup>。軽度耐糖能障害も含まれた新基準で診断された妊娠糖尿病既往女性においても将来の 2 型糖尿病発症の高リスクであることが示されている。

妊娠糖尿病既往女性では、30 代で 2 型糖尿病発症することも多いが、40 歳未満の早期発症の 2 型糖尿病では、40 歳以降発症の糖尿病と比較して、心血管リスク<sup>10)</sup> や細小血管障害<sup>11)</sup> が多いことが報告されている。したがって、同年代からの糖尿病発症予防は重要である。また脳心血管病 (cerebral cardiovascular disease; CVD) 発症リスクに関しては、正常耐糖能者では男性に比較して女性のリスクは低い。しかし、男性では耐糖能異常の段階から CVD 発症リスクの上昇を認めるのに対して、女性では耐糖能異常ではなく糖尿病になった段階で同リスクが上昇し<sup>12)</sup>、糖尿病患者では同リスクにおける男女差は消失する<sup>13)</sup>。さらに女性は男性に比較し CVD になった際の予後は悪い<sup>14)</sup>。したがって、妊娠糖尿病既往女性で糖尿病発症高リスク群を同定し、同群において産後早期から 2 型糖尿病発症を予防、進展抑制することが重要である。

## GDM 既往女性の産後の糖尿病発症リスク因子

妊娠糖尿病既往女性の将来の 2 型糖尿病発症のリスクは、糖尿病家族歴、非白人の人種、妊娠前の高 BMI や分娩時の母体高年齢、早期の妊娠糖尿病の診断、妊娠糖尿病診断時の空腹時血糖上昇や HbA1c の上昇、妊娠中のインスリン使用が、2016 年のメタ解析によって明らかにされた (図 1)<sup>15)</sup>。このメタ解析で使用された 39 研究のほとんどは旧基準を用いて診断された妊娠糖尿病を対象としており、IADPSG 基準で診断された妊娠糖尿病を対象

とした糖尿病発症のリスク因子ではない。

アジア人 (バングラデシュ、韓国、アラブ首長国連邦、インド、マレーシア、中国、イラン、香港、台湾、フィリピン、日本) の妊娠糖尿病を対象としたメタ解析では、将来の 2 型糖尿病発症リスクのうち、糖尿病家族歴、早期の妊娠糖尿病の診断、妊娠中のインスリン使用、妊娠前 BMI 高値は、欧米人を対象とした研究と同様であったが、母体年齢はリスク因子ではなかった<sup>16)</sup>。

我が国からの報告では、妊娠糖尿病既往女性の将来の 2 型糖尿病発症のリスクは、妊娠糖尿病診断時の 2 時間後血糖値が高いこと<sup>8, 17, 18)</sup>、妊娠糖尿病診断時の HbA1c が高いこと<sup>17, 18)</sup>、妊娠前肥満<sup>7)</sup> と産後早期の耐糖能異常<sup>7)</sup>、産後早期 HbA1c  $\geq 5.7\%$ <sup>7)</sup> が報告されている。

## GDM 既往女性における産後 2 型糖尿病発症予防のための介入方法

2 型糖尿病発症高リスク対象者である GDM 既往女性への予防介入方法に関する研究が海外ではすでに行われている。

教育に関しては、分娩前の妊娠糖尿病女性へのカウンセリング (産褥期 OGTT の必要性、減量を含めた生活習慣の改善の指導) が産後のフォローアップ率を上昇させることが報告されている<sup>19)</sup>。

妊娠糖尿病既往・産後耐糖能異常女性 (BMI  $\geq 24$ ) に対する強化生活習慣改善 (運動・食事療法) の 2 型糖尿病発症予防に対する有効性は、米国で施行された多施設ランダム化比較試験 (Diabetes Prevention Program; DPP) のサブ解析において、妊娠糖尿病既往境界型糖尿病女性の糖尿病発症率は、非妊娠糖尿病既往境界型糖尿病女性に比較して 1.71 倍高いことが報告された。3 年間の強化生活習慣改善は、妊娠糖尿病既往の有無にかかわらず約 50 % の糖尿病発症抑制効果を示し、メトホルミン内服は、妊娠糖尿病既往ありの女性に対して強化生活習慣改