

特集: Small-for-dates と Large-for-dates

糖代謝異常と LFD

豊田長康* 村田和平* 井田 守*
 出口月雄* 中 義尚* 矢納研二*
 田邊美智子** 山本稔彦* 杉山陽一*

はじめに

糖代謝異常妊娠（本稿では妊娠糖尿病と糖尿病合併妊娠を総称する言葉として用いる）は LFD 児の発生頻度を高める代表的な異常妊娠である。この項では妊娠糖尿病妊婦や糖尿病合併妊婦から生まれる LFD 児の頻度や特徴について、基本的なことから概説する。

I. 糖代謝異常妊婦から LFD 児が発生する頻度

1. 妊娠糖尿病

妊娠糖尿病とは妊娠時に初めて発見される比較的軽度の糖代謝異常である。その診断基準については今だに世界的なコンセンサスが得られていないが¹⁾、たとえば日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会²⁾は 1984 年に表 1 にあげたような 75 g 経口糖負荷試験（以下 GTT と略する）による妊娠糖尿病の判定基準を提案している。これは約 600 例の妊婦に GTT を施行した、多施設における検討に基づいており、血糖値（静脈血・血漿グルコース値）が空腹時 100 mg/dl 以上、負荷後 1 時間 180 mg/dl 以上、負荷後 2 時間 150 mg/dl 以上のうち 2 点を満たす場合を妊娠糖尿病と判定するものである。ただし、日本糖尿病学会勧告の糖尿病型を示したものは糖尿病として取り扱うことになっている。

この委員会報告によると、上記基準を用いた場合には妊婦の 4.1% が妊娠糖尿病と判定され、また LFD 児（船川曲線による）は 22.6% に認めら

表 1 75 gGTT 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	≥ 100mg/dl	≥ 80mg/dl	≥ 80mg/dl
負荷後 1 時間	≥ 180mg/dl	≥ 180mg/dl	≥ 160mg/dl
2 時間	≥ 150mg/dl	≥ 150mg/dl	≥ 140mg/dl

以上のうち 2 つ以上をみたすもの

れたとされている。これは正常 GTT 群（上記 3 点をいずれも満たさないもの）の LFD 児発生率 8.9% に比べ有意に高い値である。

この委員会報告をさらに詳しく参照すると、上記判定基準の数値のうち少なくとも 1 点を満たす妊婦（対象妊婦の 11.7% に認められた）の LFD 児の発生率も 25.2% とかなり高値であり、これは妊娠糖尿病とは判定されない、より軽度の耐糖能低下妊婦においても、すでに LFD 児の発生率が上昇していることを示唆している。

また、この委員会報告のデータをもとにして逆算してみると、LFD 児が生まれた場合に、それが妊娠糖尿病妊婦から出生している確率は約 1 割程度となる。上記判定基準の数値のうち 1 点のみを満たす、より軽度の耐糖能低下妊婦も含めると LFD 児の約 3 割程度が何らかの耐糖低下妊婦から出生していることになる。ただし、妊娠糖尿病などの比較的軽度の耐糖能低下は分娩後すみやかに正常に復する場合がほとんどであり、分娩後に GTT を施行しても、耐糖能異常を検出できる確率は低いものと思われる。

HbA_{1c} や HbA_{1c} などのグリコヘモグロビン値は過去数カ月間の平均血糖値を反映するとされているので、分娩後に測定しても妊娠中の血糖値を

* 三重大学医学部産婦人科

** 同医学部附属看護学校

(〒 514 津市江戸橋 2-174)

ある程度推測できる。LFD 児を出産した母親での検討によると、その 15%強に HbA_{1c} の高値が認められた³⁾と報告されている。

2. 糖尿病合併妊娠

次に糖尿病合併妊娠における LFD 児出生の頻度を見てみると、三重大学で出産した 70 例の糖尿病合併妊婦のうち LFD 児は 16 例 (22.9%) 生まれており⁴⁾、やはり高値を示した。ここで注意しなければならない点は、LFD 児の発生頻度が糖尿病の重症度や糖尿病のコントロールの良否によって影響される可能性のあることである。

糖尿病が重症になるほど LFD 児の頻度が高くなるということは、一般に認められていない。むしろ血管合併症を伴った、より重症の糖尿病では、子宮胎盤循環の低下などにより、LFD 児とは逆に SFD 児が高頻度に生まれる可能性が推定されるのであるが、1981 年の日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会による、わが国における糖尿病合併妊娠の実態調査報告⁵⁾では、ホワイトの分類⁶⁾ (罹病期間と血管合併症の有無により分類されている) と LFD 児発生頻度について、一定の傾向が認められなかったとしている。当科におけるホワイト分類クラス D (糖尿病性網膜症を伴うもの) 13 例のうちでは 4 例 (31%) に LFD 児が生まれており、網膜症の有無のみでは LFD の発生傾向は変わらない印象を受ける。また糖尿病性腎症を伴った症例 (ホワイト・クラス F) では低体重児の頻度が高くなる⁷⁾といわれているが、わが国では症例数が少なく、詳細な検討はなされていない。

糖尿病のコントロールと LFD 児発生頻度については後述する。なお、わが国における糖尿病合併妊婦の頻度は、大森ら⁸⁾による全国調査では 1975 年 0.15%、1979 年 0.17%、1984 年 0.20% となっており、この数値から逆算すると LFD 児のうちで糖尿病合併妊婦から生まれてくる児の占める割合は 1%に満たないことになる。

II. 糖代謝異常妊婦から LFD 児が高頻度に発生する機序

ではどの様なメカニズムで糖代謝異常妊婦に LFD 児が高頻度に生まれるのであろうか? その詳細については次章で詳しく述べられると思うので、ここでは最も代表的な故ヨージェン・ペダー

セン⁹⁾の“高血糖—高インスリン説”についてのみ簡単に触れることにする。これは、母体の高血糖がおこるとグルコースは胎盤を通過するので胎児が高血糖になり、その結果、胎児の臍ランゲルハンス島の過形成をきたし、インスリンが過剰に分泌される。そして、インスリンの脂肪蓄積作用や成長促進作用のために巨大児ないしは LFD 児が生じる、とするものである。実際、羊水や臍帯血中のインスリンあるいは C ペプチド値と児体重が相関することを示した報告は多い。なお、インスリンは通常胎盤を通過しないとされている。

III. 糖代謝異常妊婦から生まれた LFD 児の特徴

糖代謝異常妊婦から出生した児はそれ以外の LFD 児と比べて、どのような点が異なるであろうか?

まず、身長と体重を測定したデータ⁷⁾によると、糖代謝異常妊婦から生まれた児と同じ重さの正常妊婦から生まれた児を比べた場合に、糖尿病妊婦から生まれた児の方が身長が若干低い傾向にあったとされる。また、皮下脂肪の厚さを測定した研究⁹⁾では、各体重の新生児について、糖代謝異常妊婦から生まれた児の方が厚かったとされている。要するに、糖代謝異常妊婦から生まれた児は肥満傾向にあるといえる。インスリンは脂肪の蓄積作用を有するので、この糖代謝異常妊婦から生まれた児の特徴は、上記の高血糖—高インスリン血症説でよく説明される。

脂肪組織以外では心臓、肝臓などに肥大がおこるが、脳重量は増加しない¹⁰⁾とされている。つまり、糖代謝異常妊婦から生まれた児では、各臓器の大きくなりかたが一様でないことが推察される。

IV. 糖代謝異常妊婦における LFD 児の超音波断層診断装置による出生前診断

近年、超音波断層診断装置の進歩により、胎児体重の推定が広く行われるようになり、日常の診療に欠かせないものとなってきた。LFD 児の出生前診断については他章でも解説されると思うが、ここでは糖代謝異常妊婦における LFD 児の診断時に特に注意すべき点について述べる。

まず LFD 児の診断に欠かせないことは正確な

妊娠週数の推定である。最近では、月経周期の不規則な婦人に対しても、妊娠初期に胎児の頭臀長(CRL)を測ることにより、比較的正確な妊娠週数の推定が可能となった。ところが糖尿病合併妊娠では、月経周期が整調であっても、妊娠初期の胎児の頭臀長の発育が正常妊娠に比しかなり遅れる症例のあることが最近報告された¹¹⁾。この遅れの機序についてはまだ不明であり、また、このような場合に頭臀長の測定により妊娠週数を補正することが正しいことなのかどうか議論のあるところであるが、現時点では、頭臀長によって修正した週数に基づいてその後の妊婦管理を行うことが実際的であろうと思われる。

超音波断層診断装置を用いた胎児体重の推定式は国内、外において数多く発表されており、その診断精度もかなり上昇しているが、糖代謝異常妊娠では正常妊娠に比べLFD児の診断が難しく、正診率が落ちる¹²⁾とされている。その理由の一つとしては、各臓器の大きくなり方が一様でないことがあげられるであろう。大腿骨長の腹囲の比が糖代謝異常妊娠の胎児で有意に小さいと報告¹³⁾されており、糖代謝異常妊娠における胎児の肥満傾向は超音波学的にも確認されている。

先述した脳の発育に関連して、糖尿病合併妊娠から出生した巨大児の正常体重児の頭囲を超音波断層法で比較した成績があるが、巨大児で大きくならない¹⁴⁾とするものと大きくなる¹⁵⁾とするものがある。このように、糖代謝異常妊娠における胎児発育の比較研究においては、しばしば成績の一致が得られず、困難な研究の一面が窺われるのであるが、その理由としては、糖代謝異常妊婦の一部にしかLFD児が生まれず、その中には、糖代謝異常以外の原因によるLFD児も含まれていること、逆に糖代謝異常の認められない妊婦からもLFD児が生まれるが、その中には、妊娠糖尿病として認識されない、より軽症の糖代謝異常によるLFD児が含まれている可能性があること、糖尿病のコントロールの良否や糖尿病の重症度に左右されること、その他数多くの複雑な因子の影響が考えられる。

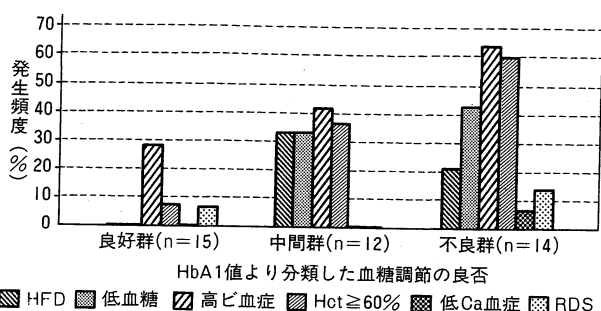


図1 妊娠中、末期の血糖調節と新生児合併症の頻度

V. 糖尿病の血糖コントロールの良否とLFD児の発生頻度

糖代謝異常妊娠におけるLFD児の発生機序として、高血糖—高インスリン血症説が正しいとするならば、血糖コントロールを良くすれば巨大児の発生頻度を抑えられるはずである。実際、妊娠中の平均血糖値⁷⁾や、過去数か月間の平均血糖値を反映するとされるグリコヘモグロビン値¹⁶⁾が児体重と相関するという報告は多い。

しかし、一方では、厳格に治療した糖尿病合併妊婦から、典型的なLFD児が出生した¹⁷⁾という報告や、血糖コントロールの良否とLFD児の発生率には明らかな関係が見いだせなかった¹⁸⁾とする報告も多い。このようなことから、LFD児の出生ということ自体は妊娠中の糖尿病の管理の良悪を判定する指標とはなりえず、また、血糖コントロールによって防止可能な合併症(奇形など)に比べ、それほど重要視するべき合併症ではない¹⁹⁾とする立場もある。

妊娠中期および末期のHbA₁値により、糖尿病合併妊娠の血糖コントロールの良否を良好群、中間群、不良群の3群に分けてLFD児の発生を調べた当科での成績を図1に示す。妊娠中、末期を通じてHbA₁が7.5%未満というきわめて厳格なコントロールをした良好群ではLFD児を認めなかったが、妊娠中、末期を通じて8.5%未満の中間群、いずれかの時期に8.5%以上の値をとった不良群では、LFD児を高頻度に認める傾向にあった。この成績から判断すると、厳格な血糖コントロールにより、LFD児の発生頻度を抑えられるように思われるが、そのためのコントロール基準

は従来考えられてきた程度（例えば日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会²⁰⁾は HbA_{1c} 値で 9% を目標にするよう提案している）よりもはるかに厳しいものであろうと思われる。

一方妊娠糖尿病に関しては、従来食事療法によって管理される場合が多かったが、最近食事療法のみでは LFD 児の発生頻度を抑えられないという報告がいくつかみられ²¹⁾、この場合予防的に少量のインスリンを投与すると、たとえば平均血糖値が低下しなくても LFD 児の頻度が低下したとされる。このことは、高血糖—高インスリン説のみでは説明することができず、たとえばアミノ酸や脂質などグルコース以外の栄養素の関与などが考えられている。また、肥満を伴わない妊娠糖尿病症例では、予防的なインスリン投与により巨大児の頻度が抑えられたが、肥満を伴う症例では抑えられなかった²²⁾とも報告されている。

おわりに

以上、糖代謝異常妊娠と LFD 児について基本的な事項を解説した。ペダーセンの高血糖—高インスリン説は、糖代謝異常妊娠における LFD 児発生の機序をクリアーカットに示したすばらしい説であるが、それだけではすべての現象を説明できないことはペダーセン自身もその教科書⁷⁾で述べている。糖代謝異常妊娠における LFD 児発生機序の完全な解明には、さらに今後の研究の進展が必要であろう。

文 献

- 1) 大森安恵：妊娠糖尿病—Gestational diabetes (GDM). *Diabetes Journal (糖尿病と代謝)* **14** : 49-55, 1986
- 2) 須川 佑, 高木繁夫, 杉山陽一, 他：栄養代謝問題委員会報告：糖代謝異常妊娠とくに妊娠糖尿病の診断に関する指針(案). *日産婦誌* **36** : 2055-2058, 1984
- 3) Steel JM, Thomson P, Johnstone F, et al : Glycosylated haemoglobin concentrations in mothers of large babies. *Br Med J* **282** : 1357-1358, 1981
- 4) 杉山陽一, 村田和平, 小塚良允, 他：小産科書, 第4版, 金芳堂, p 246, 1986
- 5) 古谷博, 高木繁夫, 他：産科婦人科栄養・代謝問題委員会報告：わが国における糖尿病合併妊娠の実態調査

- 報告. *日産婦誌* **33** : 731-740, 1981
- 6) Hare JW, White P : Gestational diabetes and the White classification. *Diabetes care* **3** : 394, 1980
- 7) Pedersen J : The pregnant diabetic and her newborn. 2nd edn, Munksgaard, Copenhagen, 1977
- 8) 大森安恵：わが国における糖尿病妊婦の現状. *周産期医学* **17** : 1637-1641, 1987
- 9) West DL, Brans YW : Maternal diabetes and neonatal macrosomia : Dynamic skinfold thickness measurements. *Am J Perinatol* **3** : 9-12, 1986
- 10) Naeye RL : Infants of diabetic mothers : A quantitative morphologic study. *Pediatrics* **35** : 980-988, 1965
- 11) Pedersen JF, Molsted-Pedersen L : Early growth delay in diabetic pregnancy. *Br Med J* **1** : 18-19, 1979
- 12) Benson CB, Doubilet PM, Saltzman DH : Sonographic determination of fetal weights in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* **156** : 441-444, 1987
- 13) Benson CB, Doubilet PM, Saltzman, DH et al : Femur length/abdominal circumference ratio : Poor predictor of macrosomic fetuses in diabetic mothers. *J Ultrasound Med* **5** : 141-144, 1986
- 14) Ogata ES, Sabbagha R, Metzger BE, et al : Serial ultrasonography to assess evolving fetal macrosomia. *JAMA* **243** : 2405-2408, 1980
- 15) Lemons JA, Vargas P, Delany JJ : Infant of the diabetic mother : Review of 225 cases. *Obstet Gynecol* **57** : 187-192, 1981
- 16) Widness JA, Schwartz HC, Thompson D, et al : Haemoglobin A_{1c} (glycohaemoglobin) in diabetic pregnancy : An indicator of glucose control and fetal size. *Br J Obstet Gynaecol* **85** : 812-817, 1978
- 17) Knight G, Worth R, Ward JD : Macrosomia despite a well controlled pregnancy. *Lancet* **2** : 1431, 1983
- 18) Sosenko JM, Kitzmiller JL, Fluckiger R, et al : Umbilical cord glycosylated hemoglobin in infants of diabetic mothers : Relationships to neonatal hypoglycemia, macrosomia, and cord serum C-peptide. *Diabetes Care* **5** : 566-570, 1982
- 19) Braveman P, Showstack J, Browner, W, et al : Evaluating outcomes of pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care* **11** : 281-287, 1983
- 20) 須川 佑, 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** : 473-477, 1985
- 21) Kalkhoff RK : Review : Therapeutic results of insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* **34**, suppl. 2 : 97-100, 1985
- 22) Leikin EL, Jenkins JH, Graves WL : Prophylactic insulin in gestational diabetes. *Obstet Gynecol* **70** : 587-592, 1987