

当院の糖代謝異常合併妊娠における妊娠前管理の現状とその周産期予後に関する 検討：プレコンセプションケアの観点から

笹田ひかり・米谷 直人・加地 剛・祖川 英至

吉田あつ子・苛原 稔・岩佐 武

徳島大学病院 産婦人科

Current status of preconception management and perinatal prognosis in patients with saccharometabolism abnormalities

Hikari Sasada · Naoto Yonetani · Takashi Kaji · Eishi Sogawa

Atsuko Yoshida · Minoru Irahara · Takeshi Iwasa

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima University Hospital

当院の糖代謝異常合併妊娠における妊娠前管理の現状と周産期予後についてプレコンセプションケア（preconception care: PCC）の観点から検討した。2015年から5年間に当院で分娩した糖尿病（DM）合併妊娠および妊娠中の明らかな糖尿病症例を対象とした。妊娠判明時HbA1c<7.0%群、HbA1c≥7.0%群、妊娠前DM診断なし群の3群に分類し、妊娠前管理状況を調査した。HbA1c<7.0%群とHbA1c≥7.0%群との間で予後を比較し、「妊娠前診断の有無」と「妊娠判明時HbA1c7.0%未満」が予後に及ぼす影響を検討した。対象62例のうち妊娠前診断のあるDM合併妊娠は49例あり、うち13例（26.5%）が妊娠判明時HbA1c≥7.0%であった。90%以上が妊娠前から内科を受診していたが、HbA1c≥7.0%群のうち9例（69.2%）は妊娠許可なく妊娠しており、受診を自己中断した症例も認めた。妊娠前診断なし群の中には健診での高血糖指摘にもかかわらず放置していた症例がいた。HbA1c≥7.0%群はHbA1c<7.0%群と比較し、流産率（53.9%、2.8%、 $p<0.01$ ）、児が入院もしくは死亡となる割合（61.5%、11.1%、 $p<0.01$ ）が有意に高く、予後に影響を及ぼす因子として「妊娠前診断の有無」は有意ではなく（流産：aOR 0.25, 95%CI 0.02-2.93, 児の予後不良：aOR 0.27, 95%CI 0.04-1.87）、「妊娠判明時HbA1c7.0%未満」は有意であった（流産：aOR 0.04, 95%CI 0.002-0.63, 児の予後不良：aOR 0.06, 95%CI 0.01-0.42）。糖代謝異常合併妊娠には妊娠前管理に問題がある症例が含まれていた。適切なPCCとして妊娠前のDM診断のみでなく、HbA1cを低下させる管理が重要である。

In this study, we investigated the current preconception care (PCC) status in patients with saccharometabolism abnormalities and its effects on perinatal prognosis. We enrolled patients with complications of diabetes mellitus (DM) or overt DM in pregnancy, who were treated at our hospital for 5 years. Patients were categorized into the following groups: serum glycosylated hemoglobin (HbA1c) <7.0% at pregnancy confirmation, HbA1c≥7.0%, and non-preconception DM. Nine patients (69.2%) from the HbA1c≥7.0% group conceived without permit. Among 49 patients with DM, 13 (26.5%) belonged to the HbA1c≥7.0% group, which showed a significantly higher abortion or preterm birth rate (53.9% vs. 2.8%, $p<0.01$) and included a greater number of infants with poor prognosis (neonatal intensive care unit admission or death) (61.5% vs. 11.1%, $p=0.01$). Although pre-existing DM did not significantly affect perinatal prognosis (preterm birth: adjusted odds ratio [aOR] 0.25, 95% confidence interval [CI] 0.02-2.93, $p=0.21$, poor prognosis: aOR 0.27, 95% CI 0.04-1.87, $p=0.15$), optimal DM control (HbA1c<7.0%) was significantly associated with perinatal outcomes (preterm birth: aOR 0.04, 95% CI 0.002-0.63, $p<0.01$, poor prognosis: aOR 0.06, 95% CI 0.01-0.42, $p<0.01$). We concluded that PCC was challenging in some patients, and preconception diagnosis with optimal HbA1c control is important.

キーワード：糖尿病合併妊娠、妊娠中の明らかな糖尿病、妊娠糖尿病、プレコンセプションケア、HbA1c

Key words: pregnancy with diabetes mellitus, overt diabetes in pregnancy, gestational diabetes mellitus, preconception care, HbA1c

緒 言

プレコンセプションケア（preconception care: PCC）は「妊娠前の女性とカップルに対して医学的・行動的・社会的な保健介入を行うこと」と定義され¹⁾、その対象

は環境や遺伝、母体合併症、メンタルヘルスまで多領域にわたる。その周産期予後改善効果は多数報告されており、葉酸摂取による児の神経管閉鎖障害の低下や禁煙による新生児死亡率の低下などが挙げられる^{2) 3)}。

糖代謝異常合併妊娠は重要な周産期合併症であり、

PCCを受けた女性は受けなかった女性と比較して妊娠判明時のHbA1c値が有意に低く、先天奇形や周産期死亡リスクが低下すると報告されている^{4) 5)}。一方、糖代謝異常に関連してその妊娠前管理に問題があると思われる症例がしばしば経験されるが、本邦においてその頻度や現状を調査した報告は少ない。

そこで、PCCの観点から、当院における糖代謝異常合併妊娠を対象に、妊娠前の糖代謝異常の指摘の有無や内科的管理の現状について調査するとともに、それらの周産期予後との関連について以下の検討を行った。

方 法

単一の総合周産期センターにおける後方視的観察研究として行った。2015年8月から2020年7月までの5年間に、当院で周産期管理を行った糖尿病(diabetes mellitus: DM)合併妊娠および妊娠中の明らかな糖尿病(overt diabetes in pregnancy: Overt DM)症例を対象とした。妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus: GDM)、多胎妊娠、妊娠判明時のHbA1c値が不明な症例は検討から除外した。

妊娠前の診断・管理、母体背景因子、周産期予後因子に関する以下の項目について診療録より収集した。妊娠前診断・管理として妊娠前におけるDM診断の有無、診断後の内科的管理の受診状況や健康診断における糖代謝異常指摘の有無、妊娠判明時のHbA1c値を、母体背景因子として年齢、DM家族歴、DM合併症の有無、初経産、流産歴、身長、非妊時体重、非妊時BMI、不妊治療歴を、周産期予後因子として妊娠高血圧症候群(hypertensive disorders in pregnancy: HDP)の合併、妊娠中のインスリン使用の有無、分娩時HbA1c値、流産、帝王切開、分娩時出血量、巨大児、Heavy for date、臍動脈血pH 7.2未満、先天奇形、NICU入院、子宮内胎児死亡(intrauterine fetal death: IUFD)を含む児死亡の有無とした。

最初に妊娠前の診断・管理の現状を明らかにするため、対象を①妊娠前にDMと診断されていたDM合併妊娠のうち、妊娠判明時HbA1c値が7.0%未満の群(HbA1c<7.0%群)、②同様に妊娠判明時HbA1c値が7.0%以上の群(HbA1c $\geq$ 7.0%群)、③妊娠前にDMと診断されていない群(妊娠前診断なし群)の3群に分類し、各群において妊娠前の診断・内科的管理の状況を調査した。次に、対象症例における妊娠判明時のHbA1cによる周産期予後の差を明らかにするため、HbA1c<7.0%群とHbA1c $\geq$ 7.0%群において母体背景因子、周産期因子の各項目を2群間比較した。児の予後に関連する因子としては、流産、死産、NICUへの入院を包括した評価項目を「児の予後不良」として比較を行った。最後にPCCの観点から、妊娠前に「DMと診断されていたか

どうか」と「診断かつ妊娠判明時にHbA1c7.0%未満かどうか」がそれぞれ周産期予後に及ぼす影響の違いを明らかにするため、多重ロジスティック回帰分析(母体年齢、非妊時BMI、不妊治療の有無で補正)を用いて検討した。

2群間比較にはStudentの*t*検定もしくはFisherの正確確率検定を用い、有意水準を5%として判定した。統計解析にはJMP software (JMP version 11.0; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。本研究は当院倫理委員会の承認を得て実施した。

成 績

解析対象はDM合併妊娠が50例(1型DM合併妊娠20例および2型DM合併妊娠30例)、Overt DMが12例の計62例であった。DM合併妊娠50例のうち49例は妊娠前にDMと診断されており、妊娠判明時のHbA1cによる分類では36例(73.5%)がHbA1c<7.0%群、13例(26.5%)がHbA1c $\geq$ 7.0%群であった。DM合併妊娠のうち1例は妊娠中に初めて糖代謝異常を指摘されたが、明らかな糖尿病網膜症の存在によってDM合併妊娠と診断された。この1例と全てのOvert DM症例の計13例が妊娠前診断なし群に分類された。

各群における妊娠前の診断・内科的管理の状況を調査したところ、HbA1c<7.0%群の36例中35例(97.2%)は妊娠前からDM管理のために内科を定期的に受診していた。残りの1例は定期的な内科受診はしていなかったものの、直前の自然流産時に産婦人科でHbA1cが高値でないことが確認されていた。HbA1c $\geq$ 7.0%群の13例中12例(92.3%)も妊娠前から内科(もしくは小児科)を受診していたが、うち9例は内科医師から妊娠許可がないまま妊娠が成立していた。残りの1例は内科受診を自己中断していた。妊娠前診断なし群に分類されたOvert DMの12例中5例(41.7%)は、健康診断で高血糖を指摘された既往があったにもかかわらず放置していた。また、妊娠後にDM合併妊娠(糖尿病増殖網膜症および腎症3期)と診断された1例は、高血圧管理のために内科を定期的に受診していたにもかかわらずDMの指摘はされていなかった。

DM合併妊娠における妊娠判明時HbA1cによる母体背景項目の2群間比較の結果を表1に示す。母体年齢、DM家族歴の有無、初経産の割合や非妊時BMIに関して2群間で有意な差を認めなかった。糖尿病網膜症や腎症、神経障害などのDM合併症を有する割合はHbA1c<7.0%群が41.7%、HbA1c $\geq$ 7.0%群が92.3%とHbA1c $\geq$ 7.0%群の方が有意に高値であった($p<0.01$)。不妊治療により妊娠に至った割合は、HbA1c<7.0%群が52.8%であったのに対してHbA1c $\geq$ 7.0%群は7.7%であり、HbA1c<7.0%群の方が有意に高率であった

表1 DM合併妊娠における母体背景因子の比較

	DM合併妊娠		<i>p</i>
	HbA1c<7.0%群 (n=36)	HbA1c≥7.0%群 (n=13)	
母体年齢	34.4±5.0	31.8±5.0	0.13
DM家族歴	9 (27.3)	6(54.6)	0.14
DM合併症	15 (41.7)	12(92.3)	<0.01
初産	25 (69.4)	8(61.5)	0.73
流産歴	11 (30.6)	2(15.4)	0.47
身長 (cm)	159.3±4.7	158.4±5.8	0.64
非妊時体重 (kg)	61.0±12.5	69.8±14.9	0.08
非妊時BMI	24.1±5.3	27.5±4.8	0.053
不妊治療	19 (52.8)	1 (7.7)	0.01

mean±SD or n (%)

DM: diabetes mellitus, BMI: body mass index

表2 DM合併妊娠における周産期・新生児予後の比較

	DM合併妊娠		<i>p</i>
	HbA1c<7.0%群 (n=36)	HbA1c≥7.0%群 (n=13)	
HDP	3 (8.3)	3(25.0)	0.16
インスリン使用	34 (94.4)	12(92.3)	0.79
分娩時HbA1c (%)	5.7±0.5	6.6±1.6	0.13
流早産	1 (2.8)	7(53.9)	<0.01
帝王切開術	8 (22.2)	6(60.0)	0.046
分娩時出血量 (ml)	723.1±1115	749.6±546	0.92
巨大児	2 (5.7)	0 (0)	0.31
Heavy for date	2 (5.7)	1(10.0)	0.54
臍帯動脈血pH7.2未満	4 (11.4)	3 (30.0)	0.17
先天奇形	3 (8.3)	2 (7.7)	0.93
NICU入院	3 (8.6)	5 (50.0)	0.01
児死亡もしくは入院	4 (11.1)	8 (61.5)	<0.01

mean±SD or n (%)

HDP: hypertensive disorders of pregnancy, NICU: neonatal intensive care unit

(p=0.01)。

周産期予後項目の2群間比較の結果を表2に示す。分娩時の平均HbA1c値には2群間で有意差を認めなかった。流早産率はHbA1c≥7.0%群が53.9%、HbA1c<7.0%群が2.8%とHbA1c≥7.0%群の方が有意に高率であり(p<0.01)、NICU入院もしくは児の死亡(流産含む)で定義した児の予後不良の割合はHbA1c≥7.0%群が61.5%、HbA1c<7.0%群が11.1%とHbA1c≥7.0%群が有意に高率であった(p<0.01)。HbA1c≥7.0%群にはDM合併症を考慮して人工妊娠中絶を行った2型DM合併妊娠の症例が1例、胎児21トリソミーを合併して人工妊娠中絶を行った1型DM合併妊娠が1例含まれていた。また、児の先天奇形の詳細は、HbA1c<7.0%群に心室中隔欠損症、多嚢胞性異型性腎、多脾症候群の症例が1例

ずつ、HbA1c≥7.0%群に21トリソミー、純型肺動脈閉鎖の症例が1例ずつであった。

全62症例を対象に「妊娠前にDMと診断されているかどうか」と「DM診断かつ妊娠判明時HbA1c<7.0%かどうか」が、周産期予後(流早産もしくは児の予後不良)に与える影響を調べた多重ロジスティック回帰分析結果を表3に示す。「妊娠前にDMと診断されていること」は周産期予後に影響を与える有意な因子ではなく(流早産:調整オッズ比(adj. Odds Ratio: aOR) 0.25, 95%信頼区間(confidential interval: CI) 0.02-2.93, p=0.21, 児の予後不良: aOR 0.27, 95%CI 0.04-1.87, p=0.15), 「DM診断かつ妊娠判明時HbA1c<7.0%であること」は周産期予後に影響を与える有意な因子であった(流早産: aOR 0.04, 95%CI 0.002-0.63, p<0.01, 児の

表3 妊娠前のDM診断の有無と妊娠判明時HbA1cが周産期予後に与える影響

流早産への影響			
	Adjusted* OR	95%CI	p
妊娠前のDM診断あり	0.25	0.02 – 2.93	0.21
妊娠前の診断かつ妊娠判明時HbA1c<7.0%	0.04	0.002 – 0.63	<0.01
児死亡もしくはNICU入院への影響			
	Adjusted* OR	95%CI	p
妊娠前のDM診断あり	0.27	0.04 – 1.87	0.15
妊娠前の診断かつ妊娠判明時HbA1c<7.0%	0.06	0.01 – 0.42	<0.01

*母体年齢、非妊時BMI、不妊治療の有無で補正

予後不良：aOR 0.06, 95%CI 0.01-0.42, $p<0.01$ ）。

考 案

本研究により以下の2つが明らかになった。糖代謝異常合併妊娠には妊娠前管理に問題があることが伺える症例が多く含まれていること、糖代謝異常合併妊娠における適切な妊娠前管理として、妊娠前におけるDMの診断のみでは十分でなく、診断後にHbA1cを低下させるように血糖コントロールしておくことが重要であること、の2つである。

本研究において、DM合併妊娠の90%以上は妊娠前からDM管理のために内科を定期的に受診していたが、HbA1c $\geq$ 7.0%群には妊娠許可を得ずに妊娠が成立した症例や内科受診を自己中断していた症例が含まれていた。また、Overt DMには健康診断で高血糖を指摘された既往があつたにもかかわらず放置していた症例が含まれていた。さらに、産婦人科での不妊治療により妊娠が成立したにもかかわらずHbA1c $\geq$ 7.0%群に分類された症例や、別疾患で内科管理されているにも関わらずDMに気づかれていなかった症例も認められた。これらの症例のように妊娠前管理が不十分となる要因の一つとして、本邦においては一般人、医療者ともにPCCの重要性の認知度が低いことが挙げられる。世界的には2006年にアメリカ疾病対策予防センターからPCC導入が提言され⁶⁾、2015年にWHOや国際産婦人科連合もPCCに関する声明を発表したことからPCCの取り組みが始められた^{1) 7)}。本邦においては国立成育医療研究センターにプレコンセプションケアセンターが開設されPCCの普及を行っているが、その認知度は結婚・妊娠を経験していない就労女性で16.1%、医師や看護師でも10%にとどまると報告されている⁸⁾。産婦人科以外のかかりつけ医を含め、教育機関や行政等とも連携して普及を行っていく必要がある。

本研究において、HbA1c $\geq$ 7.0%群はHbA1c<7.0%群と比較して流早産率が有意に高く、児の予後不良の割合が多かった。Joslin Diabetes Centerの集計では、HbA1c値が上昇するに従って流産率が上昇すると報告されてお

り⁹⁾、インスリンを必要とするDM合併妊娠では人工早産だけでなく自然早産も多いと報告されている¹⁰⁾。本研究の結果はこれらの報告に概ね一致する結果となった。

糖代謝異常に関連した適切なPCCとして、妊娠前におけるDMの診断のみでは十分ではなく、DMと診断した後の適切な管理が重要である。本研究において多重ロジスティック解析の結果、単独で流早産率や児の予後不良リスクを低下させる因子として、妊娠前のDMの診断は有意な因子ではなく、DMの診断かつ妊娠判明時HbA1c<7.0%であることが有意な因子として抽出された。この理由として、妊娠前にDMと診断されていたにもかかわらず、治療の中断や管理不足により血糖コントロール不良のまま妊娠に至る症例が一定数存在することが挙げられる。平成24年の国民健康栄養調査によると、DMを指摘された者のうち38.0%は治療を受けておらず、13.5%は受診を中断していた¹¹⁾。本研究において妊娠前にDMと診断されていたにもかかわらずHbA1c $\geq$ 7.0%群に分類された割合は26.5%であり、前述の通りPCCの認知率が低く、その重要性が理解されていないことが要因の一つであると思われる。

本研究において、Overt DM症例の中に健康診断で高血糖を指摘された既往があつたにもかかわらず放置していた症例が4割以上含まれていた。Overt DMには定義上、妊娠前には見逃されていたDMと、妊娠前には存在しなかった糖代謝異常が妊娠によって悪化したものの両者が含まれると解釈される。両者を明確に区別することは困難であるが、健康診断で高血糖を指摘されていた既往は妊娠前にDMの存在が見逃されていた可能性を疑わせるものであり、これらの症例も適切なPCCにより予後が改善する可能性があると考えられた。

本研究にはいくつかの限界が存在する。まず、本研究においては妊娠前血糖コントロールの適正と非適正を区別するHbA1c値のカットオフとして、日本糖尿病学会による糖尿病患者の妊娠許容条件であるHbA1c 7.0%を用いた¹²⁾。妊娠判明時のHbA1c値が6.9%を超えると先天奇形や周産期死亡などの有害事象が増加すると報告されている¹³⁾ ことも参照とした。ただし、妊娠判明時

のHbA1cが6.4%を超えると先天奇形の頻度が上昇するという報告もあり¹⁴⁾, HbA1c値の妊娠前管理目標は議論のあるところである。次に, 本研究では1型DMと2型DMをあわせてDM合併妊娠としてその妊娠前管理や予後を調査した。1型DMと2型DMでは病態が異なり, その適切な管理方法も異なるが, 両者とも妊娠判明時のHbA1cにより予後に影響がでると報告されていること^{4) 5) 9) 10) 13)}や, 別々に検討するには症例数に限りがあることから本研究においては両者をあわせての検討とした。各々の適切なPCCのあり方についてさらなる研究が必要である。

糖代謝異常合併妊娠には妊娠前管理に問題があることが伺える症例が多く含まれていた。糖代謝異常症例に関する適切なPCCとして, 妊娠前のDMの診断のみではなく, HbA1cを低下させる適切な管理が重要である。

利益相反について

今回の論文に関連して, 開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) World Health Organization. Preconception care: Maximizing the gains for maternal and child health. World Health Organization. 2013, Available at: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/preconception_care_policy_brief.pdf. [2022/1/9]
- 2) Shannon GD, Albergh C, Nacul L, Pashayan N. Preconception health care and congenital disorders: mathematical modelling of the impact of a preconception care program on congenital disorders. *BJOG* 2013; 120: 555-566.
- 3) Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: closing the gap in the continuum of care to accelerate improvements in maternal, newborn and child health. *Reproductive Health* 2014; 11 Suppl 3: S1.
- 4) Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, Soo SC, Kelly S, Lim B, Randall J, Thompson S, Temple RC. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care* 2010; 33: 2514-2520.
- 5) Wahabi HA, Fayed A, Esmaeil S, Elmorshedy H, Titi MA, Amer YS, Alzeidan RA, Alodhayani AA, Saeed E, Bahkali KH, Kahili-Heede MK, Jamal A, Sabr Y. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improving maternal and perinatal outcomes. *PLoS One* 2020; 15: e0237571.
- 6) Johnson K, Posner SF, Biermann J, Cordero JF, Atrash HK, Parker CS, Boulet S, Curtis MG, CDC/ATSDR Preconception Care Work Group; Select Panel on Preconception Care. Recommendations to improve preconception health and health care—United States. A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-23.
- 7) Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, Ma RC, McAuliffe FM, Maleta K, Purandare CN, Yajnik CS, Rushwan H, Morris JL. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First”. *Int J Gynecol Obstet* 2015; 131: 213-253.
- 8) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター. プレコンセプションケア日米合同カンファレンス まとめ. 国立研究開発法人国立成育医療研究センター. 2020, https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/preconception/pcc_20201212_6.pdf. [2021/7/23]
- 9) Greene MF. Spontaneous abortion and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17: 127-136.
- 10) 朝倉啓文, 佐藤和雄. 早産 最近の知見と取り扱い. 東京: メジカルビュー社, 2007; 218-223.
- 11) 厚生労働省. 平成24年国民健康栄養調査報告. 2012, <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h24-houkoku-06.pdf>. [2021/8/30]
- 12) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第7版 日本糖尿病学会専門医取得のための研修必携ガイド. 東京: 診断と治療社, 2017.
- 13) Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG, Moeller M, Damm P. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1046-1048.
- 14) 藤田富雄, 豊田長康. 「妊娠と糖尿病」診療スタンダード. 京都: 金芳堂, 2002; 253-259.

【連絡先】

米谷 直人

徳島県立中央病院産婦人科

〒770-8539 徳島県徳島市蔵本町1丁目10-3

電話：088-631-7151 FAX：088-631-8354

E-mail：n.yone@tph.gr.jp