

羊水量増加症例における妊娠糖尿病発生率に関する検討

瀬村 肇子・多田 克彦・沖本 直輝・吉田 瑞穂・塚原 紗耶・立石 洋子・熊澤 一真

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 産婦人科

Impact of amniotic fluid increase on the diagnosis of gestational diabetes mellitus

Hatsuko Semura · Katsuhiko Tada · Naoki Okimoto · Mizuho Yoshida
Saya Tsukahara · Yoko Tateishi · Kazumasa Kumazawa

Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization, Okayama Medical Center

【目的】羊水過多症に対する当院の成績を用いて、羊水量の増加と妊娠糖尿病（GDM）発生率の関係を検討すること。
【方法】2011年1月から2017年9月までに当院で分娩した糖尿病合併妊娠でない単胎妊娠症例3669例を対象とし、当院のデータベースから羊水過多あるいは羊水過多疑いの病名のついた症例を抽出し、このうち妊娠中に一度でも羊水インデックス（AFI） ≥ 25 cmまたは羊水ポケット（AFP） ≥ 8 cmのいずれかを満たした症例を羊水過多、 $20 \text{ cm} \leq \text{AFI} < 25 \text{ cm}$ または $7 \text{ cm} \leq \text{AFP} < 8 \text{ cm}$ のいずれかを満たす症例を軽度羊水増加と定義した。さらに、 $\text{AFI} < 20 \text{ cm}$ を羊水量正常と定義した。本研究では全例の羊水量を測定していないため、AFI 20 cmは合併症のない単胎妊娠のAFI値の95パーセンタイルに相当すると仮定し、軽度羊水増加群と羊水量正常群の症例数を推定し、各群における推定GDM発生率を比較した。【結果】研究期間中にGDMと診断された症例は240例で、発生率は6.5%だった。羊水過多あるいは羊水過多疑い症例は72例抽出され羊水過多群は51例で、残り21例は全て軽度羊水増加群だった。羊水過多群のGDM合併率は13.7%であり、軽度羊水増加群（推定症例数132例）と正常群（推定症例数3486例）における推定GDM合併率はそれぞれ23.8%、5.8%だった。軽度羊水増加群（ $P < 0.0001$ ）と羊水過多群（ $P < 0.05$ ）のGDM発生率は羊水量正常群より有意に高い可能性が示唆された。また羊水過多群のうち、血糖スクリーニングは陰性だが羊水過多を理由に糖負荷試験をした12例中4例（33.3%）がGDMと診断された。【結論】羊水量の増加とGDMの発生には正の関係性が存在する可能性が示唆され、羊水量の測定がGDMのスクリーニング項目として有用か否かは今後の検討課題である。

Objective: To examine the relationship between gestational diabetes mellitus (GDM) and amniotic fluid volume increase. Methods: This retrospective observational study included 3669 singleton pregnancies delivered at Okayama Medical Center between January 2011 and September 2017. The mothers with amniotic fluid index (AFI) ≥ 25 cm or amniotic fluid pocket (AFP) ≥ 8 cm were defined as polyhydramnios (group P). The mothers with $20 \leq \text{AFI} < 25 \text{ cm}$ or $7 \leq \text{AFP} < 8 \text{ cm}$ were defined as amniotic fluid increase (group I), and those with $\text{AFI} < 20 \text{ cm}$ were defined as normal amniotic fluid (group N). The numbers of group I and group N were estimated since the amniotic fluid volume was not measured in all cases. The prevalence of GDM was compared among the three groups. Results: The prevalence of GDM in group P ($n = 51$) was 13.7%. The estimated GDM prevalence of group I (estimated number = 132) and that of group N (estimated number = 3486) were 23.8% and 5.8%, respectively. The prevalence of GDM in groups I and P was significantly higher ($P < 0.0001$, $P < 0.05$) than that in group N. Conclusion: Amniotic fluid volume measurement using ultrasonography may help in the diagnosis of GDM.

キーワード：羊水過多症、羊水量、妊娠糖尿病、スクリーニング、胎児先天奇形

Key words：polyhydramnios, amniotic fluid, gestational diabetes, screening, fetal malformation

緒 言

妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus; GDM）を合併した妊婦の将来の2型糖尿病の発症率は耐糖能の正常な妊婦の約7倍との報告があり¹⁾、妊娠中にGDMを診断する最大の目的は、GDM既往女性を出産直後から適切に管理することによる将来の糖尿病の発症予防あるいは発症遅延である。さらに近年では出産後から糖尿病発症までの期間が以前よりも短縮してきたとも報告され

ており²⁾、妊娠中のGDMのスクリーニングと出産後の早期管理の重要性がますます強調されるようになった。GDMの診断に関しては、日本では妊娠初期と中期における随時血糖測定によるスクリーニング方法がすでに確立され³⁾、この方法でのGDM発生率は7～8%と報告されている⁴⁾。一方で、全妊婦にOGTTを実施した場合のGDM発生率は12%に増えることが知られており⁴⁾、現在のスクリーニングシステムには限界がある。この問題点を補うために、糖尿病の家族歴、母体肥満、heavy for

date児などをGDMの危険因子として設定し、積極的に75 g経口糖負荷試験(OGTT)をする報告を認める⁵⁻⁷⁾。

危険因子の観点からは、耐糖能異常を合併する妊婦において羊水過多症を併発することはよく知られた事実であり、羊水過多症の原因の約20%をGDMが占めるとの報告もある⁸⁾。我々はこの点に着目し、2015年8月以降は、羊水過多症と診断された妊婦に対しては血糖スクリーニング結果とは関係なく積極的にOGTTを実施することになっている。本研究の目的は、GDMのスクリーニングにおける羊水量評価の有用性の基礎的情報を得るために、羊水過多症に対する当院の成績を用いて、羊水量の増加とGDM発生率の関係を検討することである。

方 法

1. 対象患者

本研究は、2011年1月1日～2017年9月30日に当院で分娩となった3983例のうち、単胎症例3714例から糖尿病合併妊娠45例を除いた3669例を対象とした後ろ向き観察研究である。

2. 羊水過多の定義とその原因疾患の定義

羊水量の測定は、超音波検査で羊水インデックス(AFI)⁹⁾または羊水ポケット(AFP)¹⁰⁾を用いて、過去の報告^{9), 10)}に従って担当医が行った。測定頻度は、外来患者では妊娠22～36週までは少なくとも2週間に1回、妊娠36週以降は1週間に1回で、入院患者では少なくとも1週間に1回としている。

羊水過多は、妊娠中に一度でもAFIが25 cm以上またはAFPが8 cm以上のいずれかを満たした症例と定義し、その抽出は以下の方法で行った。まず、当院のデータベース上の3669例の中から羊水過多あるいは羊水過多疑いの病名のついた症例を抽出し、ついで診療録上で羊水量に関する記載をチェックし羊水過多症例を同定した。羊水過多の定義を満たさなかった症例の羊水量は、全例 $20 \text{ cm} \leq \text{AFI} < 25 \text{ cm}$ あるいは $7 \text{ cm} \leq \text{AFP} < 8 \text{ cm}$ のいずれかを満たしており、これらの症例を軽度羊水増加群と定義した。さらに、本研究では $\text{AFI} < 20 \text{ cm}$ を羊水量正常群と定義した。

羊水量の増加と胎児の先天奇形とは密接な関係にある。本研究での先天奇形とは、多尿性腎疾患、消化管閉鎖、多発奇形、胎児水腫、骨系統疾患、口蓋裂など、羊水産生異常または嚥下困難をきたし直接羊水増加の原因となるものとした。染色体異常例では羊水量増加の原因疾患を持つ場合に先天奇形に含めて採用した。

3. AFI値によって分類した各群におけるGDM発生率の比較

本研究では上述の通りAFI値によって、羊水過多群、軽度羊水増加群、羊水量正常群を定義したが、全例にお

いて羊水量が測定できていないため、羊水過多群以外の実際の症例数は不明である。軽度羊水増加群($20 \text{ cm} \leq \text{AFI} < 25 \text{ cm}$)と羊水量正常群($\text{AFI} < 20 \text{ cm}$)の症例数を推定するため、過去の報告¹¹⁾を参考として、AFI 20 cm は合併症のない単胎妊娠のAFI値の95パーセンタイルに相当すると仮定した。

4. GDMのスクリーニング方法と診断基準

GDMスクリーニング基準は、妊娠初期(妊娠10週から12週)ならびに妊娠中期(妊娠26週から30週)ともに随時血糖 100 mg/dl 以上とし、該当症例にはOGTTを施行した。また2015年8月以降の症例に関しては、血糖スクリーニングが陰性であっても羊水過多を認める場合は原因検索としてOGTTを行った。糖尿病の家族歴、母体肥満、heavy for date (HFD)に関しては当院では積極的にOGTTを行っていない。随時血糖 200 mg/dl 以上または空腹時血糖 126 mg/dl の症例は妊娠中の明らかな糖尿病として除外した。妊娠糖尿病診断基準(2010年改訂)¹²⁾に基づき、空腹時血糖 92 mg/dl 以上、1時間値 180 mg/dl 以上、2時間値 153 mg/dl 以上のいずれか1つ以上満たす場合にGDMと診断した。GDM妊婦は当院糖尿病内科に紹介し、血糖管理を行った。分娩後は12週間以内にOGTTを行い、正常型、耐糖能異常型、糖尿病型に分類し、糖尿病内科にて血糖管理を継続している。

5. 新生児管理

産褥病棟で管理した後期早産児(妊娠35週3日から妊娠37週未満で出生した児)、低出生体重児(出生体重 2000 g 以上 2500 g 未満)、巨大児(出生体重 4000 g 以上)、light for dates (LFD: 体重10パーセンタイル未満)、HFD、GDM合併妊婦から出生した児については、生後1時間と2時間に血糖値測定を行い、血糖値が 50 mg/dl 以下の場合に介入を行った。NICUに入院した児は入院直後よりブドウ糖補液を開始しており、血糖値 60 mg/dl 未満で介入を開始した。

6. 統計解析

統計解析にはMann-Whitney U検定およびFisherの直接確率検定を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。統計ソフトはEZRを用いた。

本研究は当院の臨床研究審査委員会で承認を得たうえで施行した(IRB承認番号: H29-臨研-096)。

成 績

対象期間の単胎分娩3669例におけるGDM診断数は240例で、GDM発生率は6.5%であった。またこの対象症例のうち、羊水過多あるいは羊水過多疑いの病名のついた症例は72例で、そのうち羊水過多群は51例、軽度羊水増加群は21例であった。それぞれの群の転帰は図1に示すが、羊水過多群は、積極的にOGTTを実施することにした2015年8月以降と、それ以前に分けて記載した。両群

の臨床的背景は表1に示す。

羊水過多群のうち2015年以前群は25例あり、血糖スクリーニング陽性例はなかった。この時期には血糖スクリーニング陰性例にはOGTTを実施していないので、以前群でのGDMの発生はなかった。2015年以降群は26例あり、血糖スクリーニングが陽性だったものは4例（初期2例、中期2例）で、全例にOGTTが実施され、このうち3例（初期2例、中期1例）がGDMと診断された。また、血糖スクリーニングが陰性だった22例中12例ではOGTTが実施され、このうち4例がGDMと診断され、以降群におけるGDM合併率は26.9%と高率だった。また、GDMと診断された7例のうち、血糖スクリーニング陽性例3例には先天奇形を認めず、陰性例4例中3例に先天奇形を認めた。

軽度羊水増加群では血糖スクリーニング陰性例には

OGTTは実施されてなかった。この群では、21例のうち6例（初期3例、中期3例）で血糖スクリーニングが陽性であり、うち5例（初期3例、中期2例）がGDMと診断され、この群におけるGDM発生率は23.8%と高率だった。軽度羊水増加群では、GDMと先天奇形の合併例はなかった。方法3.に記載したようにAFI 20 cmは95パーセントイルに相当すると仮定すると—これはAFI 20 cmより下（すなわち羊水量正常群）に95%の症例が存在すると同義—、羊水量正常群の症例数は3486例、軽度羊水増加群の症例数は132例と推定される。ここで、軽度羊水増加群のGDM発生率が23.8%で一定であると仮定すると、羊水量正常群のGDM症例数は202例、GDM発生率は5.8%と推定され、羊水量正常群におけるGDM発生率は他の2群より有意に低い可能性が推察できた（図2）。なお、AFI 20 cmが90パーセントイルに

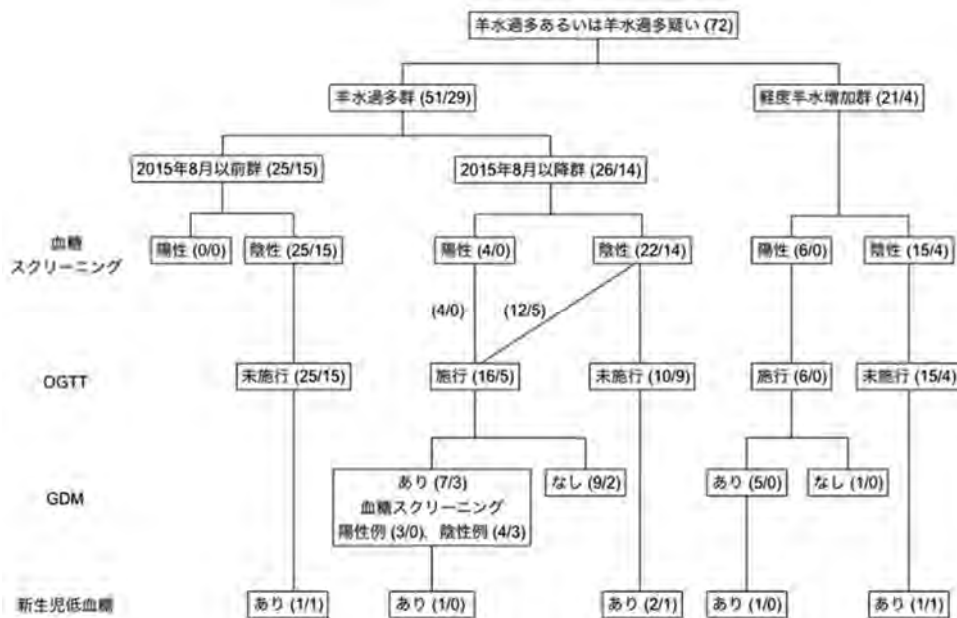


図1 羊水過多あるいは羊水過多疑い症例の転帰
括弧は（症例数/先天奇形症例数）を表す。OGTT, 75 g糖負荷試験；GDM, 妊娠糖尿病

表1 羊水過多群と軽度羊水増加群の臨床背景

	羊水過多群 (n=51)	軽度羊水増加群 (n=21)	P 値
年齢	32 (20-46)	32 (23-43)	NS
非妊時BMI (kg/m ²)	20.9 (16.4-32.9), n=48	20.8 (17.3-28.2)	NS
分娩週数 (週)	38 (31-41)	39 (24-42)	NS
初産婦 (%)	25 (49.0)	9 (42.9)	NS
早産児 (%)	17 (33.3)	4 (19.0)	NS
LFD児 (%)	7 (13.7)	5 (23.8)	NS
HFD児 (%)	11 (21.6)	3 (14.3)	NS
先天奇形 (%)	29 (56.9)	4 (19.0)	< 0.05
新生児仮死 (%)	20 (39.2)	6 (28.6)	NS
死産 (%)	2 (3.9)	1 (4.8)	NS
新生児低血糖 (%)	4 (7.8)	2 (9.5)	NS

数字は中央値（範囲）または症例数（%）で示した。新生児仮死は1分後Apgarスコア<7とした。統計解析にはMann-Whitney U検定およびFisherの直接確率検定を用い、P<0.05を有意とした。BMI, body mass index; LFD, light for date; HFD, heavy for date; NS, not significant

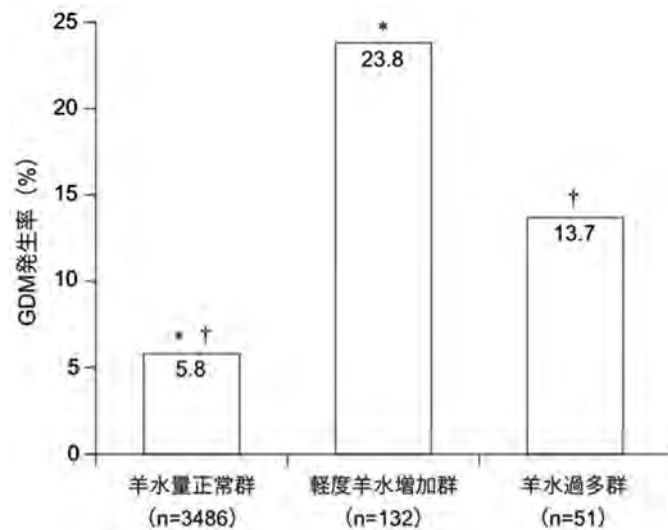


図2 各群におけるGDM発生率の比較

羊水量正常群と軽度羊水増加群の症例数とGDM発生率は推定値を示す。統計解析にはFisherの直接確率検定を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。
 *, $P < 0.0001$; †, $P < 0.05$; GDM, 妊娠糖尿病

相当すると仮定した場合の羊水量正常群のGDM発生率は4.8%とより小さくなった。

新生児の観点からは、血糖スクリーニング陰性でOGTT未施行の50例の中から4例の低血糖症例が発生した。羊水過多群から発生した3例中2例と、軽度羊水増加群から発生した1例は先天奇形と重症新生児仮死を合併しており、新生児低血糖の原因として母体の耐糖能異常は考えにくかった。羊水過多群で2015年以降群から発生した残りの1例は先天奇形のないHFD児であったが、出産後に母体にOGTTは実施されていない。

考 案

国内での現行のスクリーニング方法における、全妊娠でのGDM合併率は7~8%⁴⁾であり、羊水過多症でのGDM合併率は18.8%との報告がある⁸⁾。本研究におけるGDM合併率は6.5%、羊水過多症でのGDM合併率は13.7%と過去の報告と近似しており、本研究の対象妊婦は日本の現状を反映したものと言える。

本研究で最も着目すべき結果は、羊水過多群の中でOGTTが実施された、血糖スクリーニングが陰性例の12例中4例(33.3%)にGDMが発生したことであり、羊水過多でのGDM合併率は考えられていたより高率なのかもしれない。また、この4例中3例では胎児エコーで先天奇形が診断されていた。羊水過多症例で胎児の先天奇形が認められると、羊水量増加の原因を胎児のみに求め母体の耐糖能異常の存在を忘れがちであるが、こういった症例の中にはGDM合併例が少なからず存在する⁵⁾ことが報告されている。将来の母親の糖尿病発症予防のため、羊水過多症例では血糖スクリーニング結果に関係なく、積極的にOGTTを行う意義があることが示唆され

た。

本研究では羊水過多と診断されない羊水量の軽度増加群でのGDM発生率は23.8%と高率だった。母体の耐糖能異常と羊水増加の発生機序については一致した見解が得られていないが、耐糖能異常を合併する妊婦では、胎児の血糖値が上昇することで浸透圧利尿となり胎児尿生産が増加すること⁸⁾や、羊水中の糖濃度と羊水量に正の相関があること¹³⁾が報告されている。そこで羊水量とGDM発生率との関係を検討するため、軽度羊水増加群のGDM発生率を23.8%と仮定して、羊水量正常群のGDM発生率を推定すると5.8%であり、他の2群と比較して有意に低い結果だった(図2)。この結果と過去の報告^{8), 13)}とを併せて考えると、GDMの発生率と羊水量の間には正の関係性が推定できる。また、2015年以降群における羊水過多症例での高いGDM発生率を考えると、血糖スクリーニング陰性の軽度羊水増加群に対して積極的にOGTTを実施すれば、さらにGDMが検出される可能性も予想される。

児の側からみたGDMの危険因子としてはHFD児が挙げられるが、当院では積極的にOGTTを実施してこなかった。本研究でも、羊水過多群の血糖スクリーニング陰性例から新生児低血糖が1例発生した。この児はHFDであり母体に何らかの耐糖能異常を合併していた可能性があるが確認ができていない。今後、改善すべき問題と考えている。

本研究の最大の弱みは、羊水量の測定が全例に行われていないことであり、そのため羊水量正常群と軽度羊水増加群におけるGDM発生率を推定して比較したことである。また、推定材料として合併症のない外国人妊婦のデータ¹¹⁾を用いたことも正確性には欠ける。しかし、

本研究の目的はより正確なGDM発生率を推定することではなく、羊水量増加とGDM発生率の間に関係性が存在するか否かを検討することであり、その観点からは将来に向けての有用な情報が得られたと我々は考えている。

2006年に発表された我が国の多施設共同研究（JAGS trial）では、妊娠中期の随時血糖スクリーニングの特異度は85.4%と高い水準を示したが、感度は39.5%に留まっております¹⁴⁾、血糖スクリーニングの診断精度には限界があることが示唆されている。一方で国際的には、妊娠中期までに耐糖能異常を指摘されなかった妊婦全員にOGTTを実施することが推奨されている¹⁵⁾が、費用面や妊婦の負担などからわが国での実施には困難が予想される。本研究結果から、羊水量の増加とGDM発生率との間には正の関係性が存在する可能性が示された。超音波検査を用いた羊水量の測定は日本の妊婦健診の現状を考えれば医療者に大きな負担をかけるものではないので、GDMのスクリーニング項目として羊水量の測定の有用性が示されれば、無侵襲でより効率的なGDMのスクリーニング体制の構築に向けての前進と言える。羊水量の増加の程度とGDMの発生率との関係は、今後さらに詳細に検討されるべき課題と我々は考える。

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。

謝 辞

論文の作成にあたりアドバイスを頂いた岡山医療センター新生児科、中村信医長、影山操診療部長に深謝する。

文 献

- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 1773-1779.
- Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P, Loch H, Pedersen O, Damm P. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* 2004; 27: 1194-1199.
- 難波光義. 妊娠糖尿病のスクリーニング. 杉山隆編. 「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス. 京都: 金芳堂, 2013: 149-153.
- 増本由美, 増山寿, 杉山隆, 豊田長康, 平松祐司. 新しい妊娠糖尿病診断基準採用による妊娠糖尿病の頻度と周産期予後への影響. *糖尿病と妊娠* 2010; 10: 88-91.
- Naheed F, Kammeruddin K, Hashmi HA, Narijo S. Frequency of impaired oral glucose tolerance test in high risk pregnancies for gestational diabetes mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; 18: 82-85.
- 飯田智子, 杉村基, 藤井肇, 川合健太, 仲谷美沙子, 徳永直樹. 当院における随時血糖陽性妊婦の周産期臨床像に関する後方視的検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2016; 52: 1031-1036.
- 杉原弥香, 羽間夕紀子, 佐野力哉, 石田剛, 宋美玄, 村田卓也, 福家信二, 富松拓治, 中井祐一郎, 中村隆文, 下屋浩一郎. 当科における妊娠糖尿病新基準による管理. *現代産婦人科* 2013; 62: 59-63.
- Idris N, Wong SF, Thomae M, Gardener G, McIntyre DH. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 338-343.
- Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med* 1987; 32: 601-604.
- Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 787-795.
- Araujo JE, Martins WP, Pares DB, Pires CR, Filho SM. Reference range for amniotic fluid index measurements in Brazilian population. *J Perinat Med* 2014; 42: 535-539.
- 中林正雄, 平松祐司, 杉山隆, 安田一郎, 大森安恵, 穴澤園子, 清水一紀. 妊娠糖尿病診断基準検討委員会. 妊娠糖尿病診断基準変更に関する委員会報告. *糖尿病と妊娠* 2010; 10: 21.
- Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, Leveno KJ. Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 901-904.
- 杉山隆, 梅川孝, 長尾賢治, 神元有紀, 村林奈緒, 日下秀人, 佐川典正, 豊田長康. 母体のスクリーニング 妊娠糖尿病. *周産期医学* 2005; 35: 1187-1192.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt ML. International association of diabetes and pregnancy study

groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.

【連絡先】

瀬村 肇子
愛媛県立中央病院
〒790-0024 愛媛県松山市春日町 83
電話：089-947-1111 FAX：089-947-1122
E-mail：me20087@s.okayama-u.ac.jp