

## インスリン加療を要する糖代謝異常合併妊娠への 分娩誘発の周産期予後

高中 春香<sup>1)</sup>, 三浦 広志<sup>2)</sup>, 川嶋 祐香<sup>1)</sup>, 窪田 有紗<sup>2)</sup>,  
高須賀 緑<sup>2)</sup>, 高橋 玄德<sup>2)</sup>, 小野 有紀<sup>2)</sup>, 小野寺洋平<sup>2)</sup>,  
亀山沙恵子<sup>2)</sup>, 下田 勇輝<sup>3)</sup>, 寺田 幸弘<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>秋田大学医学部医学科

<sup>2)</sup>秋田大学大学院医学系研究科 産婦人科

<sup>3)</sup>平鹿総合病院 産婦人科

(received 8 June 2020, accepted 27 July 2020)

### Perinatal Prognosis of labor induction for Pregnant women with Glucose Metabolism Under Insulin Treatment

Haruka Takanaka<sup>1)</sup>, Hiroshi Miura<sup>2)</sup>, Yuka Kawashima<sup>1)</sup>, Arisa Kubota<sup>2)</sup>, Midori Takasuga<sup>2)</sup>,  
Harunori Takahashi<sup>2)</sup>, Yuki Ono<sup>2)</sup>, Yohei Onodera<sup>2)</sup>, Saeko Kameyama<sup>2)</sup>,  
Yuki Shimoda<sup>3)</sup> and Yukihiro Terada<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>*Akita University School of Medicine*

<sup>2)</sup>*Department of Reproductive and Developmental Medicine, Akita University School of Medicine*

<sup>3)</sup>*Department of Obstetrics and Gynecology, Hiraka General Hospital*

#### Abstract

Our hospital has been actively inducing delivery after 37 weeks of gestation in pregnant patients with glucose metabolism disorders under insulin treatment. Starting induction early (37-38 weeks of gestation) may lead to delivery via cesarean section, shoulder dystocia, and neonatal respiratory distress syndrome (RDS).

From 2011 to 2019, 35 pregnant women under insulin treatment were induced to deliver at 37 weeks of gestation in our hospital. Maternal background, labor outcomes, and neonatal outcomes were assessed.

Cesarean section rates for early induction at 37, 38, and 39 weeks of were 7% (1/15 cases), 38% (5/13 cases), and 14% (1/7 cases), respectively, but the difference was not significant ( $p = 0.13$ ). Shoulder dystocia was found in 3 cases. Five newborns were admitted to the NICU: 3 with RDS, 1 with neonatal hypoglycemia, and 1 with low birth weight. The cesarean section rate for early induction was high only for a gestation age of 38 weeks, but these two variables had no significant relationship. In addition, the incidence of both shoulder dystocia and RDS were higher than previously reported. This may be because all the subjects in this study required insulin treat-

---

Correspondence : Hiroshi Miura  
Department of Obstetrics and Gynecology, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan  
Tel : 81-18-884-6163  
Fax : 81-018-884-6447  
E-mail : miurah@doc.med.akita-u.ac.jp

ment.

**Key words :** Induction of labor, diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, pregnant women, full term

## 緒 言

糖代謝合併妊娠は、糖尿病 (diabetes mellitus, 以下 DM) 合併妊娠と妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, 以下 GDM) に大別される。DM 合併妊娠は母児への深刻な合併症を併発することが多いとされ、妊娠高血圧症候群をはじめ流早産、巨大児による帝王切開、また胎児死亡や周産期死亡のリスクを高める<sup>1,2)</sup>。GDM においても同様に高血圧や巨大児といった母児への悪影響が明らかとなっている<sup>3)</sup>。糖代謝合併妊娠において、母体の血糖コントロールはこれらの妊娠合併症の出現頻度と相関することが明らかのため<sup>4)</sup>、より慎重な管理が求められる。

本邦の産婦人科診療ガイドライン産科編<sup>5)</sup>では、糖代謝異常合併妊娠 (DM 合併妊娠/GDM) に対して、妊娠 37 週以降は、頸管熟化を考慮した分娩誘発 (以下、誘発) か、自然陣痛待機のどちらでも良いとされている。これは、インスリン治療下妊婦を、積極的管理群 (妊娠 38 週での誘発) と待機群 (児推定体重 4,200 g か妊娠 42 週まで待機) ヘランダムに割り付けて比較したところ、帝王切開率と肩甲難産症例に有意差がなかった報告<sup>6)</sup> が根拠となっている。一方、WHO のガイドラインでは同報告<sup>6)</sup> に基づき、弱い推奨ではあるが、糖代謝異常合併だけの適応では誘発を勧めないとしている<sup>7)</sup>。

当院では、上述の産婦人科診療ガイドライン<sup>5)</sup> に従い、インスリン投与下の糖代謝異常合併妊娠例に対し、妊娠 37 週以降に誘発を積極的に行ってきた。しかしながら、1) 早期正期産期 (妊娠 37-38 週) に誘発を開始すると帝王切開に至る割合が高い可能性、2) 経膈分娩時に肩甲難産症例が多い可能性、3) 新生児が呼吸窮迫症候群 (Respiratory Distress Syndrome, 以下 RDS) により Neonatal Intensive Care Unit (以下 NICU) 入院管理する例が多い可能性、などの理由から、当院の誘発の予後を後方視的に検討した。

## 方 法

本研究は、秋田大学医学研究審査委員会の承認を得

て実施された (# 2447)。2011 年 1 月より 2019 年 12 月までの 9 年間に、当院において分娩管理した単胎妊娠症例のうち、糖代謝異常合併妊娠のためインスリン治療を導入され、妊娠 37 週以降に誘発を受けた単胎症例を対象として後方視的に検討した。非頭位、子宮内胎児死亡、胎児奇形 (トリソミー含む)、母体疾患 (筋強直性ジストロフィーなど) 症例、既往帝王切開症例、子宮奇形、硬膜外麻酔使用下の分娩、誘発途中での希望による帝王切開例、誘発の不成功により一旦期間においての再誘発例は除外することとした。

機械的頸管開大にはダイラパン S<sup>®</sup> を用い、入れ替えを適宜行いながら数日間かけて開大した。おおよその目安として、10 本程度挿入して子宮口開大 3-4 cm を目指した。オキシトシン投与は添付文書に基づき、5 単位を 5% 糖液 500 ml に溶解し、2 ミリ単位/分から開始し、30 分毎に 2 ミリ単位/分で増量し、最大 20 ミリ単位/分までとした。糖代謝異常合併妊娠は感染のハイリスク群と考え、頸管開大の初日より分娩まで、予防的に抗生剤投与を行った。

解析項目として、母体背景 (年齢、分娩時 BMI、誘発開始時の妊娠週数、誘発開始前の Bishop Score (以下 BS)、分娩した日のオキシトシン開始前 BS、誘発開始時の空腹時血糖値、誘発開始時の HbA1c 値、誘発開始時のインスリン一日投与量) と分娩転帰 (分娩様式、帝王切開数、帝王切開の適応)、新生児転帰 (新生児出生体重、NICU 入院数、Apgar スコアの 1 分値と 5 分値) を調査した。また、帝王切開のリスクとなりうる項目 (誘発開始前の BS、分娩当日朝の BS、分娩時 BMI、初産の別、母体年齢、新生児出生体重、誘発開始時の妊娠週数) について、帝王切開との関連を調べた。

統計的解析には JMP<sup>®</sup> 12 を用いた。2 群間の平均の比較には *t* 検定を、2 群間の偏り (率) の比較にはフィッシャーの正確検定を用いた。3 群間の比較には Tukey-Kramer の HSD 検定 (パラメトリック) もしくは Wilcoxon 検定 (ノンパラメトリック) を用いた。帝王切開のリスク因子の評価には多重ロジスティック回帰分析を行った。統計的有意は  $p < 0.05$  とした。

## 結 果

対象期間中に当院で分娩した妊婦 3,421 例のうち、妊娠 37 週以降に誘発を行った単胎 765 例を集積した。糖代謝異常合併妊娠かつ前述の除外事項にあてはまらない、35 例が解析対象となった。子宮奇形、誘発する直前までの tocolysis 例、既往帝王切開例はいなかった。全例がインスリン加療されているものの、血糖および HbA1c のコントロール不良のために誘発時期を早めた症例は無かった。全例が妊娠初期に超音波検査などから分娩予定日が決定されていた。母体背景、分娩転帰、新生児転帰は表 1 に示した。

経産婦 11 人は全例、経産分娩していた。初産婦 24

人の帝王切開率は 29% (7 人) であり、その手術適応は、妊娠高血圧症候群の増悪が 1 例、分娩停止が 5 例、胎児機能不全が 2 例であった (重複あり)。誘発開大した妊娠週数別の帝王切開率は、37 週、38 週、39 週でそれぞれ、7% (1/15 例)、38% (5/13 例)、14% (1/7 例) であった。妊娠週数別の母体背景および新生児出生体重に偏りはみられなかった (表 2)。糖代謝異常合併妊娠の誘発例における帝王切開の独立したリスク因子は、初産婦であること、分娩時 BMI、であった (表 3)。肩甲難産症例の 9% (3 例) は全例が出生体重 3,500 g 以下で、妊娠週数別の偏りは無かった (妊娠 37 週に 2 例、38 週に 1 例)。NICU 入院した新生児 5 例の入院適応は、RDS が 3 例、新生児低血糖が 1 例、低出

表 1. 母体背景および周産期予後の比較

<i>n</i> = 35	
疾患	
妊娠糖尿病	13 (37%)
1 型糖尿病合併	10 (29%)
2 型糖尿病合併	12 (34%)
初産婦	24 (69%)
母体年齢 (歳)	33.1±4.8 (22-42)
母体 40 歳以上	2 (6%)
分娩時母体 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.5±4.7 (20.4-39.6)
分娩時 BMI 30 kg/m <sup>2</sup> 以上	14 (40%)
誘発開始時の妊娠週数	38 (37-39)
誘発開始前の BS	2 (0-7)
分娩当日朝の BS (オキシトシン開始前)	6 (2-10)
誘発開始時の HbA1c (%)	6.0 (4.9-7.2)
誘発開始時の空腹時血糖 (mg/dl)	86 (60-172)
誘発開始時のインスリン 1 日投与量 (単位)	38 (2-150)
分娩様式	
自然分娩	22 (63%)
吸引/鉗子分娩	6 (17%)
帝王切開	7 (20%)
肩甲難産	3 (9%)
新生児出生体重 (g)	3,080±488 (1,831-4,378)
出生体重 3,500 g 以上	3 (9%)
新生児 NICU 入院数	5 (14%)
Apgar スコア	
1 分値	8 (4-9)
5 分値	9 (5-9)

表記：総数 (%), 中央値 (範囲) または平均±標準偏差 (範囲)  
BS ; Bishop Score, BMI ; Body Mass Index

(18)

インスリン加療妊婦に対する分娩誘発の予後

表2. 妊娠週数別の母体背景と新生児出生体重

	37週	38週	39週	p値
総数	15	13	7	
帝王切開数	1 (7%)	5 (38%)	1 (14%)	0.103
初産婦	7 (47%)	10 (77%)	6 (86%)	0.110
母体40歳以上	1 (7%)	1 (8%)	0	0.481
分娩時BMI 30 kg/m <sup>2</sup> 以上	4 (27%)	7 (54%)	4 (57%)	0.235
誘発開始時の空腹時血糖 (mg/dl)	87 (60-172)	92.5 (65-151)	78.5 (74-118)	0.564
インスリン1日投与量 (単位)	28 (4-76)	40 (2-117)	30 (8-150)	0.688
新生児出生体重 (g)	2,948±411 (1,831-3,426)	3,159±557 (1,976-4,378)	3,219±504 (2,700-4,200)	0.437

表記：総数 (%), 中央値 (範囲) または平均±標準偏差 (範囲)  
BMI; Body Mass Index

表3. 帝王切開のリスク因子

	p値
誘発開始前のBS	0.828
分娩当日朝のBS (オキシトシン開始前)	0.805
分娩時BMI	0.046
初産婦	0.020
母体年齢	0.761
新生児出生体重	0.522
誘発開始時の妊娠週数	0.190

BS; Bishop Score, BMI; Body Mass Index

生体重児1例であった。

## 考 察

本研究における妊娠週数別の帝王切開率は、妊娠38週のみが38%と高値であったが、患者背景に偏りが無いため(表2)、おそらく例数が少ないための偏りに起因すると考えられる。また、初産経産別の帝王切開率は初産婦29%、経産婦0%であり、合併症の無い健常妊婦の誘発下の帝王切開率(初産婦24%、経産婦3%)<sup>8)</sup>とそれほど違いが無いため、帝王切開を避ける目的ならば、当院の誘発プロトコルおよび積極的管理は有用なかもしれない。妊娠糖尿病への適切な血糖管理が重篤な周産期合併率を低下させることは複数の研究によって示唆されているが、糖代謝異常合併妊婦に対し継続的なケアを行った場合、帝王切開分娩の実施率については介入群と対照群で同等であ

た(31 vs 32%, 補正相対リスク0.97, 95%中央値0.81-1.16)<sup>4,9)</sup>。また、積極的管理群(妊娠38週での誘発)と待機群(児推定体重4,200gか妊娠42週まで待機)をランダム化して比較したところ、帝王切開率には有意差は認められなかった(25% vs 31%)<sup>6)</sup>。積極的管理と待機管理に関するレビュー<sup>10)</sup>では、誘発といった積極的管理が帝王切開率の潜在的低下を示すにはエビデンスに乏しいと述べている。しかしながら、積極的管理を行っている本研究の帝王切開率は全体で20%であり、患者背景が異なるため単純には比較できないが、インスリン治療下妊婦の既報(25%)<sup>6)</sup>よりも低いかもしれない。

本研究の肩甲難産症例は9%であり、既報<sup>6)</sup>の0-3%に比較すると高い発症頻度であった。全例が出生体重3,500g以下であり、妊娠週数別の偏りは無く、原因は不明である。一般に糖代謝異常合併妊婦では、母体のインスリン抵抗性の増大と胎児の高インスリン血症により非糖代謝異常合併妊婦と比較して巨大児のリスクが高いとされ(3.2% vs 0.5%)<sup>11)</sup>、本邦の周産期データベースにおいては糖代謝異常合併妊婦での巨大児の頻度は7.1%(対照:0.9%)と報告されている<sup>12)</sup>。巨大児は肩甲難産のリスクとなることは明らかだが、耐糖能異常合併妊婦においては巨大児か否かにかかわらず肩甲難産のリスクが高くなるという報告もある<sup>11,13)</sup>。Siriらの報告<sup>6)</sup>によると、インスリン治療下の糖代謝異常合併妊婦での肩甲難産のリスクは、誘発群と分娩待機群間では差がなかった(0% vs 3%)。しかし、Witkopらのレビュー<sup>10)</sup>では、妊娠38週台での誘発は巨大児の頻度を低下させ、肩甲難産のリスクを下げた例もあったと報告しており、39週未満での誘発も考

慮される。

妊娠 37 週以降の糖代謝異常合併妊娠において RDS 発症頻度は 0.8-1.0% とされる<sup>14)</sup> が、本研究の RDS 発症率は 9% (3/35 例) と高い結果であった。これは、血糖コントロールが不良な妊婦は胎児の肺が未熟であるリスクが有意に高かったとする報告<sup>15)</sup> もあることから、本研究の対象者が全例インスリン加療下で厳格な血糖管理を要する症例であったため、RDS 発症率が高かったのかもしれない。母体の糖代謝異常は新生児における RDS の発症率を増加させなかったという報告<sup>16)</sup> がある一方で、Yan らのメタアナリシス<sup>17)</sup> によると、RDS の発症オッズ比は、GDM で 1.57、DM 合併妊娠で 2.66 と、糖代謝異常合併妊娠は新生児の RDS 発症に関与しているとされる。

本研究の limitation として、単一施設での後方視的検討であり、症例数が限られていることに加え対照群をとったランダム化試験ができていない。今後、インスリン投与下の糖代謝異常合併妊娠における誘発の予後に関するさらなる知見を得るためには、多施設共同研究にて症例集積のもと無作為化比較試験が望まれる。

## 結 論

糖代謝異常合併妊娠に対する誘発において、妊娠週数別の帝王切開率は妊娠 38 週のみが高値であったが、妊娠週数との関連は特にみられなかった。また、肩甲難産症例、RDS 発症率はともに既報と比べ高値であった。これは本研究の対象者が全例インスリン加療下で厳格な血糖管理を要する糖代謝異常合併症例であったことが関与している可能性がある。

## 利益相反

著者には開示すべき利益相反は無い。

## 参考文献

- 1) Yang, J., Cummings, E.A., O'Connell, C., *et al.* (2006) Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, **108**, 644-650.
- 2) Patel, E.M., Goodnight, W.H., James, A.H., *et al.* (2015) Temporal trends in maternal medical conditions and stillbirth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **212**, 673.e1-673.e11.

- 3) Koning, S.H., van, Zanden, J.J., Hoogenberg, K., *et al.* (2018) New diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus and their impact on the number of diagnoses and pregnancy outcomes. *Diabetologia*, **61**, 800-809.
- 4) The HAPO Study Cooperative Research Group ; Boyd, E.M., Lynn, P.L., Alan, R.D., *et al.* (2008) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.*, **358**, 1991-2002.
- 5) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 (編) (2017) 産婦人科診療ガイドライン産科編. 日本産科婦人科学会事務局, 東京, pp. 25-28.
- 6) Siri, L.K., Olivia, A.H., Martin, M., *et al.* (1993) Insulin-requiring diabetes in pregnancy: A randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **169**, 611-615.
- 7) World Health Organization, Dept. of Reproductive Health and Research. WHO recommendations for induction of labour. 2009.
- 8) Laughon, S.K., Branch, D.W., Beaver, J., *et al.* (2012) Changes in labor patterns over 50 years. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **206**, 419.e1-419.e9.
- 9) Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group ; Caroline, A.C., Janet, E.H., John, R.M., *et al.* (2005) Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N. Engl. J. Med.*, **352**, 2477-2486.
- 10) Witkop, C.T., Neale, D., Wilson, L.M., *et al.* (2009) Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, **113**, 206-217.
- 11) Langer, O., Berkus, M.D., Huff, R.W., *et al.* (1991) Shoulder dystocia: Should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **165**, 831-837.
- 12) 日下秀人, 吉田 純, 村林奈緒ら (2004) 糖代謝異常妊娠と正常妊娠における周産期事象の検討 糖代謝異常妊娠における中毒症発症の有無による比較も含めて. 日本妊娠高血圧学会雑誌, **12**, 147-148.
- 13) Rossi, A.C., Mullin, P and Prefumo, F (2013) Prevention, management, and outcomes of macrosomia: a systematic review of literature and meta-analysis. *Obstet. Gynecol. Surv.*, **68**, 702-709.
- 14) Kjos, S.L., Berkowitz, K.M. and Kung, B. (2002)

(20)

インスリン加療妊婦に対する分娩誘発の予後

Prospective delivery of reliably dated term infants of diabetic mothers without determination of fetal lung maturity : comparison to historical control. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, **12**, 433-437.

- 15) Piper, J.M. and Langer, O. (1993) Does Maternal Diabetes Delay Fetal Pulmonary Maturity? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **168**, 783-786.
- 16) Bental, Y., Reichman, B., Shiff, Y., *et al.* (2011) Im-

pact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). *Pediatrics*, **128**, e848-e855.

- 17) Li, Y., Wang, W. and Zhang, D. (2019) Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome : a meta-analysis. *Acta Diabetol.*, **56**, 729-740.