

10

特集 食後高血糖と動脈硬化

耐糖能異常妊婦に対する MDI, CSII

荒田尚子¹⁾, 八代智子²⁾

1) 国立成育医療研究センター 母性医療診療部 代謝内分泌内科 医長

2) 国立成育医療研究センター 薬剤部

耐糖能異常合併妊娠は、母体高血糖のためにさまざまな母児合併症を引き起こす。血糖モニタリングや治療法の進歩にもかかわらず、耐糖能異常合併妊娠の先天異常児率、周産期死亡率、巨大児出産率は依然として高い。このリスクの改善のために、食事療法・運動療法・薬物療法を適切に行い、妊娠前から妊娠中の適正な血糖管理を行うことが重要となる。そのために、とくに妊娠中は強化インスリン療法を行うことが多い。

強化インスリン療法には、インスリン頻回注射法 (multiple daily injections : MDI) とインスリン持続皮下注入法 (continuous subcutaneous insulin infusion : CSII) があり、これらを個人の状況に合わせて行っていく。日本ではMDIを中心に行われているが、インスリンアナログ製剤の妊娠中使用の安全性に対するエビデンスが蓄積されてきていることから、超速効型インスリンと持効型インスリン (とくにインスリンデテムル) の併用も可能になりつつある。一方、日本ではCSII使用例は限られているが、とくにMDIで管理困難な症例にはCSIIが有用であり、海外では、持続血糖モニターとCSIIを連動させたシステムのI型糖尿病治療も実用化されており、これらを導入できる環境を日本でも整えていく必要がある。

はじめに

母体高血糖が胎盤を通過して胎児へ移行し、種々の合併症を引き起こすことが知られている。昨今、インスリン治療の進歩や血糖自己測定の普及、また患者教育なども加わって、以前に比べて血糖コントロールは飛躍的に改善し、より安全に耐糖能異常妊婦が妊娠・出産できる環境が整えられてきている。

しかし、妊娠初期の器官形成期にコントロールが不良であると、健常妊婦の約2～3倍の確率で胎児先天異常が発生し^{1,3)} (■表1)。その割合は妊娠初期のHbA1cが高値であるほど高くなる⁴⁾ (■表2)。妊娠中の血糖コントロー

ルが妊娠全期にわたって不良の場合は、母体合併症として感染症、妊娠高血圧症候群、羊水過多、早産などの原因になり、児の合併症として胎内死亡、巨大児、新生児低血糖、高ビリルビン血症、多血症などが多くなる。糖尿病合併妊娠における周産期死亡率は、治療技術の進歩にもかかわらず依然として高い^{1,3)} (■表3)。健常妊婦と変わらないレベルにまでリスクを抑えるためには、妊娠前および妊娠中の適正な血糖管理が重要であり、食事療法・運動療法、ときにインスリン療法によって血糖コントロールを正常者に限りなく近づける必要がある。

本稿では、耐糖能異常妊婦に対して行われる、MDIとCSIIを中心に述べる。

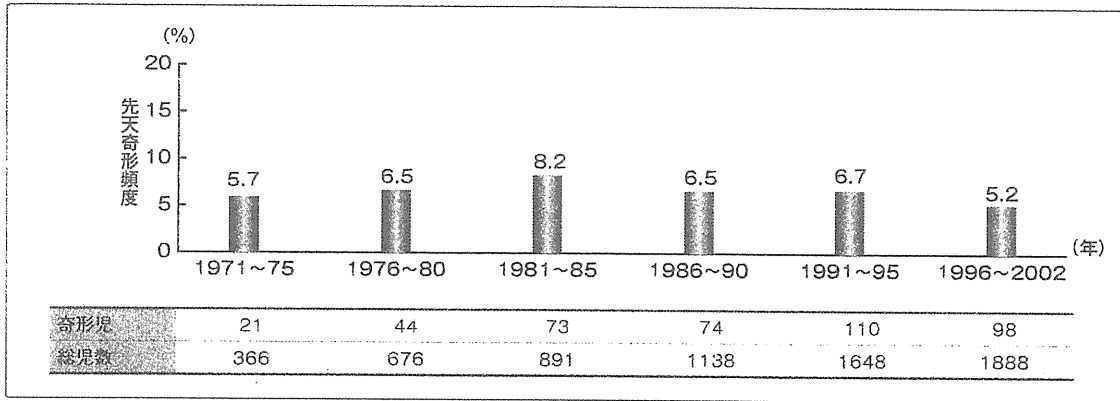


図1 日本の糖尿病妊婦分娩例における新生児の先天奇形頻度の推移(文献1~3)
日本の奇形児出産頻度は1.77%である(22週以降生後7日まで)(文献30)

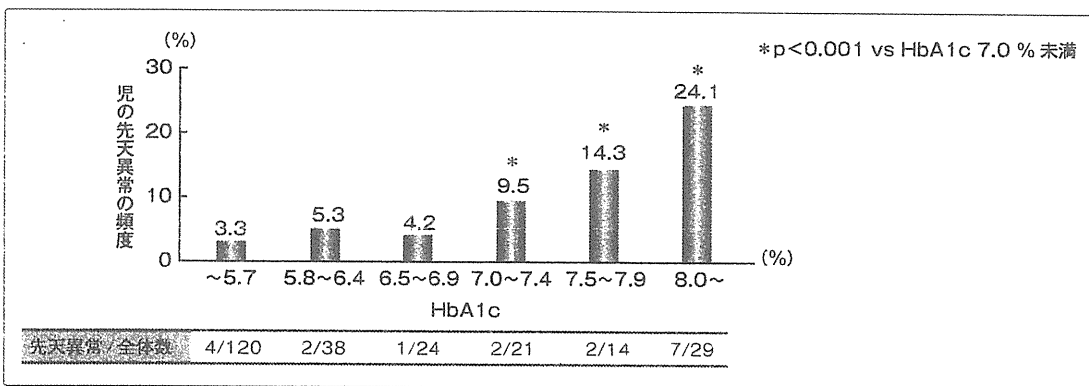


図2 妊娠初期のHbA1c(JDS値)別にみた児の先天異常の頻度(1995~2008年)(文献4)

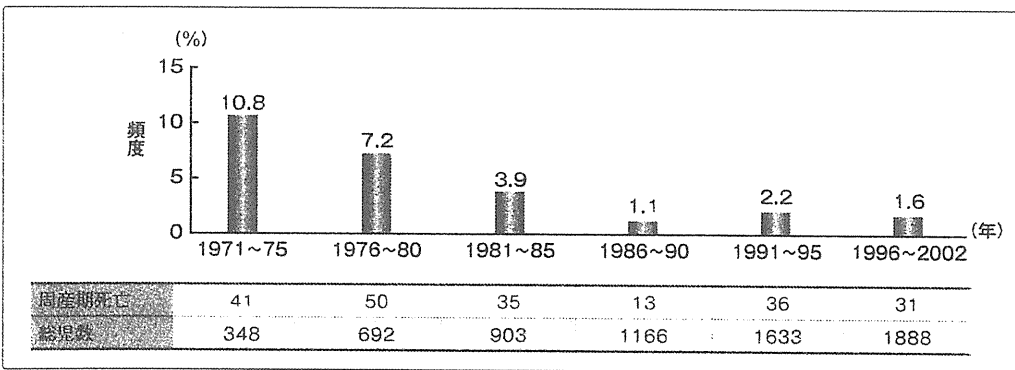


図3 日本の糖尿病妊婦分娩例における周産期死亡頻度の推移(文献1~3)

妊婦の血糖コントロール目標

耐糖能異常妊婦の出産を安全に進めていくには、健康妊婦と同じ血糖域を目標に維持することが重要と考えられているが、各学会などが推奨している血糖値は、いまだ持続血糖モニターの技術の進歩により明らかとなった正常

妊婦の血糖値にはほど遠い⁵⁻¹⁰⁾ (図31)。妊娠初期の血糖コントロールは胎児の器官形成期に多大な影響を与えることから、妊娠前からの十分な血糖コントロールが必要であり、計画妊娠が重要視される。糖尿病女性における妊娠に適した状態は、血糖コントロールがHbA1c(JDS値)で4.3~5.8%の正常値とされるが、7%から先天異常の頻度が直線的に増加することから、妊娠前のHbA1c値は6%台までは許容されるであろう。また、糖尿病網膜症がないか

表3 妊娠中の血糖推奨値と非糖尿病妊婦における血糖値(文献5~10)

	推奨血糖値				正常妊婦の血糖値		
	ACOG 2001	ADA 2008	4 th IWC 1998	NICE 2008	Yogev, CGMS 2003	Siegmund, CGMS 2007	
空腹時血糖値 (mg/dl)	60 ~ 90	-	< 95	63 ~ 106	75 ± 12	77.3 ± 9.0	
食前血糖値 (mg/dl)	60 ~ 105	≤ 95	-	-	78 ± 11	-	
食後血糖値 (mg/dl)	1 時間値 2 時間値	< 130 ~ 140	≤ 140	< 140	< 140	105 ± 13	100.0 ± 12.6
		< 120	≤ 120	< 120	-	97 ± 11	-
平均 (mg/dl)	100	-	-	-	84 ± 18	87.2 ± 7.2	

表4 糖尿病合併妊娠：妊娠に適した状態

血糖コントロール	HbA1c (JDS 値) 4.3 ~ 5.8 % (6.0 % 台は許容)
糖尿病網膜症	増殖網膜症がないか安定(前増殖網膜症では光凝固を行う)
糖尿病性腎症	腎症2期(微量アルブミン尿)まで(CCr 70 ml/分以上, 蛋白尿 1 g/日以下, 高血圧がない, が許容)

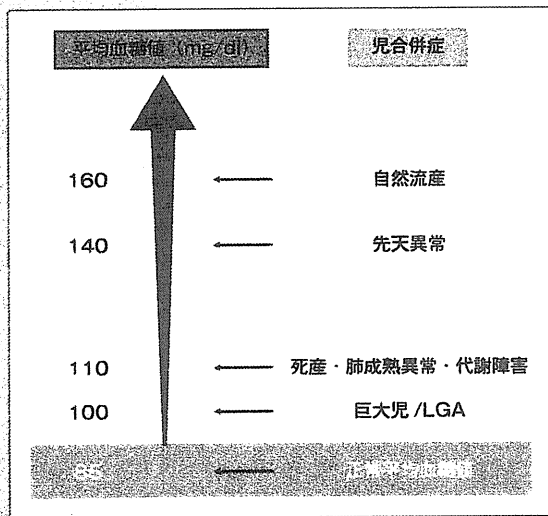


図2 高血糖による胎児合併症予防のための血糖閾値(文献11)

安定(前増殖網膜症では光凝固を行う), 糖尿病性腎症はあっても第2期(微量アルブミン尿)までが望ましく, 24時間クレアチニンクリアランス (CCr) 70 ml/分以上, 蛋白尿 1 g/日以下は許容され, 血圧値が正常かコントロールされていることが必要となる(表4)。

また, 高血糖による胎児合併症予防のための血糖閾値を(図2)に示す¹¹⁾。平均血糖値100 mg/dl以上で巨大児やlarge-for-gestational age児の出産が増加し, それ以上では死産・肺成熟異常・代謝障害・先天異常・流産が血糖値に応じて増加してくるといわれており, 少なくとも平均血糖値100 mg/dlを目標とした血糖コントロールが妊娠中は必要であろう。

インスリン療法(表3)

糖尿病女性の妊娠前血糖コントロールは, 食事療法, 運動療法, 薬物療法, とくに精神療法を用いて行われる。2型糖尿病で経口血糖降下薬によって治療中の場合, インスリン治療へ切り替えられることが多いが, メトホルミンやアカルボースといったαグルコシダーゼ阻害薬の催奇形性は否定されていることから, 必要であれば継続する。妊娠前は, いずれの薬物療法においても血糖値がコントロールされていることが最優先され, 適切な体重, 血圧がコントロールされていることも重要であり, 計画妊娠が必要となる。妊娠中の薬物療法は, 胎盤移行性のないインスリンを中心に行われる。

超速効型インスリンであるインスリンアスパルトとインスリンリスプロは, 妊娠中の使用に関する安全性と効果が確認されており, とくに糖尿病合併妊娠においてはレギュラーインスリンに比較して食後高血糖と低血糖の頻度を改善し, QOLについても良好であったことから, 現在では妊娠中の第1選択薬となっている¹²⁻¹⁷⁾ (表4)。

持効型インスリンであるインスリンデテミルの妊娠中における使用は, 児・新生児アウトカムに関して, 多施設ランダム化比較試験と有効性・安全性ともに同等であることが示された(2011年3月, 第6回国際糖尿病・妊娠会議)。一方, インスリングルルギンに関しては¹⁸⁻²¹⁾ (表4)。2011年には331名のグルルギン使用者と371名のNPHインスリン使用者でのメタ解析が報告され²¹⁾, 妊娠中のグルルギン使用について, 児のサイズや分娩週数, 新生児低血

表34 インスリンとそのアナログ製剤の妊娠中の使用

分類名	一般名	商品名	妊娠中の取り扱い	
			FDA分類	日本の添付文書
速効型インスリン	ヒトインスリン	ペンフィルR [®] ヒューマリンR [®]	B	
中間型インスリン	ヒトインソフェンインスリン水性懸濁	ペンフィルN [®] ヒューマリンN [®]	B	
超速効型インスリン	インスリンアズナルト インスリンリスプロ	ノボラビッド [®] ヒューマログ [®]	B	本剤の妊婦への使用経験は少ない 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない
持効型インスリン	インスリンデテミル インスリングラルギン	レベミル [®] ランタス [®]	C	妊娠中の投与に関する安全性は確立していない

【FDA分類】：米国食品医薬品局の胎児危険度分類基準

- カテゴリー B：動物実験では胎児に対するリスクが確認されていないが、妊娠に対する適切な、対照のある研究が存在しないもの。または、動物実験で有害な作用が確認されているが、妊婦による対照のある研究ではリスクの存在が確認されていないもの。
- カテゴリー C：動物実験では胎児への有害作用が証明されていて、適切に対照のある妊婦への研究が存在しないもの。しかし、その薬物の潜在的な利益によって、潜在的なリスクがあるにもかかわらず妊婦への使用が正当化されることがあろう。

表35 超速効型インスリンの妊娠中の使用に関する報告(文献12～17)

胎盤通過性は否定的であり¹²⁾。抗原抗体反応はレギュラーインスリンと比較しても差がない¹³⁾。
 臨床、糖尿病合併症の悪化は、レギュラーインスリン投与群と比較して差はない¹⁴⁾。
 先天異常を含めた胎児・新生児の影響も認められていない^{14, 15)}。
 GDM^{13, 15-17)}および糖尿病合併妊娠において、レギュラーインスリンに比較して食後高血糖と低血糖の頻度を改善した。
 QOLについても、リスプロ群はレギュラーインスリンに比較して良好であった¹⁵⁾。
 リスプロおよびアズナルトは、レギュラーヒトインスリンと同様に、安全で効果的と考えられる。

表36 持効型インスリンの妊娠中の使用に関する報告(文献18～21)

インスリングラルギンは、IGF-1受容体への結合性が強く増殖作用があることから、巨大児や糖尿病網膜症増悪の可能性などについて危惧され、グラルギン群ではlarge-for-gestational-age (LGA)が中間型インスリン群に比較して多かったという報告もある¹⁸⁾。
 2008年に、27センターからの107名の1型糖尿病患者の登録で、流産、奇形発生率など一般発生率と変わらないことが示された¹⁹⁾。そして2011年には、331名のグラルギン使用者と371名のNPHインスリン使用者でのメタ解析が報告され²¹⁾、妊娠中のグラルギン使用は児のサイズや分娩週数、新生児低血糖、出生児外傷、先天異常、早産、周産期死亡、呼吸異常、高ビリルビン血症などのリスクは同じであった。
 国際多施設ランダム化比較試験において、デテミル群152妊婦とNPH群163妊婦で比較したところ、母体の血糖コントロール、低血糖、胎児・新生児アウトカムに関して、有効性・安全性ともに同等であることが示された(2011年3月、第6回国際糖尿病・妊娠会議)
 治療の際に使用した量のグラルギンでは、胎盤還流では胎盤を通過しなかった²⁰⁾。

表37 The Diabetes Control and Complications Trial：妊娠における転帰(文献23)

	従来療法	強化療法
妊娠前のHbA1c (%)	8.1	7.4
妊娠中のHbA1c (%)	6.6	6.6
先天性奇形 (n)	8	1
自然流産 (%)	10.4	13.3

180人の女性が試験を遂行：妊娠270例、生産191例

糖、出生児外傷、先天異常、早産、周産期死亡、呼吸異常、高ビリルビン血症などのリスクは同等であり、その安全性は保証されつつあるが、*in vivo*におけるインスリングラルギンのIGF-1受容体への強い結合性と増殖作用²²⁾から、児に対する安全性の根拠はいまだ十分ではない。

妊娠を希望または妊娠中の女性に対しては、中間型インスリンおよび超速効型インスリンによるMDIが行われることが多かったが、今後は持効型インスリン、とくにデテミルと超速効型インスリンの組み合わせも可能になるであろう。

インスリン頻回注射法(MDI)

母児の周産期合併症を防ぐためには、妊娠前から血糖値を正常化して維持しなければならず、厳格な血糖管理が必要である。Diabetes control and complications trial (DCCT)では、1型糖尿病において、強化インスリン療法群は、従来療法群に比べて妊娠時の平均HbA1cは0.7%低く、奇形率も5.2%低かったと報告している(表36)²³⁾。また、

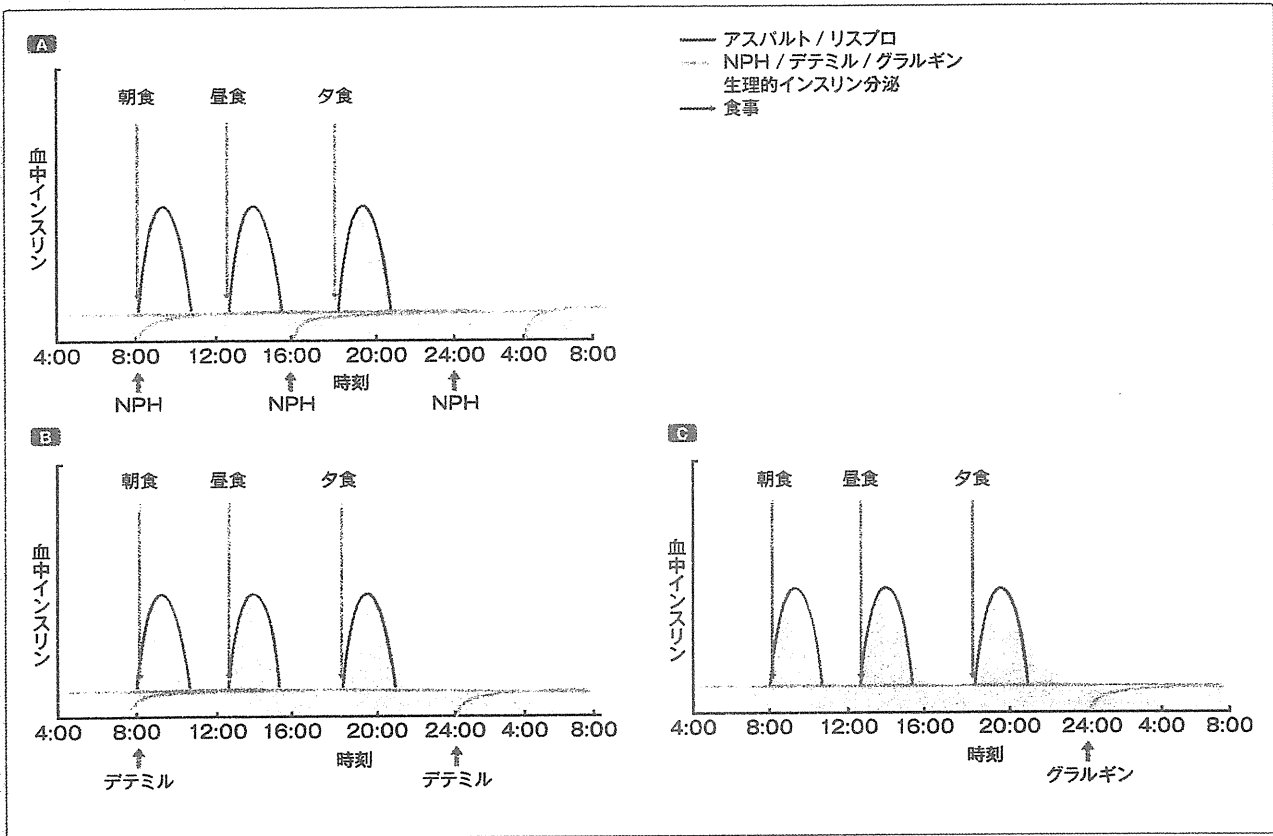


図5 インスリン頻回注射法(MDI)
 A:5~6回注射(2~3回NPH+毎食前インスリンアスパルト/ノボ) / B:5回注射(2回インスリンデテミル+毎食前インスリンアスパルト/ノボ)
 / C:4回注射(1回インスリンガラギン+毎食前インスリンアスパルト/ノボ)

1999年の妊娠糖尿病, 1型糖尿病, 2型糖尿病妊婦におけるインスリン2回注射法と4回注射法の妊娠中の血糖コントロールと妊娠結果の比較では²⁴⁾, 4回注射法のほうが血糖コントロールを改善させ, 母体低血糖のリスクを上昇させることなく児の新生児低血糖や高ビリルビン血症などのリスクを改善させることができた。そのため, 妊娠中の強化インスリン療法は, 1型糖尿病のみならず2型糖尿病, さらには妊娠糖尿病においても有効と考えられる。

インスリン頻回注射の実際および, 妊娠糖尿病・2型糖尿病妊婦のインスリン自己調節アルゴリズム例と血糖コントロール目標を図5および図6に示した。妊娠が進むにつれてインスリン抵抗性が増加し, インスリン必要量, とくにボーナス(追加)量は次第に増加することにも留意する必要がある。1型糖尿病妊婦では, インスリン必要量は平均的に妊娠前の約1.5倍に, 2型糖尿病では約2倍に達するといわれている(図6)。妊娠初期では, 妊娠悪阻や母体から胎児へのグルコース供給が開始することから, 血糖値は

一時的に低く推移しやすく, 妊娠35週を超えるとインスリン必要量はプラトーに達する, または減少することが知られており, その時期には低血糖に留意して適宜インスリン量を調節する必要がある。実際のインスリンの増減方法について表7に示す。1型糖尿病の場合には, 食後血糖値が高値のときは, 適宜超速効型インスリンの1~2単位の追加打ちと頻回の血糖自己測定, そして適切な補食により, 細やかに血糖値をコントロールする。また, 常に体重増加量には留意し, 不十分な食事療法のためにインスリンの注射量が増加して体重が過剰に増加しないようにする(図8・図9)。

インスリン持続皮下注入法(CSII)

強化インスリン療法のもうひとつの方法として, ポンプ

【5】 妊娠糖尿病・2型糖尿病妊婦のインスリン自己調節アルゴリズム例と血糖コントロール目標

【A】 インスリン量の調整

1日7回血糖自己チェック(コントロールが安定していれば、昼夕食前は省略可, 夕方のインスリン量が8単位以下のときは就寝前は省略). 毎食直前の超速効型インスリン(Q) 2~4U皮下注より開始. 血糖自己チェック回数は血糖コントロールが安定していれば減らしていく.

1. 朝食前のインスリン調節

- 朝食後(食事開始後)2(1)時間の血糖値 ≥ 120 (140) mg/dl かつ朝食前の血糖値が69 mg/dl以下であれば、翌日より朝食量を減らし、朝食後の分割食を開始または増加する。
- 直食後2(1)時間の血糖値 ≥ 120 (140) mg/dl が2日連続し、朝食前の血糖値が70 mg/dl以上あれば翌日から朝食前のQを2単位増量する。
- 朝食後2(1)時間の血糖値 ≤ 60 mg/dlのときは、翌日より朝食前のQを2U減量する。

2. 昼食前のインスリン調節

- 昼食後2(1)時間の血糖値 ≥ 120 (140) mg/dl かつ夕食前の血糖値が69 mg/dl以下であれば、翌日より昼食量を減らして昼食後の分割食を開始または増加する。
- 昼食後2(1)時間の血糖値 ≥ 120 (140) mg/dl が2日連続し、夕食前の血糖値が70 mg/dl以上あれば、翌日から昼食前のQを2単位増量する。
- 昼食後2(1)時間の血糖値 ≤ 60 mg/dlのときは、翌日より昼食前のQを2U減量する。

3. 夕食前のインスリン調節

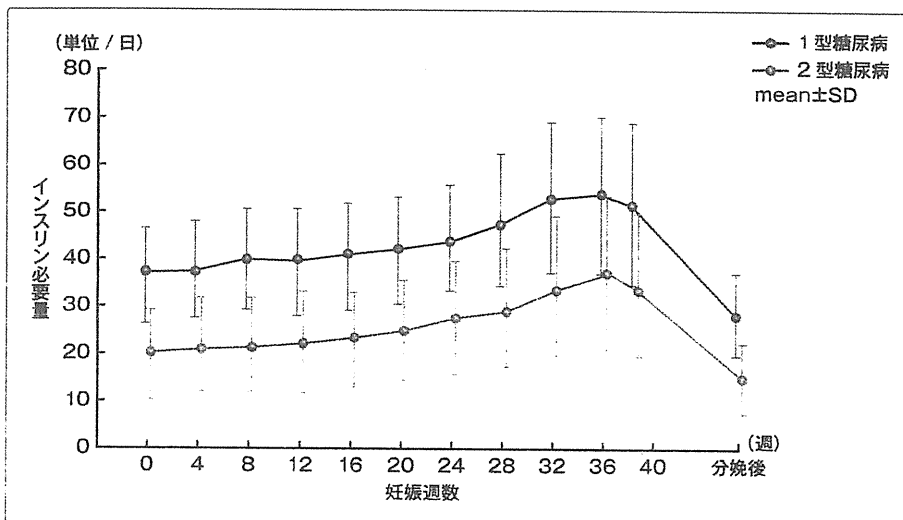
- 夕食後2(1)時間の血糖値 ≥ 120 (140) mg/dlかつ就寝前の血糖値が69 mg/dl以下であれば、翌日より夕食量を減らし就寝前の分割食を開始または増加する。
- 夕食後2(1)時間の血糖値 ≥ 120 (140) mg/dl が2日連続し、就寝前の血糖値が70 mg/dl以上あれば翌日から夕食前のQを2単位増量する。
- 夕食後2(1)時間の血糖値 ≤ 60 mg/dlのときは、翌日より夕食前のQを2U減量する。

4. 就寝前のインスリン調節

- 空腹時血糖値 ≥ 100 mg/dlのとき、就寝前のNを2U開始する。
- Nを就寝前に開始後、空腹時血糖値 ≥ 100 mg/dlのとき、AM 3:00の血糖値をチェックする。その値が ≤ 60 mg/dlであれば、就寝前のNを1~2U減量する。61~99 mg/dlのとき、就寝前のNはそのままで様子を見る。101 mg/dl以上のとき、就寝前のNを1~2U増量する。
- ※悪阻で食べられないときは、食直後に超速効型インスリンを食べられた量に応じて減量して皮下注射する。
- ※妊娠の進行とともにインスリン必要量は妊娠前の約1.5~2倍に増加し、妊娠35週ごろからインスリン必要量はプラトーに達するか、むしろ減少する。分娩直後より、インスリン必要量は約1/2~1/3に減る。
- ※体重増加量に常に気をつける。

【B】 血糖コントロールの目標

食前値	60 ~ 100 mg/dl
食後1時間	~ 140 mg/dl
食後2時間	~ 120 mg/dl
AM 2:00 ~ 6:00	60 ~ 120 mg/dl
HbA1c (JDS値)	5.8 %以下
グリコアルブミン	15 %以下



【16】 妊娠中の糖尿病女性のインスリン必要量の変動(東京女子医大データより)

表3 妊娠中の食事療法(必要なエネルギー量)(付加カロリー:文献31より)

非肥満妊婦	標準体重×30+付加 kcal • 妊娠初期+50, 妊娠中期+250, 妊娠末期+450 • 授乳婦+350
肥満妊婦	標準体重×30 kcal

表4 妊娠前の体型を考慮した望ましい体重増加量(至適体重増加量)(文献32)

		BMI	体重増加量
妊娠全期間を通しての推奨値	低体重(やせ)	< 18.5	9~12 kg
	普通	18.5~25.0	7~12 kg*
	肥満	≥ 25.0	個別対応**
妊娠中期~末期における1週間あたりの推奨値	低体重(やせ)	< 18.5	0.3~0.5 kg/週
	普通	18.5~25.0	0.3~0.5 kg/週
	肥満	≥ 25.0	個別対応

* 体格区分が「普通」の場合、BMIが「低体重(やせ)」に近い場合には推奨体重増加量の上限側に近い範囲を、「肥満」に近い場合には推奨体重増加量の下限側に近い範囲を推奨することが望ましい。

** BMIが25.0をやや超える程度の場合はおおよそ5 kgを目安とし、著しく超える場合には他のリスクなどを考慮しながら、臨床の際には状況を踏まえて個別に対応していく。

表5 一般的なCSIIの利点・問題点・適応

CSIIの利点	CSIIの問題点	CSIIの適応
持続的にインスリンを投与できる	二次感染, 湿疹, テープかぶれ	厳格な血糖コントロールへの治療意欲があり, かつCSIIを扱う能力がある
晝現象に対応でき, より生理的なインスリン分泌を再現できる	ポンプトラブル, それに伴う糖尿病性ケトアシドーシス	MDIでもコントロール不良
血糖値の変動が少ない	1日に4回以上の血糖自己測定が必要	低血糖発作頻回, 無自覚性低血糖
糖尿病性ケトアシドーシスのリスクが減る	常に装着している煩わしさ	糖尿病性ケトアシドーシス頻回
人前で注射器を出す煩わしさが少ない	洋服の制限	血糖値の変動が大きい
より社会生活に適している	費用が高い	小児, 妊娠前, 妊娠中
重症低血糖の頻度が減る	リポジトロフィー	生活スタイルが多様
とくに血糖コントロールが不良な例においてコントロールの改善が期待できる	医療機関側の費用負担の問題(持ちだしになる可能性がある)	重度の視覚障害や聴覚障害がない(アラームを常に確認できる)

によるインスリン持続皮下注法法(CSII)がある。MDIで晝現象がみられるような例や、コントロールの困難な低血糖発作があるような1型糖尿病症例では、CSIIの使用によって改善する。

CSIIかMDIか

一般的に、2型糖尿病に対してはCSIIのMDIに対する優位性はないが、1型糖尿病においてはメタ解析により、MDIからCSIIへの切り替えによって、低血糖を増加させることなくHbA1cが0.4%程度とわずかではあるが有意に改善させ、1日に使用されるインスリン量も低減できることが示されている^{25, 26)}。妊娠中の1型糖尿病治療におけるCSIIとMDIの比較に関する大規模臨床試験はいまだ実施されていないが、小規模臨床試験を集積した2007年のメタ解析では²⁷⁾、妊娠中の血糖コントロールと妊娠結

果に差はなく、CSIIにおいては有意差はないが、ケトアシドーシスと網膜症頻度が高かったと報告され、CSIIにMDIを超える優位性はないと結論づけられた。その他、CSIIはMDIに比較して母体の体重増加が大きい、巨大児出生が多かったとする否定的な報告もみられるが、CSII機器の機能面の向上から、今後は妊娠中の使用についても好成績が期待できる。一般的なCSIIの利点と問題点、適応を表5に示した。

インスリンポンプの種類

現在日本で使用可能なインスリンポンプは日本メドトロニック社のパラダイム[®](表6)とトップ社のTOP-8100[®]である。両者とも複数のベーサル(基礎)注入パターンをあらかじめ設定しておくことにより、晝現象を抑えたり、生活パターンの変化にも対応することができるが、パラダイム

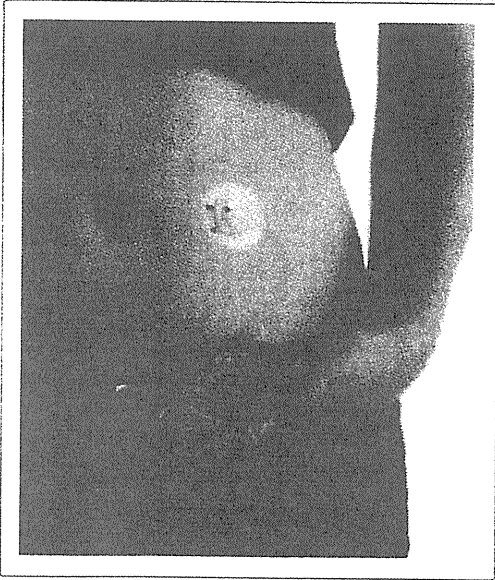


図7 パラダイムインスリンポンプ722[®]の装着例(日本メドトロニック社)

722[®]はボラス投与についても、指示量のインスリンをすみやかに注入する「ノーマルボラス」の他に、ゆっくりと規定量のボラスを注入する「スクエアウェーブ」、ノーマルとスクエアウェーブを合わせた「デュアルウェーブ」法を選択でき(図3)、妊娠悪阻への対応も可能となる(図9)。

日本での普及率と今後の動き

日本では、CSII導入および管理負担が、以前は医療機関や患者自身に重く課せられていたことから、欧米に比較してCSIIの普及率低く、国内での使用者は約3000人程度といわれ、欧米に比較して極端に少ない。しかし、2008年の診療報酬の改定で、関連する点数の改定とポンプ貸与のシステム化によって(図11)、わずかにではあるが問題は解決される方向となり、その後全国で普及しはじめている。

米国を始め、諸外国ではCSIIは糖尿病のインスリン療法の選択肢のひとつとして広く認知され、リアルタイムに血糖値が表示される持続血糖モニターとCSIIを連動させたシステムが発売されている。血糖コントロール不良の1型糖尿病において、MDIではHbA1cを0.2%しか低下させなかったのに対して、このCGM一体型CSIIではHbA1cを0.8%低下させ、その血糖コントロールに対する有用性

が証明されている²⁸⁾。さらに最新機器では、高血糖、低血糖を予測したアラームや、ある一定の血糖以下になった場合はインスリン注入を一定時間中止するプログラムも設定されている。現在、CGMの血糖データに応じてインスリン量を変化させるclosed-loop insulin delivery systemが開発されつつあり、妊娠糖尿病にも応用可能であることが実証されている²⁹⁾。今後、人工膵に近似したシステムとして臨床応用が可能となれば、1型糖尿病女性における妊娠成績のさらなる向上が期待できる。

おわりに

耐糖能異常妊婦に対するインスリン頻回注射、CSIIについて述べた。血糖モニタリングや治療法の進歩にもかかわらず、糖尿病合併妊娠の先天異常児率、周産期死亡率、巨大児やLGA児出生率は依然として高い。健常妊婦と変わらないレベルにまで母児のリスクを抑えるためには、食事療法・運動療法・薬物療法を適切に行い、妊娠前～妊娠中の適正な血糖管理を行うことが重要である。血糖コントロールを正常者に限りなく近づけるために、強化インスリン療法であるMDIやCSIIを個人の状況に合わせて行っていく必要がある。とくにMDIでは、超速効型インスリンと持効型インスリン(とくにインスリンデテミル)の併用が一般的になることで、より血糖コントロールが容易になると予想される。今までのメタ解析ではCSIIのMDIに対する優位性は明らかではないが、MDIで管理困難な症例には、積極的にCSIIを導入できるような環境を整えていく必要がある。また、欧米で実用化されているCGM一体型CSIIを始め、closed-loop insulin delivery systemの有用性が明らかにされつつあることから、近い将来、日本においても欧米と同じレベルの治療を1型糖尿病患者に提供できることを期待する。

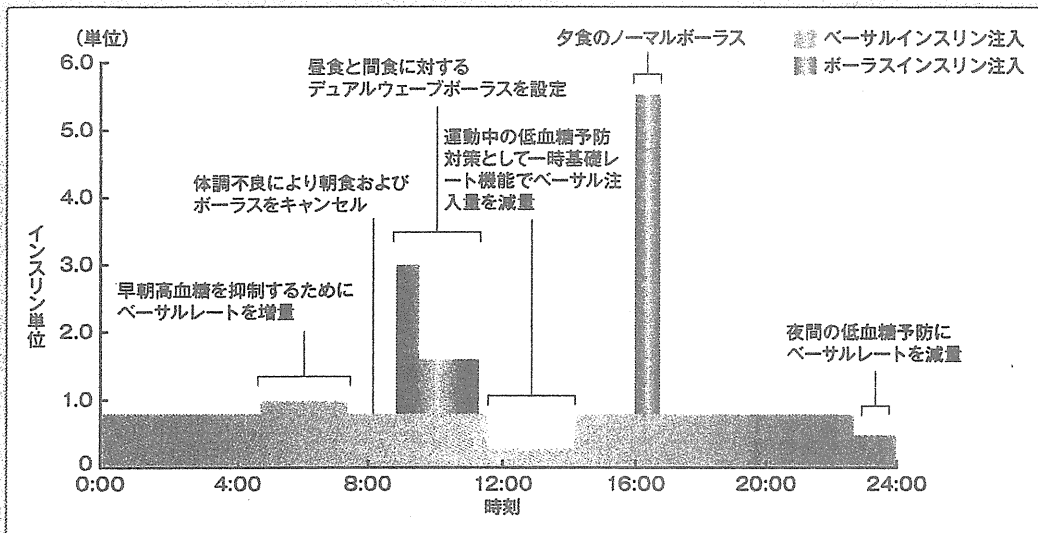


図8 インスリンポンプ使用により可能となる多様なインスリン注入プログラム (日本メドトロニック社資料より)

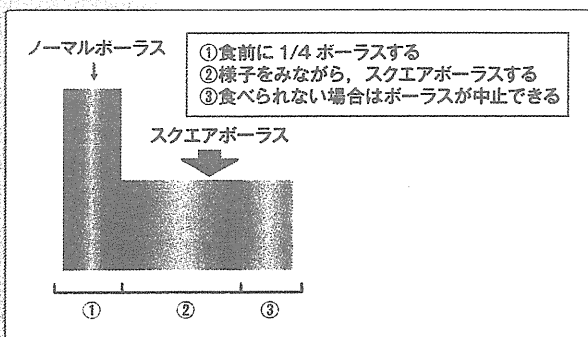


図9 悪阻の場合のボラス調整方法

表1 CSII療法施行中の1型糖尿病患者の在宅自己注射指導管理料(2008年改訂)(文献33改定)

内容	料率(円)
在宅自己注射管理料	820点
在宅自己注射間歇注入インスリンポンプ加算	1500点
自己血糖測定加算(月120回以上) 1型糖尿病	1500点

CSII療法を行うと、保険料が3割負担の患者の場合、1ヵ月あたり約4500円の負担増となる。一方、医療機関がレンタル業者に支払うレンタル費は1ヵ月に約21000円(税込22050円)であり、医療機関は、在宅自己注射指導管理料の820点とインスリンポンプ加算の1500点の合計2万3200円を毎月保険請求する。在宅自己注射指導管理料の分は、医療機関の収益が減少することになる。さらに、レンタル費は毎月支払うため、患者に毎月受診してもらえなければ大赤字となる。

文献

- 1) 大森安恵, Diabetes Frontier. 1992; 3: 450-4.
- 2) 日本糖尿病学会 編, 糖尿病学の進歩1997. 1997; 31: 141-7.
- 3) 佐中真由美, 糖尿病と妊娠. 2005; 5: 37-46.
- 4) 末原節世, 糖尿病と妊娠. 2010; 10: 104-8.
- 5) Yogev Y et al., Am J Obstet Gynecol. 2004; 191: 949-53.
- 6) Siegmund T et al., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008; 139: 46-52.
- 7) NICE Clinical guideline 63 (July 2008), www.nice.org.uk/CG063.
- 8) Metzger BE et al., Diabetes Care. 1998; 21(Suppl 2): B161-7.
- 9) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins--Obstetrics, Obstet Gynecol. 2001; 98: 525-38.
- 10) American Diabetes Association, Diabetes Care. 2008; 31(Suppl 1): S12-54.
- 11) Langer O, Diabetes Reviews. 1996; 4: 2-10.
- 12) Boskovic R et al., Diabetes Care. 2003; 26: 1390-4.
- 13) Jovanovic L et al., Diabetes Care. 1999; 22: 1422-7.
- 14) Loukovaara S et al., Diabetes Care. 2003; 26: 1193-8.
- 15) Bhattacharyya A et al., QJM. 2001; 94: 255-60.
- 16) Mathiesen ER et al., Diabetes Care. 2007; 30: 771-6.
- 17) Heller S et al., Diabetes Care. 2010; 33: 473-7.
- 18) Imbergamo MP et al., Clin Ther. 2008; 30: 1476-84.
- 19) Di Gianni G et al., Diabet Med. 2008; 25: 993-6.
- 20) Pollex EK et al., Diabetes Care. 2010; 33: 29-33.
- 21) Pollex E et al., Ann Pharmacother. 2011; 45: 9-16.
- 22) Kurtzhals P et al., Diabetes. 2000; 49: 999-1005.
- 23) Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Obstet Gynecol. 1996; 174: 1343-53.
- 24) Nachum Z et al., BMJ. 1999; 319: 1223-7.
- 25) Jeitler K et al., Diabetologia. 2008; 51: 941-51.
- 26) Fatourechi MM et al., J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 729-40.
- 27) Mukhopadhyay A et al., Am J Obstet Gynecol. 2007; 197: 447-56.

- 28) Bergenstal RM et al., N Engl J Med. 2010; 363: 311-20.
- 29) Murphy HR et al., Diabetes Care. 2011; 34: 406-11.
- 30) 日本産婦人科医学会先天異常モニタリング, 2004.
- 31) 厚生労働省, 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 2010.
- 32) 厚生労働省 他, 妊産婦のための食生活指針-「健やか親子21」推進検討会報告書, 2006.
- 33) 小林哲郎 他, インスリンポンプ療法マニュアル, 南江堂, 2009; pp169.

Profile

荒田尚子 (あらた なおこ)
 1986年 広島大学 医学部 卒業
 1991年 慶應義塾大学病院 内科 腎臓・内分泌代謝科 助手
 1995年 横浜市立市民病院 内科
 2001年 ニューヨークマウントサイナイ大学 留学
 2004年 国立成育医療センター (現国立成育医療研究センター) 総合診療部
 2005年 国立成育医療センター 母性内科
 2010年 国立成育医療研究センター 母性医療診療部 代謝内分泌内科 医長, 現在に至る

八代智子 (やつしろ ともこ)
 1997年 北里大学 薬学部 卒業, 国立札幌病院, 国立小児病院, 国立栃木病院 薬剤部を経て,
 2005年 国立成育医療研究センター 薬剤部, 現在に至る

小さく生まれた女性と 将来の妊娠糖尿病のリスク

国立成育医療研究センター 母性医療診療部代謝内分泌内科
荒田 尚子

疫学的に小さく生まれた児は成人後に肥満、糖代謝異常、心血管疾患などを高率に発症することが知られているが、小さく生まれた女性は妊娠中も妊娠糖尿病などの合併症を併発しやすい。胎内や授乳・幼児期の栄養環境を受けて遺伝子の発現に変化が起こり、その変化は遺伝子情報とともに次世代へ継承される。小さく生まれた女性が妊娠中に糖代謝異常など妊娠中に合併症を生じると、次世代へ疾患の素因が増幅されて継承される可能性を意味することから小さく生まれた女性の妊娠中の管理はより重要であろう。

Developmental origins of health and disease (DOHaD) 仮説

1986年にイギリスのBarker氏が疫学調査の結果から、小さく生まれると成人になった後に冠動脈疾患での死亡率が多かったことを明らかにしてから、胎児期の栄養不良、すなわち低出生体重が成人後の高血圧、糖尿病、肥満、心血管疾患との関係がいわれるようになった¹⁾。現在では、胎児期のみならず出生後の栄養もその後のさまざまな疾病発症に関与していることが明らかにされ、「発達期の環境の変化に対応しようとする不可逆的な反応が生じ、発達が完了した時期の環境が発達期の環境に一致しなければ成人期のさまざまな疾患の源になる」というDOHaD仮説が一般的になってきた²⁾。

さらに、胎内や授乳・幼児期の栄養環境を受けて遺伝子の発現に変化が起こるが、その変化は遺伝子情報とともに次世代へ継承されることもわかっている。特に、出生体重と成人後の糖尿病発症に関する研究は海外では多数報告されており、わが国でも40歳から59歳の男性や女

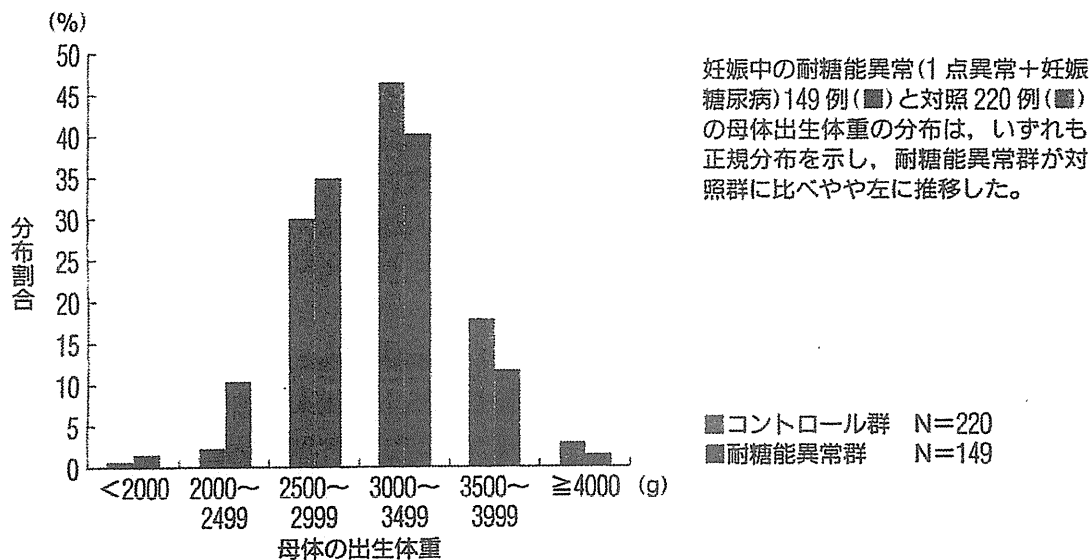
性看護師においての報告がある³⁾。

どんな女性が 妊娠糖尿病になりやすいのか

妊娠中は胎盤からの血糖を上昇させるさまざまなホルモンやサイトカインの産生によって、インスリン抵抗性が増大する。インスリン分泌がそのインスリン抵抗性の増大を代償できなくなった時に、妊娠糖尿病を発症するといわれている。そのリスクとして高齢(35歳以上)、妊娠前肥満(体格指数25以上)、糖尿病の家族歴、原因不明の習慣性流早産歴、原因不明の周産期死亡歴、妊娠糖尿病やHeavy for date児分娩の既往、先天異常児の分娩歴があることなどがいわれている⁴⁾。

女性自身が小さく生まれた場合は糖尿病になりやすいことから、女性自身の低出生体重も妊娠糖尿病発症のリスクになることは容易に推測できる。

図1 妊娠中の耐糖能異常群と対照群の母体出生体重の分布



小さく生まれた女性の妊娠糖尿病のリスク

妊娠時の耐糖能異常については、母体の出生体重が低いほど妊娠糖尿病が多いという報告はいくつかあり、2006年の第4回妊娠糖尿病国際ワークショップ会議において低出生体重が妊娠糖尿病のリスクの1つであることが強調された⁵⁾。一方で、北米の原住民、アフリカ系アメリカ人、ヨーロッパの一部の民族において、高出生体重児も妊娠糖尿病の発症リスクとなることが示されている。

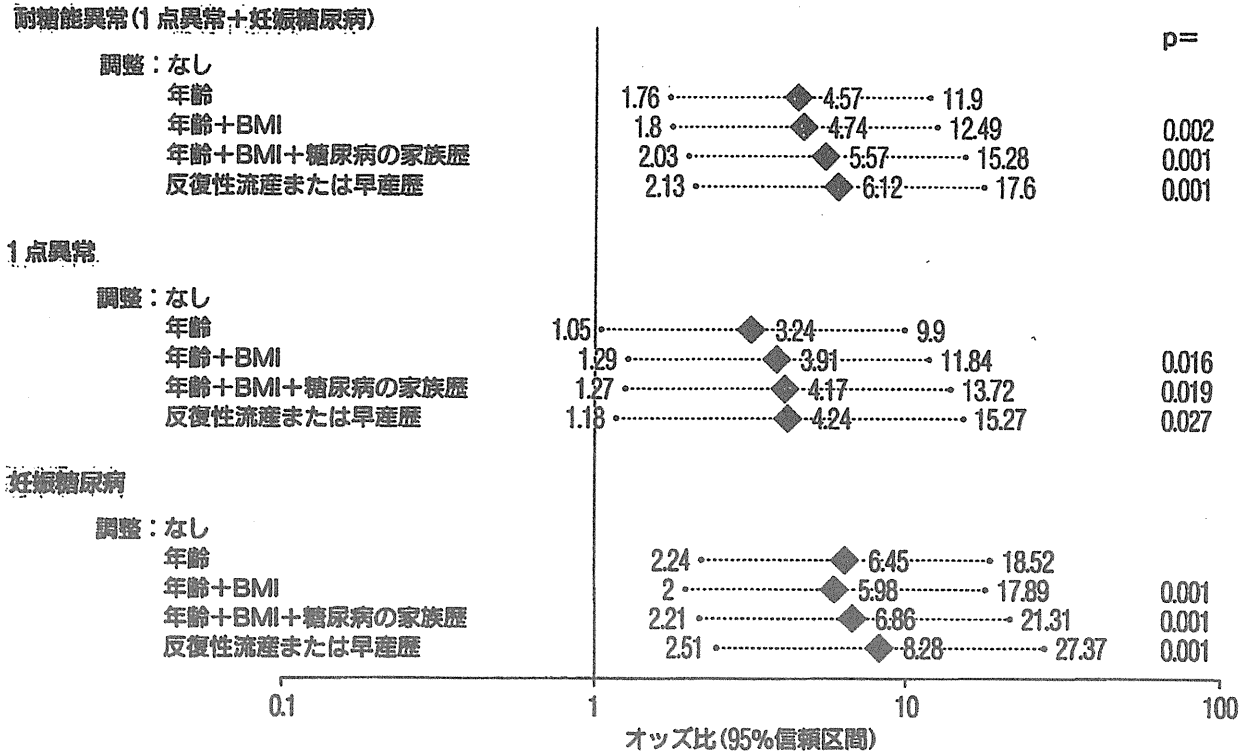
高出生体重児の妊娠糖尿病の発症リスクは、妊娠中の母親の糖尿病合併で補正すると消失もしくは減弱するともいわれており、高出生体重児での妊娠糖尿病の発症は母体糖尿病による高血糖が原因と推測される。2500g未満の低出生体重の妊娠糖尿病発症リスクの報告は、これまでの海外での報告では正常の出生体重の女性に比較すると1.7~3.7倍高くなる。これらは、低出生体重であることも、母親の高血糖による高出生体重も、児にとっては将来の糖尿病のリ

スクを抱えるということを示している。

われわれの施設で行なった低出生体重と日本人における妊娠糖尿病発症のリスクに関する結果を紹介する⁶⁾。2006年から2009年の間に妊娠分娩管理を行なわれた単胎妊婦のうち、耐糖能異常妊婦146名(妊娠糖尿病65名、75g糖負荷検査で1点のみの異常81名)、および、妊娠中期50gグルコースチャレンジテストの1時間血漿グルコース値が139mg/dL以下であった正常耐糖能妊婦220例(対照群)に対して、母体自身の出生体重を質問調査を行ない、低出生体重(2499g以下)と高出生体重(4000g以上)の正常出生体重(2500~3999g)に対する妊娠中耐糖能異常発症リスクを検討した。

日本産婦人科学会・日本糖尿病学会の旧診断基準(1984年、1999年)で診断した。対照群220例および耐糖能異常群149例における母体出生体重の分布はいずれも正規分布を示し、耐糖能異常群の分布は対照群に比較しやや低出生体重側にシフトした(図1)。低出生体重の割合は耐糖能異常群で11.7%と、対照群の2.8%に比較して高率であった。

図2 正常出生体重(2500~3999g)を基準とした低出生体重(~2499g)の妊娠中の耐糖能異常発症に対するオッズ比



母体正常出生体重を基準とした母体低出生体重の妊娠中の耐糖能異常発症に対する粗オッズ比は4.6、旧診断基準による妊娠糖尿病に対する粗オッズ比6.5であり、妊娠中の耐糖能異常発症に関連する多因子を調整後はそれぞれ6.1、8.3と、さらに高リスクになった(図2)。

一方で、母体高出生体重(4000g~)の妊娠中の耐糖能異常発症に対するオッズ比は、関連因子を調整後も有意ではなかった。海外の母体低出生体重の妊娠糖尿病発症リスク比は約1.7~3.7倍であることを考えると、日本人は、小さく生まれた女性は妊娠糖尿病をより発症しやすいと考えられる。

なぜ妊娠糖尿病を診断し管理するのか

妊娠中に妊娠糖尿病を診断し管理しなければ

いけない理由として、まずは妊娠糖尿病を未診断で放置すると、妊娠高血圧症候群発症率、早産率、帝王切開率、肩甲難産や分娩外傷、新生児低血糖、新生児高ビリルビン血症、NICU入院率、Heavy for date、臍帯血高Cペプチド血症、児の高体脂肪などが高率となり、治療によりそれらのリスクが改善されるからである。一方で、周産期管理の現場においては、妊娠結果の改善に注目され、児の長期結果の重要性は忘れがちとなる。

母親の妊娠糖尿病のために胎内で児が高血糖に曝され、過体重で出生すると、児は将来肥満や糖尿病を発症する確率が高くなることが明らかにされており、将来の児の健康を考慮したうえで妊娠糖尿病の管理は重要になる。さらに、女性自身にとって、妊娠中に妊娠糖尿病と診断されることは、将来の糖尿病発症のハイリ

スクグループであることを意味し、妊娠中に獲得した知識と生活の改善をその後の生活にも活かすことにより、将来の糖尿病発症を抑えることが可能になるであろう。また、近い将来の糖尿病発症を抑えることにより高血糖状態での妊娠による先天異常のリスクを下げる事が可能となる。

妊娠糖尿病を管理するうえで忘れてはいけないこと

今回は、妊娠糖尿病のスクリーニング法や新診断基準による妊娠糖尿病概念の変化、新基準値、管理法についての詳細な内容は省略した。小さく生まれた女性は将来妊娠糖尿病になりやすいが、これらの女性は妊娠高血圧症候群や低出生児出産、早産のリスクも高いといわれている^{7,8)}。したがって、助産師が妊婦にかかわる際には、妊婦自身の出生体重も聞き取り、小さく生まれていた場合には、ハイリスク妊娠として妊娠中の栄養管理に気をつけ、バランスのよい食事摂取を指導する。

いったん妊娠糖尿病と診断された場合には、必要であれば分割食やインスリン治療を行なって高血糖にならないよう治療を行なうが、高血糖を恐れるあまりに極端なカロリー制限となり、胎児発育を阻害することのないような注意も重要である。これらの管理による適正な胎児発育が、児の糖尿病や高血圧などの成人病予防につながることになるであろう。さらに、授乳は母体および児の将来の肥満や高血糖を防ぐともいわれているので、特に妊娠糖尿病と診断された場合には、母乳栄養を確立させることが優先される。

最後に

小さく生まれた女性が将来妊娠糖尿病になりやすいことを紹介したが、このことは、近年周産期管理の進歩に伴い増加している低出生体重児や超低出生体重児を出産した母親やその子どもたちを、暗に心配させるものとなってはならない。妊娠中に女性が食習慣や生活習慣を見直すことで、児の健全な発育とその後の女性の健康につなげていくことが大切である。

参考文献

- 1) Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. 36: 62-67, Diabetologia, 1993.
- 2) Gluckman PD, Hanson MA: Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. 305: 1733-1736, Science, 2004.
- 3) 荒田尚子: 出生体重の低い母親の妊娠糖尿病発症リスク. 235: 822-826, 医学のあゆみ, 2010.
- 4) 藤田富雄, 豊田長康(編): 妊娠と糖尿病 診療スタンダード. 金芳堂, 2002.
- 5) Pettitt DJ, Jovanovic L: Low birth weight as a risk factor for gestational diabetes, diabetes, and impaired glucose tolerance during pregnancy. Suppl 2: 147-149, Diabetes Care, 2007.
- 6) 八代智子, 荒田尚子, 入江聖子, ほか: 母体の出生体重異常は妊娠中の耐糖能異常のリスクとなるか?. 10: 73-80, 糖尿病と妊娠, 2010.
- 7) Velez MP, Santos IS, Matijasevich A, et al: Maternal low birth weight and adverse perinatal outcomes: the 1982 Pelotas Birth Cohort Study, Brazil. 26: 112-119, Rev Panam Salud Publica, 2009.
- 8) Dempsey JC, Williams MA, Luthy DA, et al: Weight at birth and subsequent risk of preeclampsia as an adult. 189: 494-500, Am J Obstet Gynecol, 2003.

◆あらた なおこ

国立成育医療研究センター
母性医療診療部代謝内分泌内科
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

シンポジウム2

「母体栄養・子宮内環境とエピジェネティクス」

3. 妊婦自身の出生体重は妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群の発症やその他の妊娠結果に関連するか？

国立成育医療研究センター母性医療診療部¹⁾、同・周産期センター²⁾荒田 尚子¹⁾、青木 宏明²⁾、左合 治彦²⁾

低出生体重児は成人後の肥満、高血圧、糖尿病、心血管障害などの発症率が高いことが明らかにされている。また、4000g以上の高出生体重も将来のメタボリック症候群、特に肥満のリスクファクターになる。一方で、低出生体重児の reproductive health への悪影響の報告もあることから、妊婦自身の出生体重異常と妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群の発症やその他の妊娠結果との関連を検討した。

まず、出生コホート研究対象者を用いて母体出生体重の児出生体重や早産への影響を検討した。2003～4年に妊娠初期に登録された1701妊娠のうち、母体出生体重を自記式問診票で収集できた1169単胎妊娠例（母体低出生体重（～2499g）76例、正出生体重（2500～3999g）1075例、高出生体重（4000g～）18例を対象として妊娠結果を比較した。母体出生体重は児出生体重と良好な正相関を示し（ $p < 0.05$ ）、低出生体重児分娩の頻度は低出生体重母体で有意に高値（15.8%（低）、7.1%（正）、0%（高）、 $p < 0.05$ ）、早産率は低出生体重母体で高値であった（9.2%、5.4%、0%）。

次に、症例対照研究で妊娠糖尿病発症または妊娠高血圧症候群発症と妊婦自身の出生体重との関連性を検討した。本センターで2006～9年の間に妊娠分娩管理が行われた単胎妊婦のうち、従来妊娠糖尿病65例および正常耐糖能妊婦217例において、母体正常出生体重に対する低出生体重もしくは高出生体重の妊娠糖尿病発症オッズ比は、年齢、妊娠前BMI、糖尿病家族歴などを調整後、8.3（95% CI：3～27）および1.1（0.2-7.0）と母体低出生体重は妊娠糖尿病発症の有意なリスクであったが、高出生体重では明らかではなかった。同様に、妊娠高血圧症候群発症139例（妊娠高血圧症90例、子癇前症49例）および、同非発症対照妊婦827例で発症リスクを検討した。母体年齢、初経産、妊娠前BMI、妊娠糖尿病発症を調整後の妊娠高血圧発症オッズ比は低出生体重で3.9（1.8-7.9）、高出生体重で1.6（0.5-4.1）と母体低出生体重のみ妊娠高血圧発症のリスクとなった。

【結論】妊婦自身の低出生体重は妊娠糖尿病発症や妊娠高血圧合併、低出生体重児出生と明らかな関連があった。低出生体重で生まれた女性の疾患素因は、さらに胎内環境という点で増幅されて次世代へ継承される可能性がありその妊娠中の管理は重要と考えられる。

妊婦自身の低出生体重は妊娠結果および次世代へ悪影響を及ぼすか？

Does maternal low birth weight affect pregnancy outcome and affect the next generation?

国立成育医療研究センター母性医療診療部代謝内分泌内科

荒田尚子

緒言

Barker らにより胎児期の栄養環境が小児生活習慣病、生活習慣病の素因がつくられることが示され¹⁾、現在では出生体重に加えて生後の発育パターンも生活習慣病と関連することが明らかにされている²⁾。低出生体重児における成人後の肥満、高血圧、糖尿病、心血管疾患、脳血管障害などの生活習慣病の発症率が高いことが明らかである一方で、低出生体重児と排卵障害や不妊、さらには妊娠結果といった reproductive health への悪影響も海外で報告されている。低出生体重児分娩が増加している我が国において、reproductive health への悪影響は母親から次世代への生活習慣病素因の連鎖を加速させることになる。そこで、我が国における母体低出生体重の妊娠結果への影響を検討した。

1. 成育コホート研究対象者を用いた母体出生体重と妊娠結果との関連の検討

成育コホート研究は、妊娠中の栄養環境や生活環境と児の出生時の状況やその後の成長、アレルギー疾患、児の精神発達などの関連性

を明らかにすることを目的とした出生コホート研究であり、2003 年から約 2 年間で 1701 妊娠を妊娠初期に登録した。このコホート研究対象妊娠のうち、母体出生体重を自記式問診票で収集できた出生体重 4000g 未満の 1151 単胎妊娠例を今回の対象とした(表 1)。母体出生体重 2499g 未満を LBW 群 (n=76)、2500g ~ 3999g を NBW 群 (n=1075) とし、妊娠前の母体体格、妊娠結果を比較した。母親の妊娠前の身長は NBW 群に比較し LBW 群で有意に低値であったが ($p < 0.001$)、妊娠前体重、BMI に差はなかった(表 2)。早産率 (9.2%, 5.4%)、妊娠高血圧症候群 (3.9%, 2.7%)、妊娠糖尿病の発症頻度 (2.6%, 0.6%) はいずれも NBW 群に比較して LBW 群で高率ではあったが有意差はなかった(表 3)。一方、児の出生体重は NBW 群 (3000 ± 391 (mean \pm SD) g) に比較して LBW 群 (2853 ± 423 g) で有意に低値であり ($p < 0.05$)、LBW 群の低出生体重児 (2500g 未満) の頻度は 15.8% で NBW 群 (7.1%) に比較して有意に高頻度であった ($p < 0.05$) (表 4)。

2. 症例対照研究による母体出生体重と妊娠糖尿病発症との関連性の検討

本センターで2006年から2009年の間に妊娠分娩管理を行われた単胎妊婦のうち、耐糖能異常妊婦146名(妊娠糖尿病(GDM)65名、1点異常(OAV)81名)および、正常耐糖能妊婦217例を対象(表5)に、自記式問診票から妊婦自身の出生体重を収集し、母体低出生体重(2499g未満)の妊娠時耐糖能異常発症のリスクを検討した。母体低出生体重の割合は、正常耐糖能妊婦で2.8%、耐糖能異常妊婦で11.7%であり、GDM妊婦では15.4%とさらに高率であった(図1)。年齢、妊娠前BMI、糖尿病家族歴および原因不明の習慣性流早産で調整後、低出生体重の妊娠中耐糖能異常発症に対するオッズ比は、6.12(95%CI:2-18)、GDMでは8.28(3~27)と母体低出生体重は妊娠中耐糖能異常発症の有意なリスクであった(図2)。

【結論】日本人における母体の低出生体重と児の低出生体重や妊娠中の耐糖能障害発症との関連性を明らかにした。

【考察】低出生体重で生まれると、成人後に高血圧、糖代謝異常、心血管疾患などを高率に発生しやすいが、これらの疾患関連遺伝子情報とともにヒストンのメチル化などの変化、すなわちエピジェネティックな変化も次世代へ継承される³⁾。特に低出生体重で生まれた女性の場合は、自らの妊娠の際に糖代謝異常をはじめ妊娠高血圧症候群、早産、低出生体重児分娩、胎児発育遅延等を合併しやすいことが報告されている^{4, 5)}。このことは低出生体重で生まれた女性の疾患素因は、さらに胎内環境という点で増幅されて次世代へ継承される可能性を示している(図3)。次世代への疾患素因の継承を断ち来るとい

点から、低出生体重で生まれた児の食事や運動、禁煙といった生活環境の適正化と、低出生体重で出生した女性の妊娠中は、胎内環境を悪化させないための十分な妊娠管理を行う必要がある。

参考文献

- 1) Barker D. J., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, 1:1077-1081, 1986.
- 2) Gluckman P. D., Hanson M. A. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*, 305:1733-1736, 2004.
- 3) Drake A. J., Walker B. R. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J. Endocrinol.*, 180:1-16, 2004.
- 4) Pettitt D. J., Jovanovic L. Low birth weight as a risk factor for gestational diabetes, diabetes, and impaired glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care*, 30 Suppl 2:S147-149, 2007.
- 5) Velez M. P., et al. Maternal low birth weight and adverse perinatal outcomes: the 1982 Pelotas Birth Cohort Study, Brazil. *Rev. Panam. Salud. Publica.*, 26:112-119, 2009.

