

表2 各国ガイドラインに基づいた妊娠を考慮した糖尿病治療薬の選択

| | 妊娠前管理 [*] | 妊娠期 | 授乳期 |
|------------------------------------|---|--|---|
| 日本糖尿病学会(2008) ^{9,10)} | インスリン (Lis ^o , Asp ^o , Human) | インスリン (Lis ^o , Asp ^o , Human) | インスリン (Lis ^o , Asp ^o , Human) |
| 米国糖尿病学会(2008) ^{3,4)} | インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン ^b グリベンクラミド ^c | インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン ^b グリベンクラミド ^c | インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン グリベンクラミド アカルボース |
| 英国国立医療技術評価機構(2008) ^{5,6)} | インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン | インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン(2型糖尿病、妊娠糖尿病 ^{a,d}) グリベンクラミド(妊娠糖尿病のみ) ^{a,d} | インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン グリベンクラミド |
| カナダ糖尿病学会(2008) ⁸⁾ | インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン(多嚢胞性卵巣症候群のみ) | インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン(妊娠糖尿病のみ) ^d グリベンクラミド(妊娠糖尿病のみ) ^d | |
| 国際糖尿病機構(2009) ⁷⁾ | インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン ^o グリベンクラミド ^o | インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン ^{a,d} グリベンクラミド ^{a,d} | インスリン (Lis, Asp, Human) メトホルミン (グリベンクラミド) |

Lis: インスリンリスプロ、Asp: インスリンアスパルト、Human: ヒトインスリン

^o インフォームド・コンセントが必要、^b 原則は妊娠前にインスリンに変更、内服中に妊娠したものは妊娠したら直ちにインスリンに変更かつインスリンに変更するまでは継続、^c 臨床研究に限る、^d 妊娠糖尿病の第2選択薬、^e 2型糖尿病で有益性がみられる場合

日本糖尿病学会のガイドライン^{9,10)}では「妊娠前、妊娠中、周産期、授乳期の薬物療法にはインスリンを用いる」を原則とされているのに対し、海外のガイドラインではメトホルミンの使用が妊娠前、すなわち妊娠判明までの期間、授乳中に認められている。また妊娠糖尿病に対してはインスリンに次ぐ選択薬として、もしくは臨床研究に限ってメトホルミンとグリベンクラミドの使用が認められている。

II. 各糖尿病治療薬の妊娠中の使用に関するエビデンス

1. インスリン

妊娠中の薬物治療として十分なコンセンサスが得られているのはインスリン治療のみである。非妊娠時の治療においてアナログインスリンが主流となってきたことから、妊娠期においてもその安全性と効果に関するエビデンスの増加とともに使用可能なアナログ製剤が増加している。

1) 超速効型インスリンアナログ製剤 (インスリンリスプロ、インスリンアスパルト)

レギュラーインスリンの使用と比較して、毎食直前に注射できる利便性と低血糖を減らし、血糖コントロールを改善することが期待できることから妊娠中のインスリン治療の主流となっている。母体の血糖は胎盤を通過するが、インスリンは胎盤を通過しない。しかしながら、抗インスリン抗体 (IgG) との複合体は胎盤を通過し得ることから、アナログ製剤によるインスリン抗体の増加やそのための胎児へのインスリン移行による巨大児の増加などが懸念されたが、現在のところ超速効型インスリンアナログ製剤での問題は生じ

ていない。インスリンリスプロは、1型糖尿病や妊娠糖尿病に対するレギュラーインスリンとリスプロ使用の比較検討研究において、リスプロ群で低血糖は少なく食後血糖のコントロールが良好であり、母児合併症にも差がないことが後方視的研究で示された^{11,12)}。また1型糖尿病妊娠女性において、リスプロが胎盤を通過しないことも明らかにされた¹²⁾。インスリンアスパルトでは、ヒトインスリンとの1型糖尿病妊娠女性へのランダム化比較試験で、その有効性と安全性が示されている¹³⁾。3番目の超速効型インスリンアナログであるインスリングルリジンに関する妊婦への使用のデータはない。

2) 持効型インスリンアナログ

[インスリン グラルギン (グラルギン)]

妊娠期におけるグラルギン使用で最も懸念される事項は、グラルギンのIGF-1受容体への強い結合性とその細胞増殖作用である¹⁴⁾。これらは細胞レベルの研究の結果ではあるが、巨大児、糖尿病性網膜症の増悪、催腫瘍作用の可能性などが危惧される。以前には、1型糖尿病を対象とした症例対照研究で large for gestational age (LGA) 児が中間型インスリン群に比較しグラルギン群で多かったという報告もあったが¹⁵⁾、その後症例の蓄積により、妊娠中のグラルギン使用での妊娠転帰に関するメタアナリシス結果が2011年に報告された¹⁶⁾。メタ解析の対象となった試験は、妊娠糖尿病、もしくは妊娠前から1型あるいは2型糖尿病を罹患している妊婦に対してグラルギンとNPHが用いられたケース・コントロール試験とコホート研究、ランダム化比較試験の8試験であり、最終的に311名のグラルギン使用者と371名のNPHインスリン使用

者で解析された(図1)。その結果、周産期の母体転帰(重篤な低血糖、子癇前症の発現率、帝王切開分娩頻度)、新生児転帰(高ビリルビン血症、低血糖、呼吸窮迫症候群、先天奇形、4000g超の巨大児の発現頻度)はNPH群と比較してすべて同等であったと報告されている。その血糖コントロールの容易性から、海外およびわが国で1型糖尿病に対するグラルギンの使用報告は増加しており、今後使用可能な薬剤になりうる。

[インスリンデテミル(デテミル)]

グラルギンと異なり、IGF-1受容体への結合性が低いことから¹⁴⁾、安全性が以前より期待されていたが、それを裏付けるランダム化比較試験結果が2012年に報告された¹⁷⁾。妊娠希望または妊娠8~12週の1型糖尿病女性を対象にボーラスとしてインスリンアスパルトを使用されたデテミル群(152名)とNPH群(158名)とで比較試験を行い、母体の血糖コントロール、低血糖、胎児・新生児転帰を評価した結果、デテミルはNPHと比較して安全性・有効性が同等であった。この報告を基に、2012年に米国食品局の妊娠カテゴリー分類(FDA分類)はクラスCからクラスBへ引き上げられ、妊娠中使用可能な薬剤となった(同分類は記述式へ変更されることが決定され¹⁸⁾、現在は移行期である)。

2. 経口血糖降下薬

1) スルホニルウレア薬

以前のスルホニルウレア薬は、その胎盤移行性から胎児の高インスリン血症や低血糖を引き起こすため、妊娠中の使用は回避されてきた。第1世代スルホニルウレア薬(トルブタミド、クロルプロパミド)の胎盤通過性は約10~20%であるが、第2世代のグリベンクラミドは3.9%と胎盤移行が小さいことから¹⁹⁾、Langerらは404名の妊娠糖尿病女性に対し、グリベンクラミド治療を行った群(201例)はインスリン治療群(N=203)と比較して、児の転帰や母児合併症に差がないことを報告した²⁰⁾。また9つの研究をまとめたメタアナリシスでは、グリベンクラミドの使用は出生体重、出生週数、巨大児やLGA児、児の合併症などのリスクはインスリン使用者と変わらないことが示された²¹⁾。以上より、グリベンクラミドはインスリンに替わる妊娠糖尿病に対する治療薬となりうる。一方で、妊娠初期の催奇形性や流産への影響ははまだ確認されていない。その他のスルホニルウレア薬であるグリクラジドやグリメピリドでは、問題ないとされる症例報告^{22,23)}があるのみで情報は不十分である。

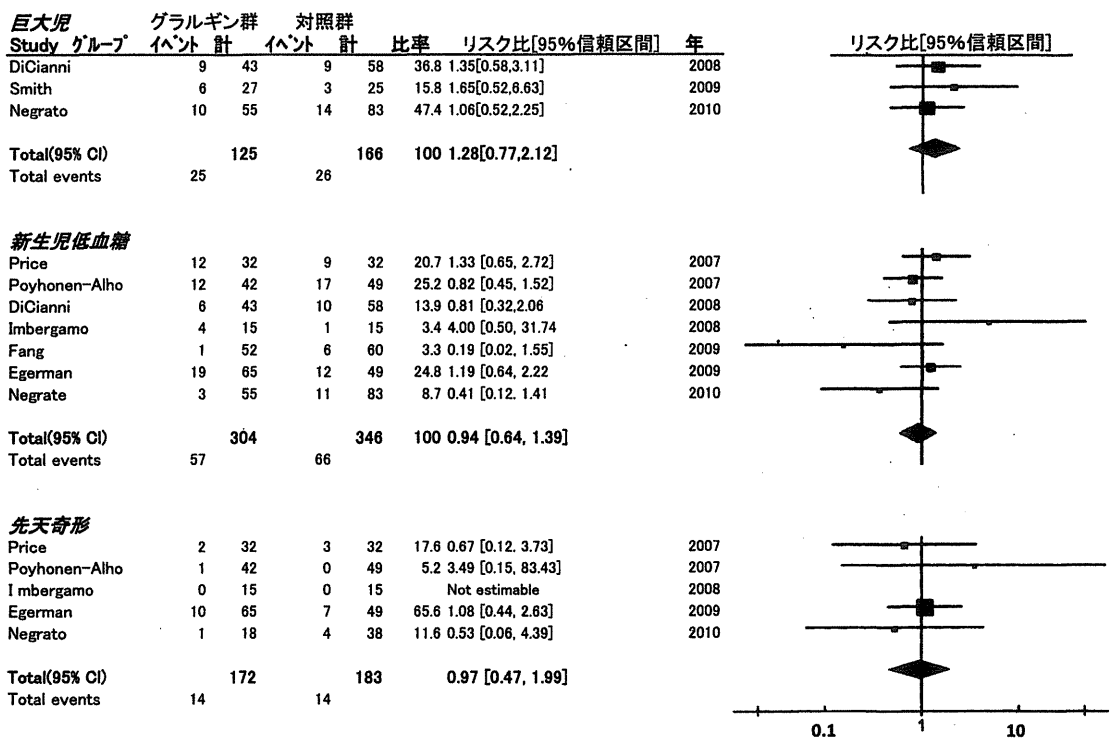


図1 妊娠中のインスリングラルギンの安全性：メタアナリシス結果¹⁶⁾

2) 速効型インスリン分泌促進薬

ナテグリニド、ミチグリニドに関する十分な情報は認められていない。

3) ビグアナイド薬 (メトホルミン)

メトホルミンは、インスリン抵抗性を伴う多嚢胞性卵巣症候群の排卵障害に使用されることから、妊娠第1三半期の使用報告例が集積されている。多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) または糖尿病女性報告例において、172例のメトホルミンの妊娠第1三半期暴露例と235例の対照群のメタアナリシスの結果が報告されたが、メトホルミンによる催奇形性は示されていない²⁴⁾ (図2)。一方で、妊娠初期から分娩時まで内服し出産したPCOS女性の臍帯血の報告では、同薬剤の胎盤通過性を示されていることから²⁵⁾、胎児毒性に関しては児の長期予後を含めた検討が必要となる。2008年に報告されたオセアニアの大規模なランダム化試験 (MIG-trial) では、妊娠糖尿病女性に対しメトホルミンを使用した363例とインスリンを使用した370例の妊娠転帰を比較し、差がないことが報告された²⁶⁾。2011年には、MIG-trial対象者から生まれた児の2歳児の追跡調査結果が報告され (MIG-TOFU)²⁷⁾、両群から生まれた児に総脂肪量と体脂肪に差はなく、インスリン群に比較してメトホルミン群では児の上腕中間の周囲径と肩甲骨下・二頭腕の皮膚厚が大であった。著者らは、メトホルミンに暴露された児は皮下脂肪が多いが、体脂肪はインスリン暴露児と同じであることから、メトホルミン胎内暴露が児の内臓脂肪の減少に影響する可能性があると考えしている。今後、脂肪分布を含めたadiposityとインスリン感受性に関する追跡調査が重要となる。またカナダにおいて、2型糖尿病妊婦を対象としたインスリン療法へのメトホルミンの併用に関するランダム化比較試験 (The Metformin in Women with Type 2 diabetes in Pregnancy (MiTy) trial) が実施中で

あり²⁸⁾、メトホルミンが2型糖尿病女性からその児への肥満やインスリン抵抗性の継承を断ち切る可能性が示されるかもしれない。

4) α-グルコシダーゼ阻害薬

アカルボースについては、GDM女性に対してインスリン療法を対照として行った前向き無作為化試験があり、この結果、血糖コントロールはほぼ同等であり、アカルボース群の6%にインスリン治療を要したが副作用や児の奇形は認めず、インスリンに替わる治療になりうるということが報告された²⁹⁾。ボグリボースの妊娠期使用の報告はないが、アカルボースと同様に腸管から吸収されないため理論上使用は可能である。体内循環のあるミグリトールの妊娠期使用の報告はない。

5) チアゾリジン誘導体

チアゾリジン誘導体であるピオグリタゾンに関する妊娠期使用の報告は明らかではない。ロシグリタゾン (国内未承認) に関しては胎盤通過性の報告があるが³⁰⁾、多嚢胞性卵巣症候群に対し妊娠初期に使用された症例において健常児が出生したと報告が数例あるのみである^{31,32,29)}。

3. インクレチン関連薬

GLP-1アナログ製剤やDPP-4阻害薬に関する妊娠期使用の報告はない。

Ⅲ. 各糖尿病治療薬の授乳中の使用に関するエビデンス

1. インスリン製剤

ヒトインスリンは母乳へ少量移行するが、児の腸管で消化されるため吸収はされないことから児への影響はない。わが国では、授乳中の薬物治療はインスリンが第一選択薬とされている。

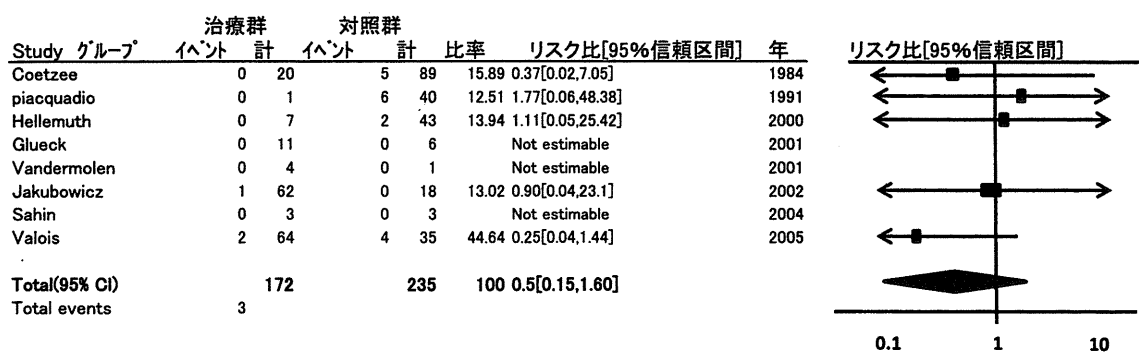


図2 第1三半期のメトホルミン暴露後の妊娠転帰 (糖尿病女性・多嚢胞性卵巣症候群):メタアナリシス結果²⁴⁾

2. 経口血糖降下薬

1) スルホニルウレア薬

グリベンクラミドを服用していた8例の女性の乳汁中における薬物の相対的乳児投与量（(relative infant dose；RID) 母親の服薬量に対する体重換算された児への推定服薬量の比率（%））は1.5%未満であり、3人の児に低血糖は起こらなかったとの報告がある³⁰⁾。一般的に10%未満の乳児摂取量であれば多くの薬剤は安全に使用できるとされていることから³³⁾、グリベンクラミド内服中の授乳は可能と考えられる。グリクラジドやグリメピリドの授乳に関するデータはない。

2) 速効型インスリン分泌促進薬

この薬剤の授乳に関するデータはない。

3) ビグアナイド薬

メトホルミンの乳汁移行に関する報告は、1日500mgを服用していた授乳婦の母乳と血漿を調べた報告があり、そのRIDは10%未満（0.18～0.65%）であった³³⁾。またメトホルミンを服用していた母からの授乳児（61名）と人工乳摂取児（50名）どの体重・身長・運動精神発達を6カ月まで追跡した結果、両群に差がなかったことから³⁴⁾、授乳中の同薬剤の内服は安全と考えられる。

4) α -グルコシダーゼ阻害薬

α -グルコシダーゼ阻害薬の授乳に関するデータはないが、ミグリトール以外の α -グルコシダーゼ阻害薬は生理学的に腸管からほとんど吸収されないため、母乳移行を考慮する必要はないであろう。

5) チアゾリジン誘導体

チアゾリジン誘導体に関する授乳に関するヒトの

データはない。

3. インクレチン関連薬

GLP-1 アナログ製剤やDPP-4阻害薬に関する授乳に関するデータはない。

IV. まとめ

エビデンスに基づいた妊娠に関連した各時期の糖尿病薬選択についてまとめたものが図3になる。妊娠前、妊娠中、授乳中に安全に投与可能と考えられている薬剤はヒトインスリン、リスプロ、アスパルトであり、持効型インスリンアナログとしては、デテミルの安全性がランダム化比較試験で示された。器官形成期の使用に関する安全性情報のない薬剤に関しては、妊娠前（挙児希望時）から避けることが原則であるが、催奇形性という観点からは、薬剤によるリスクよりはるかに高血糖によるリスクが高いことが予想されるため、妊娠前からの厳格な血糖のコントロールが最重要と考えられる。IGF-I受容体への結合作用が弱いデテミルの安全性が示されたことから、グラルギンは同薬剤の必要性がその胎児への不確実な影響を上回ると思われる時のみ使用可能である。メトホルミンは、そのインスリン抵抗性改善作用を考慮すると有用性が高く、催奇形性は否定的であることから妊娠判明後の中止でよい。妊娠糖尿病や妊娠中期以降の2型糖尿病へのメトホルミンの使用は、児の長期予後への影響が明らかではないことから、その使用ははまだ制限が必要であろう。同様に、グリベンクラミドの妊娠糖尿病への使用

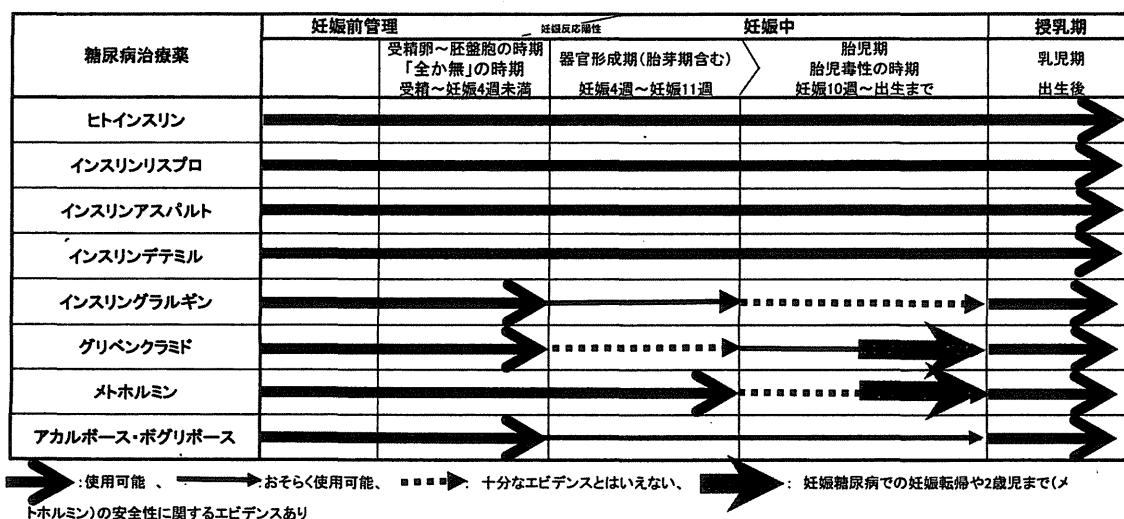


図3 エビデンスに基づいた妊娠を考慮した糖尿病治療薬の選択

は、インスリン拒否者などの代替薬として残されるが、日本での使用報告はほとんどない。体内循環のない α -グルコシダーゼであるアカルボースやボグリボースは理論的にも使用可能と考えられるが、妊娠中のこれらの効果や母体副作用に関する十分なデータはない。

授乳中の糖尿病治療薬の第一選択はインスリンである。しかしながら、経口血糖降下薬の乳汁分泌を考慮すると、グリベンクラミド、メトホルミン、アカルボースやボグリボースを内服しながらの授乳は可能と考えられる。母乳栄養の母児の肥満や糖尿病発症抑制という利点から、糖代謝異常褥婦にはとくに母乳栄養が推奨される。授乳中の糖尿病治療薬の選択肢が増えることはこの点を考慮しても重要である。

さらに、妊娠可能年齢女性の糖尿病を管理する際には、降圧薬や脂質異常症治療薬など他の薬剤の妊娠と授乳中のリスクに関しても精通しておく必要がある^{1, 35, 36)}。

薬物を投与される際は「添付文書」に従って処方されるのが原則ではあるが、臨床的に有用で疫学的研究でリスクが否定的といわれている薬剤の恩恵を受けられないという事態は避けられるべきである。そのためには、最新のエビデンスに基づいた薬物療法の選択を、患者への十分な説明と同意のうえで行うことが重要であり、日本の添付文書に反映されるような良質のエビデンスの創出を含め、医療者の一層の努力が必要と考えられる。

本稿の執筆に際し、ご助言をいただきました国立成育医療研究センター母性医療診療部 村島温子先生に深謝いたします。

なお、本内容の一部を第22回日本医療薬学会年會にて発表した。

参考文献

- 1) 伊藤真也, 村島温子: 妊娠と授乳 第1版. 伊藤真也他編, 南山堂, 東京, 2010
- 2) 末原節代, 和栗雅子, 若林可奈, 中西 功: 当センターにおける糖代謝異常妊婦の頻度と先天異常に関する検討. 糖尿病と妊娠, 10: 104-108, 2010
- 3) Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al.: Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*, 31: 1060-1079, 2008
- 4) Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al.: Managing preexisting diabetes for pregnancy: Technical Reviews and Consensus Recommendations for Care American Diabetes Association, Alexandria, Virginia, 2008
- 5) Management of diabetes from preconception to the postnatal period: Summary of NICE guidance. *BMJ*: 336 714-717, 2008
- 6) National Collaborating Center for Women's and Children's Health: Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period, 2008 (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11946/41320/41320.pdf>)
- 7) International Diabetes Federation: Global guideline pregnancy and diabetes, 2009 (http://www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy_EN_RTP.pdf)
- 8) Canadian Diabetes Association: 2008 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian J Diabetes*, 32: 168-180, 2008. (<http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>)
- 9) 日本糖尿病学会: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 南江堂, 東京, 2010
- 10) 日本糖尿病学会: 糖尿病治療ガイド 2012-2013. 文光堂, 東京, 2012
- 11) Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, et al.: Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 58: 115-121, 2002
- 12) Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, et al.: Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care*, 22: 1422-1427, 1999
- 13) Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al.: Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care*, 30: 771-776, 2007
- 14) Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et al.: Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*, 49: 999-1005, 2000
- 15) Imbergamo MP, Amato MC, Sciortino G, et al.: Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a case-control study. *Clin Ther*, 30: 1476-1484, 2008
- 16) Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS: Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 45: 9-16, 2011
- 17) Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al.: Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 35: 2012-2017, 2012
- 18) Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products: Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. *Federal Register*, 73: 30831, 2008
- 19) Elliott BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Pridhoda T: Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol*, 171: 653-660, 1994
- 20) Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 343: 1134-1138, 2000
- 21) Moretti ME, Rezvani M, Koren G: Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother*, 42: 483-490, 2008
- 22) Kolagasi O, Sari F, Akar M, Sari R: Normal pregnancy and healthy child after continued exposure to gliclazide and ramipril during pregnancy. *Ann Pharmacother*, 43: 147-149, 2009

- 23) Kalyoncu NI, Yaris F, Kadioglu M, et al. : Pregnancy outcome following exposure to orlistat, ramipril, glimepiride in a woman with metabolic syndrome. *Saudi Med J*, 26 : 497-499, 2005
- 24) Gilbert C, Valois M, Koren G : Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin : a meta-analysis. *Fertil Steril*, 86 : 658-663, 2006
- 25) Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM : Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 83 : 1575-1578, 2005
- 26) Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP : Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*, 358 : 2003-2015, 2008
- 27) Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. : Metformin in gestational diabetes : the offspring follow-up (MiG TOFU) : body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*, 34 : 2279-2284, 2011
- 28) Feig DS, Moses RG : Metformin therapy during pregnancy : good for the goose and good for the gosling too? *Diabetes Care*, 34 : 2329-2330, 2011
- 29) de Veciana M, Trail PA, Evans AJ, Dulaney K : A comparison of oral acarbose and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 99 : 5S, 2002
- 30) Chan LY, Yeung JH, Lau TK : Placental transfer of rosiglitazone in the first trimester of human pregnancy. *Fertil Steril*, 83 : 955-958, 2005
- 31) Choi JS, Han JY, Ahn HK, et al. : Exposure to rosiglitazone and fluoxetine in the first trimester of pregnancy. *Diabetes Care*, 29 : 2176, 2006
- 32) Haddad GF, Jodicke C, Thomas MA, Williams DB, Aubuchon M : Case series of rosiglitazone used during the first trimester of pregnancy. *Reprod Toxicol*, 26 : 183-184, 2008
- 33) Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, et al. : Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care*, 28 : 1851-1855, 2005
- 34) Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, Padilla G, Wan S : Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol*, 105 : 1437-1441, 2005
- 35) Hale TW : Medications and Mother's Milk. (15th ed.) Hale Publishing, Amarillo, 7-19, 2012
- 36) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ : Drugs in Pregnancy and Lactation. (9th ed.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011

【特集】妊娠糖尿病

妊娠糖尿病の血糖管理法の実際

和栗 雅子

大阪府立母子保健総合医療センター母性内科

キーワード：食事療法，インスリン療法，血糖自己測定，HbA1c，グリコアルブミン

はじめに

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)であっても，妊娠中に高血糖状態が続いた場合，種々の母児合併症が生じやすくなるため，血糖はできるだけ健常人と同じレベルに維持しなければならない。

2010年にGDMの定義や診断基準が改訂され，OGTTで1点異常でもGDMと診断されることになった。そのため，管理する対象が約3~4倍に増え，産科でGDMの管理をせざるを得なくなった施設もあるのではないと思われる。また「1点異常のGDMでも従来通りの管理法を行ったほうがいいのか，その必要はないのか」に関して，まだ統一された見解はなく，どの施設も試行錯誤しながら実際の指導を行っていると思われる。

本稿では，妊娠糖尿病の血糖管理法の実際について，従来より大阪府立母子保健総合医療センター(以下，当センター)で行っている方法を示し，解説する。

診断後の手順

GDMと診断した日に食事療法の簡単な説明と，血糖自己測定(Self-monitoring of Blood Glu-

cose : SMBG)を開始する。1~2週間内に次回の診察と栄養指導の予約をとり，栄養士による栄養指導後，診察室でSMBG結果を確認する。その後は，産科の通常の健診日にSMBGの値や体重・血圧を確認し，血糖値，HbA1c，GA値は1回/2~4週(2項目/月)測定する。外来受診は基本的には産科の健診日と同日だが，血糖コントロール不良時には1回/1~2週に回数を増やすこともある。軽度のGDM症例では外来で十分管理可能だが，重度の場合や早急に血糖の是正が必要と考えられる場合は教育入院とする。運動可能例は運動療法も取り入れ，食事・運動療法を励行しても管理不十分であれば，インスリン療法開始とする。

当センターでは，栄養士による個別指導をGDM全例に行うことが困難であり，1点異常のGDMの場合は原則として集団指導とし，必要に応じ個別指導としている。また，SMBGも全例行うことは困難で，1点異常のGDMでは，はじめはOGTTで陽性となった時間帯の血糖値を外来で測定し，高値を示すことがあればSMBGも開始している。但し，はじめに述べたように，1点異常のGDMの管理に関して統一された見解はなく現在検討中であるので，可能な施設は全例個別栄養指導とSMBGを行った方がいいのかもしれない。

表1 妊娠中の血糖管理目標値

| | | |
|---------------|----------|---------------------------|
| 血糖値 | 空腹時 | 70~100mg/dL |
| | 食後1時間 | ≤140mg/dL |
| | 食後2時間 | ≤120mg/dL |
| | 3:00am前後 | 70~100mg/dL HbA1c. |
| JDS* (NGSP**) | | ≤5.3 (5.7) % GA ≤15.7% |

*JDS: Japan Diabetes Society (従来のわが国の標準値)

**NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program (国際標準値)

妊娠中の血糖コントロール目標値

欧米の報告では、正常耐糖能妊婦の早朝空腹時血糖は平均75(51~99)mg/dL、食後最高値は約70分後で平均110(68~140)mg/dLと報告されている¹⁾。糖代謝異常妊婦において、空腹時血糖が95mg/dL以上で巨大児が増加した²⁾、平均血糖値86mg/dL以下で低体重児、105mg/dL以上で巨大児が増加した³⁾、食後1時間の血糖値が空腹時血糖値よりも巨大児発症の頻度に関与し、巨大児発症を減少させるには食後1時間値は120~140mg/dLまでに抑えるべきである⁴⁾、食後1時間値140mg/dL以下を目標にコントロールすると周産期合併症が減少した⁵⁾という報告もある。巨大児の発生率は妊娠32週までの食後血糖値に左右されるが、食後1時間値<130mg/dLの場合にはSGA (small for gestational age infants)の発生率が上昇する⁶⁾ことも報告されている。

わが国の正常妊婦の妊娠中の血糖値や血糖管理指標であるHbA1c値、GA値の推移については、「日本糖尿病・妊娠学会グリコアルブミンに関する調査検討委員会」より報告されており、正常妊婦における平均血糖値は80~90mg/dL、HbA1c (JDS値)4.1~5.3%、GA11.5~15.7%と考えられた⁷⁾。糖代謝異常妊婦における母児合併症とこれらの血糖管理指標の関連の検討では、HbA1c≥5.4%群ではHbA1c≤5.3%群に比して児の合併症に差

は認められなかったが、GA≥15.8%群ではGA≤15.7%群に比して、新生児低血糖・多血症・呼吸障害・large for date (LFD)児の頻度は高かった⁸⁾。

以上の結果とACOG⁹⁾や日本産科婦人科学会¹⁰⁾により推奨されている妊娠中の血糖コントロール目標値をまとめて表1に示す。

血糖自己測定

SMBGの回数や時間帯は表2に示すが、3回/日(毎食後)、4回/日(空腹時、毎食後)、7回/日(毎食前後、就寝前)など、血糖コントロール状態により症例毎に決める。SMBGを導入する場合、1日の日内変動把握のため、1回は7回/日測定するが、その後は4回/日・3日間行い、目標値を超える時間帯はその後も継続する。目標値内が3日間続いても、その後の妊娠経過とともに上昇する可能性も高いため1~2回/週は4回/日を測定するよう指導する。管理目標内に保っている場合は2~4週に1回程度の測定で済むことも多い。

従来、SMBGはインスリン使用症例のみ保険適用であったが、2012年4月からはインスリン不使用の糖代謝異常妊婦にも適用になった。ただし、妊娠して初めて診断されたovert diabetesやhigh risk GDMに対してのみであり、上記の条件を満たさないGDM症例は従来通り、自己負担あるいは施設負担であることに注意する。

食事療法

妊娠中の食事療法の特徴は、胎児の発育に必要なエネルギー量を付加することと、血糖の変動を少なくするために分割食を取り入れることである。

1) 摂取総カロリー量

1日の総カロリー量の設定は、標準体重(身長(m)²×22)×25~30kcal(×25はベッド上安静時、×30は日常生活時)を基本とし、肥満妊婦(非妊時

表2 妊娠中, および産褥期の管理

| 妊娠中 | | 朝食 | | 昼食 | | 夕食 | | 眠前 | 夜間 |
|-------|------|--|----------------|--|-----|----|-----|----|---------|
| 時間帯 | | 前 | 後2h | 前 | 後2h | 前 | 後2h | | 3:00am頃 |
| SMBG | 3回/日 | | G | | G | | G | | |
| | 4回/日 | G | G | | G | | G | | |
| | 7回/日 | G | G | G | G | G | G | G | (G) |
| 食事 | | ① ¹ 2 : 1 ② ³ a 1単位 | 2 : 1 b 2単位 | 2 : 1 ² c 2単位 ² | | | | | |
| インスリン | | ① R/Q ② R/Q | R/Q R/Q | R/Q R/Q | | | N | | |

分娩中 SMBG⁴で確認しながら
皮下注射 朝にNを打っている場合は1/2量程度, 毎食前または4~6時間ごとにR/Qを投与
静脈内投与 5%ブドウ糖液100mL/時間(点滴)+R0.5~1.0単位/時間(微量注入ポンプ)

G: 血糖測定, R/Q: 速効型または超速効型(U), N: 中間型(U)

¹朝・昼・夕食分をそれぞれ2:1に分ける。²症例に応じて夕食後2時間が眠前に補食。³a+b+c=1,280kcal(16単位)または1,440(18単位)kcalが多い。⁴SMBGは4~6時間ごと, 血糖の変動の激しい場合は1~2時間ごと。

BMI \geq 25)は妊娠中は付加なく, 授乳中に関しては個別指導となっている。非肥満妊婦(非妊時BMI<25)では, 妊娠時期によって付加量を変更する。付加量に関しては, 「日本人の食事摂取基準」¹⁾(妊娠初期+50, 妊娠中期+250, 妊娠末期+450, 産褥期+350kcalを推奨)や「産婦人科診療ガイドライン—産科編」²⁾(妊娠時期に関わらず+200kcalを推奨)を採用することが多い。胎児の発育状態から考え, 筆者は前者で指導している。

2) 分割食

食後血糖を抑える方法として, 食事を6回に分割してとることが有効である。その場合, 朝昼夕とその2~3時間後に食事を2:1ないし1:1の割合に分割して摂取する。

ただし, 食事を1/3あるいは1/2残して, 残した分を間食として摂取することは難しい場合が多いことと, 血糖上昇に強く影響するのは糖質であるため, 3食の主食のご飯・パン類・麺類を減らし, 間食としておにぎりやパン, 食事時間にとらなかった果物, 乳製品を摂取するように指導している。指示としては総カロリー量が1,680kcalの場

合1,280kcal+5単位(間食として1, 2, 2単位), 1,840kcalの場合1,440+5単位(間食として1, 2, 2単位)と表記するとわかりやすい。

なお, 全例に分割食が必要というわけではなく, 1日3回食で食後血糖が目標値を超えなければ, 分割食にしなくてもよいが, 食後の急峻な血糖上昇や食前の低血糖がみられる例では分割食を強く推奨する。「仕事や生活リズムでどうしても分割食にできない」といわれる場合もあるが, 摂取しやすい時間を見つけることや栄養バランスも考えて作られ個包装されたクラッカー・ビスケット類なども利用し色々工夫するように指導する。

運動療法

1) 運動療法の効果

妊娠によって生じたインスリン抵抗性が主な原因で糖代謝異常が生じたような場合においては, 運動は補助療法として安全で効果的といわれており³⁾, 運動を取り入れることによってインスリン感受性が高まり, 耐糖能が改善し, インスリン治療を回避できる場合も多い。

GDM患者での運動の急性効果として、軽・中等度運動群は30分の運動直後の血糖値は対照群に比し低下したという報告がある¹⁴⁾。また、GDM患者での運動の継続効果としては、食事療法のみと食事療法に加え毎回20分の上肢エルゴメータートレーニング(50%VO₂max)を週3回・6週間実施した群の糖代謝(HbA_{1c}値、空腹時血糖、糖負荷試験に対する反応)を比較し、いずれも食事群に比較して食事+運動療法群の方が明らかに有効であった¹⁵⁾。ADAも運動療法は食事療法のみでは正常血糖値を得られないGDM患者の補助的な治療になると推奨している¹⁶⁾。

ただし、運動療法を開始する前に、内科的・産科的・整形外科的に禁忌例でないか必ず確認する。

2) 運動内容や注意点

自覚的運動強度のスコアで「ややきつい」以下の運動であれば、妊娠することや流産、先天異常の頻度に影響ないことも知られており¹⁷⁾、日本臨床スポーツ医学会では、150bpm以下で自覚的運動強度で「ややきつい」を許容限度としている¹⁸⁾。しかし、妊娠前に運動していなかった妊婦や長時間の連続運動を行う場合はワンランク下げたほうが良いと考えられ、多くの症例においては、母体心拍数135bpm程度に相当する自覚的運動強度で「やや楽である」以下、週3~4回、1回の運動時間は60分以内を目安とすることが推奨される。

自然流産のほとんどは妊娠12週未満であるので、開始時期は原則として12週以降で妊娠経過に異常がないこととされる。しかし、安定期に入る16週頃に前値胎盤の診断も可能になることより、スポーツ開始を妊娠16週以降とする意見もある。終了時期は妊娠経過が順調であれば制限しない。子宮収縮の日内変動、陣痛発来周期の検討より子宮収縮出現頻度が少ない午前10時~午後2時ころが妊婦スポーツに適した時間帯と考えられている¹⁹⁾。

競技性の高い種目、炎天下や寒冷時に行うもの、関節の深い曲げ伸ばしや跳躍運動、瞬発力を要する運動、長時間立位のスポーツ、腹部に圧迫の加わるような動荷重運動は避ける²⁰⁾。もし子宮収縮を認めれば運動を中止する。

母体の血圧、胎児心拍数、子宮の活動性を監視しながら使用できる5種類の器具の使用経験が報告されており²¹⁾、上半身の筋肉を使用し、体幹・下肢に過度の荷重負荷をかけない器具—上肢エルゴメーター・半座位エルゴメータなど—を用いた運動は最も安全であると思われるが、専用の器具を設置している施設は少なく、手軽さの面からウォーキングやヨガ・妊婦体操などの運動が推奨される。

薬物療法

GDM例の多くは食事療法・運動療法で十分管理できることが多いが、これらを励行しても血糖が目標値を超えた場合、薬物療法を導入する。

1) 経口血糖降下薬

経口血糖降下薬は、胎盤通過性があり、児への種々の悪影響が指摘されていたり、発売間もなくして児への影響が不明であることが多い。最近一部の経口血糖降下薬でGDMや2型糖尿病妊婦に使用して問題なく有効であったという報告も増えてきているため、費用やQOLも含めて考慮すると今後使用されるようになるかもしれない。しかし、多くは胎児への安全性が確立されているわけではなく、児の長期予後に関しても不明であり、わが国においては現段階では経口血糖降下薬の使用は時期尚早と考えられているため、一般的に妊娠中は安全性が確認されているインスリン療法を行う。

2) インスリン製剤

現在日本で使用されているインスリン製剤には、発現時間の早い順に超速効型、速効型、中間型、持効型があり持続時間も異なり、個々の症例

に合わせた使用法が可能である。

超速効型製剤は、以前よりFDAのカテゴリーBであり、催奇形性、胎盤通過性、インスリン抗体や胎児・新生児の合併症に関しては速効型と差はなく、特に問題ないと考えられている。

持効型製剤は中間型製剤に比べ、持続時間が長く効果が安定しているため、血糖コントロールしやすい。しかし、グラルギンはIGF-1受容体への結合性が強く増殖作用もあることから、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ている。しかし、最近流産や奇形発生率は一般の発生率と変わらないことが報告され²⁰⁾、海外およびわが国でも使用報告は徐々に増えてきているが、現段階での使用は時期尚早と思われる。デテムルはIGF-1受容体への結合性がグラルギンに比しかなり低く、ケースコントロール研究において胎児への安全性が認められ²¹⁾、2012年よりFDAのカテゴリーBになり妊婦へ使用しやすくなった。

3) インスリン療法の実際

GDMにインスリンを導入する場合、少量から開始するが、具体的には、空腹時血糖が100mg/dL以上であれば中間型インスリンを、食後2時間値が120mg/dL以上であれば超速効型インスリンを2~4単位くらいから開始することが多い。GDMでは超速効型3回のみで十分な場合も多いが、基礎分泌能が低下している例では超速効型3回+中間型1回の4回打ちが必要な場合もある。

表2にインスリン投与回数と製剤の組み合わせの例を示す。ある時間帯の血糖値を2~3日みて、毎食前後の対比で食前の超速効型あるいは速効型インスリンの量を、眼前と朝の空腹時血糖値の対比で中間型インスリンの量を変更し調節する方法の方が早期に安定しやすい場合が多い。1回の変更は超速効型は1~2単位、中間型は2~4単位が適当と考えられるが、体格・インスリン分泌や抵抗性の程度により個人差はある。

胎盤から産生されるヒト胎盤ラクトゲンやプロゲステロンなどのインスリン拮抗ホルモンの分泌量増加やアディポサイトカインの影響により、妊娠経過とともにインスリン必要量や回数が増えることが多いので、SMBGの値をみながらインスリン量を調節する。

分娩中の管理

分娩時母体高血糖は胎児・新生児仮死および新生児低血糖と関連する²²⁾。分娩中の母体血糖の目標値に関してはいくつかの報告があり70~120mg/dL²³⁾、70~110mg/dL²⁴⁾、70~90mg/dL²⁵⁾にるのがよいとされている。そのため分娩開始とともに1~3時間ごとに血糖を測定し必要に応じてインスリン投与量を調節する。耐糖能異常が軽度なGDM例ではインスリン皮下注射で十分管理可能な場合や、分娩中のインスリン投与が必要ない場合も多いが、なかには、微量注入ポンプを用いインスリンの静脈内投与による管理が必要な場合もあり、症例に合わせて選択する。

産褥期の管理

産褥期は、分娩により胎盤による影響が消失するため、インスリン必要量は低下し分娩前の約1/2~2/3あるいは妊娠前と同量になることが多い。GDM例ではインスリンが不要になる例も少なくないが、そうでない場合は最初は分娩前の半分量から開始しSMBGの値をみながら調節する。母乳哺育が終了するまでは経口血糖降下薬は使用せずインスリンを使用する。なお、授乳100mLあたり80kcalのエネルギーを消費すると言われてるので、授乳量を考慮し食事量を増やすが、それでもインスリン使用中では授乳後に低血糖を起こすことがある。初めはいつもよりSMBGの回数を増やし、その値をみながら必要に応じて、インスリンの減量や予防的な補食をとるように指導する。

おわりに

GDMの管理法として、SMBG、食事療法、運動療法、インスリン療法について述べた。GDMと診断したら、妊婦と胎児のために可及的早期に厳格な治療・管理を開始・継続しなければならない。SMBGやインスリン療法などは内科で管理し、個別栄養指導は栄養士が行うが、簡単な食事・運動療法は診断当日からでも開始したほうがよいため、本稿を参考にさせていただきたい。

文献

- 1) Yogeve Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight non-diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 949—953
- 2) Langer O, Berkus M, Brustman L, et al. Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl 2): 186—190
- 3) Langer O, Levy J, Brustman L, et al. Glycemic control in gestational diabetes mellitus—how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 646—653
- 4) Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development—Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 103—111
- 5) de Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 1237—1241
- 6) Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, et al. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1251—1257
- 7) 平松祐司, 清水一紀, 大森安恵, 他. 正常妊婦におけるグリコアルブミン、ヘモグロビン A1c の基準範囲の設定. *糖尿病と妊娠* 2010; 10: 22—26
- 8) 清水一紀, 平松祐司, 大森安恵, 他. 糖尿病合併妊婦および妊娠糖尿病におけるグリコアルブミンと母児合併症に関する調査. *糖尿病と妊娠* 2010; 10: 27—31
- 9) ACOG Practice Bulletin. Number 60: Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675—685
- 10) 妊婦の糖尿病診断基準ならびに管理検討小委員会, 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* 1985; 37: 473—477
- 11) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会. 日本人の食事摂取基準[2010年版]. 東京: 第一出版; 2010. p. 43—61
- 12) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011. 東京: 日本産科婦人科学会; 2011. p. 142—146
- 13) Bung P, Bung C, Artal R. Therapeutic exercise for insulin-requiring gestational diabetics: effects on the fetus—results of a randomized prospective longitudinal study. *J Perinat Med* 1993; 21: 125—137
- 14) Avery MD, Walker AJ. Acute effect of exercise on blood glucose and insulin levels in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 52—58
- 15) Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 415—419
- 16) Jovanovic L. American Diabetes Association's Fourth International Workshop: conference on gestational diabetes mellitus: summary and discussion. *Therapeutic interventions* 1998; 21 (Suppl 2): B131—137
- 17) 落合和徳 (訳): 運動, 妊よう性および妊娠初期 (ジェームス・クラブ著, 目崎 登監訳: 妊娠中のハンドブック). 東京: 大修館書店; 2000. p. 59—69
- 18) 日本臨床スポーツ医学会. 妊婦スポーツの安全管理基準. *日本臨床スポーツ医学会誌* 2010; 18 (2): 216—218
- 19) 荒木良二. 妊婦日常生活の子宮収縮に及ぼす影響に関する研究. *日産婦誌* 1984; 36: 589—598
- 20) Artal R, Masaki DI, Khodiguian N, et al. Exercise

- prescription in pregnancy: weight-bearing versus non-weight-bearing exercise. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1464—1469
- 21) Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Comparative evaluation of uterine response to exercise on five aerobic machines. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 754—756
- 22) Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, et al. Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. *Diabet Med* 2008; 25: 993—996
- 23) Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 2012—2017
- 24) Mimouni F, Tsang RC. Pregnancy outcome in insulin-dependent diabetes: temporal relationships with metabolic control during specific pregnancy periods. *Am J Perinatol* 1988; 5: 334—338
- 25) Coustan D. Delivery: timing, mode, and management. In: Reece EA, Coustan DR, eds. *Diabetes Mellitus in Pregnancy*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995, p. 353—360
- 26) ACOG Practice Bulletin. Number 60: Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675—685
- 27) Jovanovic L. Glucose and insulin requirements during labor and delivery: The case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes. *Endocr Pract* 2004; 10 (suppl 2): 40—45

The Management of Gestational Diabetes Mellitus

Masako WAGURI

Department of Maternal Medicine, Osaka Medical Center and Research Institute
for Maternal and Child Health, Osaka

Key words: Diet Therapy, Insulin Therapy, Self-monitoring Blood Glucose; SMBG, Hemoglobin A1c; HbA1c, Glycoalbumin; GA

4

妊娠糖尿病の説明


今まで糖尿病とは無縁と思っていた人が、突然「妊娠糖尿病です」と言われると、「糖尿病になってしまった」と、ほとんどの人はショックを受ける。反対に「妊娠糖尿病は糖尿病ではないから大丈夫」「産後正常に戻るから心配いらない」という安易な不安解消により、産後放置してしまい、気づいた時には完全に糖尿病になってしまっていることがある。さらに、糖尿病合併症になって初めて気づくという例もある。これらは、医療者による初めの説明が不十分のため、患者が思い込んでしまうとも考えられるので、医療者は言葉を選んで説明しないといけない。

本稿では、妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus: GDM) と初めて診断された妊婦への説明、対応の仕方について失敗例と成功例を交えて解説する。

失敗例


Dr. 「OGTTの結果、妊娠糖尿病です」

(わかりにくい専門用語の使用。結果を印刷したものも渡さず、図表を示しながらの説明もない)

 「えっ！ 糖尿病ですか？ ショックです……」

Dr. 「妊娠糖尿病とは、妊娠中に初めて発見、または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常で、明らかな糖尿病は含めないで、糖尿病ではないですよ」

(定義をそのまま使用しているため、わかりにくい。安易な不安解消)

 「よかった、糖尿病ではないんですね！」

Dr. 「でも、妊娠中血糖が高いと胎児や新生児に悪い影響を及ぼしますから、厳格な血糖管理が必要です！」

(どんな影響か具体的に言わず、悪影響が100%起こるように受け取られる言い方であり、患者を必要以上に怖がらせてしまう。厳格な血糖管理とは具体的にどのようなものかわからないが、厳しく大変そうに感じる)

 「悪い影響、というのは後遺症が残るものですか？」

Dr. (患者の問いには答えず)「厳格な血糖管理のためには、まずSMBG(わかりにくい専門用語)と食事療法をしなくてははいけません。SMBGの仕方は、今から看護師が説明します。栄養指導は次回受診日に予約しておきますので、それまでは自分なりに食事に気をつけておいて下さい。それでもダメなときは運動療法やインスリン注射になります」

(詳しく説明せず、一方的に言って終了。患者が自己流の食事療法で極端な糖質制限をし

てしまう恐れあり。突然、注射の話まで聞くと怖がってしまう)

何がよくないの？

医療者が通常使用し、慣れている略語でも、初めて聞く患者はわからないことが多いのにもかかわらず、専門用語や略語を多用している。具体的に説明せず、安易に不安解消したり、必要以上に怖がらせたりしている。血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose; SMBG) や 栄養指導がなぜ必要か説明せず、機械的・半強制的にすべきことを伝えるだけである。

また、自己流の食事療法を勧めると、胎児に悪い影響を及ぼしたくない患者が、自己判断で必要以上に極端な糖質制限をしてしまう結果となりかねない。確かに多くの施設では、その日すぐに栄養士による栄養指導を受けるのは困難であり、忙しい外来中に医師が栄養指導内容まで詳しく説明することは難しいが、簡単にできることを2、3挙げることはできるはずである。また、一度にたくさん説明しても理解できず、特に注射と聞くと混乱するため、初めから薬物(インスリン)や運動の話までは入れず、その後必要になってから説明する。

NGワードと行動

●「言うとおりにしないと、早産や死産になる(後遺症が残る)」

☞治療拒否の患者にきちんと治療を受けてもらうように言ったつもりかもしれないが、「言うとおりにしないと」「死産や後遺症」など、脅すような言葉を使っている。

●「妊娠糖尿病は、産後正常に戻るから大丈夫」

☞初めにこのように説明されると、患者は産後全員が正常に戻ると信じ込み、産後の再診断やその後のフォローアップの定期検査を受けないこともある。

●「産後の再診断検査で正常だったから、大丈夫」

☞産後の再診断は1~3カ月後に行うが、授乳中で低くなっているだけであることも多く、卒乳後、境界型や糖尿病型になることがあるため、安易に大丈夫と言い切れない。

●「太ってるから妊娠糖尿病になった。今から減量！」

☞太っていることを責めるような言い方になっている。妊娠中の極端な減量は胎児の発育を抑えることに繋がり、良くない(ただし、体重が過剰に増加してもいけないので、体重管理・経過観察をしていくことは説明する)。

●患者に検査結果を渡さない。

☞経口ブドウ糖負荷試験(oral glucose tolerance test: OGTT)やHbA1cの結果をプリントして、正常値などを記入しながら説明しないと患者は理解しづらい。

●患者に図表など見せずに話すだけ。

☞話を聞くだけでは理解しづらく、図表を見ながら説明を受けるほうが理解しやすい。

●患者の顔を見ないで(カルテばかり見て)一方的に話す。

☞医者がカルテばかり見て話してしまうと、患者も理解しようという気にならない。また、ときどき患者の目を見て、理解しているか確認しながら話したほうがよい。

症例

Dr. 「検査の結果、(診断基準を記載した冊子やプリントした検査結果を見せながら)1時間値と2時間値が基準値を超えているので、妊娠糖尿病ですね」

☞「というと、糖尿病ですか? ショックです……」

Dr. 「妊娠糖尿病というのは、胎盤から出るホルモンなどの影響で、妊娠中に一時的に血糖が上がっていることがほとんどなので、産後に正常化することが多いです」
(全部とは言い切らない)

☞「よかった、糖尿病ではないんですね!」

Dr. 「でも、妊娠中血糖が高い状態が続くとお腹の赤ちゃんが大きくなり過ぎて、難産になったり、生まれてから低血糖や黄疸などになることがあります(図を示しながら、胎児や新生児への影響について具体的に説明する)。また、産後いったん正常化しても何年後かに糖尿病になっていることもあるので、産後の再検査やその後の定期的な検査は受けたほうがいいですね」

☞「私も、そうなるかもしれないのですか?」

Dr. 「今から血糖をいい状態にしておけば、防ぐことができる場合が多いですよ」
(前向きに治療に取り組めるようにする)

☞「どうしたらいいのですか?」

Dr. 「まず、普段の血糖がどんな状態か、簡易の血糖測定器を使って測ってみましょう。空腹時と毎食後の1日4回測定し、空腹時100mg/dL以下、食後120mg/dL以下(具体的な目標値を挙げる)が目標値ですので、そうなるように食事内容を工夫して、血糖をいい状態に保つようにします」

(と同時に、SMBGノートに次の診察までに最低測定すべき日や時間帯をマーカーなどで囲い、欄外に目標値を書いて渡す)

☞「血糖は、出産するまでずっと測定するのですか?」

Dr. 「目標値を超えている時間帯は続けて測定して下さい。全部目標値内でも、妊娠週数が進むと血糖が上昇していくことがあるので、回数は減らしても測定は続けるほうがいいですね。結果を見ながら測定の回数や時間帯を変更しますので、診察時に説明します。このあと、血糖測定の仕方は看護師が説明しますね」

☞「わかりました。食事内容の工夫とは、どうしたらいいですか? 甘いものを減らせばいい

いですか?」

Dr. 「自己流で極端な糖質制限をするのは、お腹の赤ちゃんの成長が悪くなることもあるので、良くないですね。妊娠中は赤ちゃんの成長も考えて食事量を増やすこともあります。1回の食事量を減らしてその分を間食に摂り、1日の食事量を減らさないで食後の急激な血糖上昇を抑えることができる分割食と言う方法もあるので、具体的な量や内容は栄養士から詳しく説明してもらいますね。次回の受診日に合わせて栄養指導の予約を取りますから、それまでに普通の食事記録3日分を事前に郵送しておいて下さい。それをもとに具体的な改善点などを説明してもらいますね。それまではまず、朝食を抜かず、様々な種類のを摂って、野菜を多くしてみてください。糖質のものを全然食べないというのはよくないですが、主食になるご飯・麺類・パンを摂りすぎたり、重ねて摂るのはやめて、フライなど脂ものは少なくしたほうがいいですね」

患者 「わかりました。やってみます」

エビデンスを踏まえた説明

高血糖・高インスリン仮説¹⁾をもとに作成した図1を用い、母体の血糖が高いとなぜ児に合併症が起こりやすいのか、どんな周産期合併症が起こりうるのか、など図を見せながら説明すると、なぜ血糖を下げなければいけないのかが理解してもらいやすい。米国产婦人科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists; ACOG)²⁾ や、日本産科婦人科学会³⁾により推奨されている妊娠中の血糖コントロール目標値をまとめた表も見せるとよい(表1)。

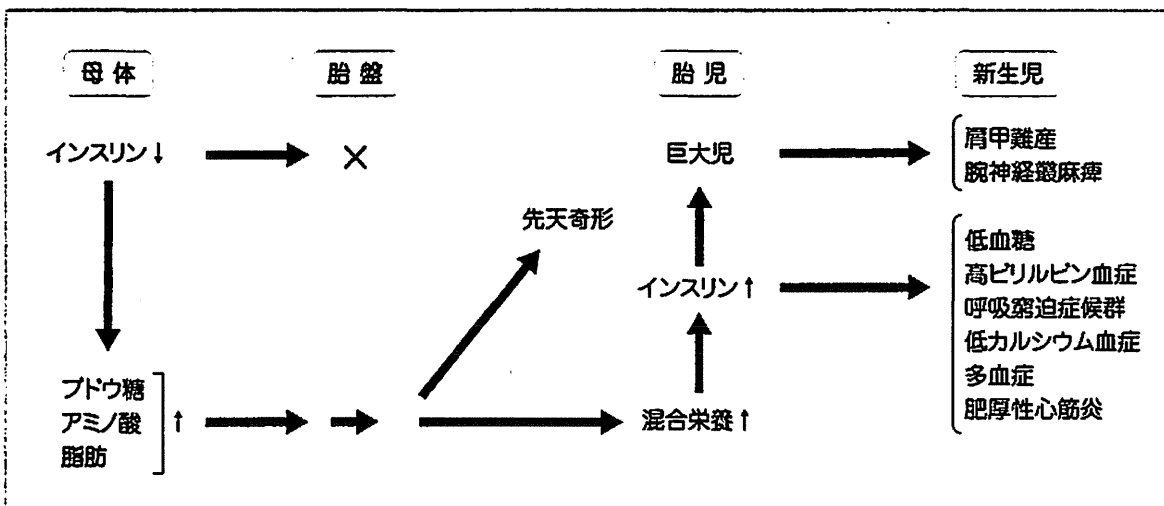


図1 胎児・新生児に及ぼす母体代謝の影響

(文献1より改変)

表1 妊娠中の血糖管理目標値

| | |
|-----------|-------------|
| 空腹時・食前血糖値 | 70～100mg/dL |
| 食後1時間の血糖値 | ≦140mg/dL |
| 食後2時間の血糖値 | ≦120mg/dL |

肥満妊婦(非妊時 BMI ≥ 25)は妊娠中は付加せず、授乳中に関しては個別指導となっていること、非肥満妊婦(非妊時 BMI < 25)では、妊娠時期によって付加量を変更することも医師から簡単に説明しておくが、時間的に難しい場合は栄養士から説明してもらう。

付加量については統一されていないが、『日本人の食事摂取基準』⁴⁾(妊娠初期+50kcal, 妊娠中期+250kcal, 妊娠末期+450kcal, 産褥期+350kcalを推奨)や『産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011』⁵⁾(妊娠時期にかかわらず+200kcalを推奨)を採用することが多い。胎児の発育状態から考え、筆者は前者で指導している。

また、全例に分割食が必要というわけではないが、図2のように1日3回食で食後血糖が目標値を超えれば、分割食を指導する。詳細は栄養士から指導するが、分割食は面倒だからできないと患者に言われてしまう場合もあるため、最初に簡単に分割食の意義(摂取総カロリーを減らさず、食後の急峻な血糖上昇を抑え、血糖変動をなだらかにする)について医師からも説明しておくほうがよい。

妊娠糖尿病既往女性の2型糖尿病発症の相対危険率は、妊娠中正常血糖女性の7.4倍であったという報告⁶⁾もあり、特に糖尿病発症の危険因子を持っている人が知らずに糖尿病に移行してしまわないように、産後いったん正常化したとしても、長期の定期フォローアップが大切であることを妊娠中に説明しておく必要がある(初回の説明では産後のことまで説明する時間がない場合は後日にしてもよいが、妊娠中に伝えておく)。

まとめ

- 説明抜きで専門用語、略語を使用しない。
- 図表を示しながら、検査結果を渡して必要事項を記載しながら具体的に説明する。
- 安易に不安解消したり、必要以上に怖がらせたりしない。
- SMBG や栄養指導がなぜ必要かを説明し、機械的・半強制的な言い方をしない。
- 患者が自己判断で、必要以上に極端な糖質制限をしないように指導する。

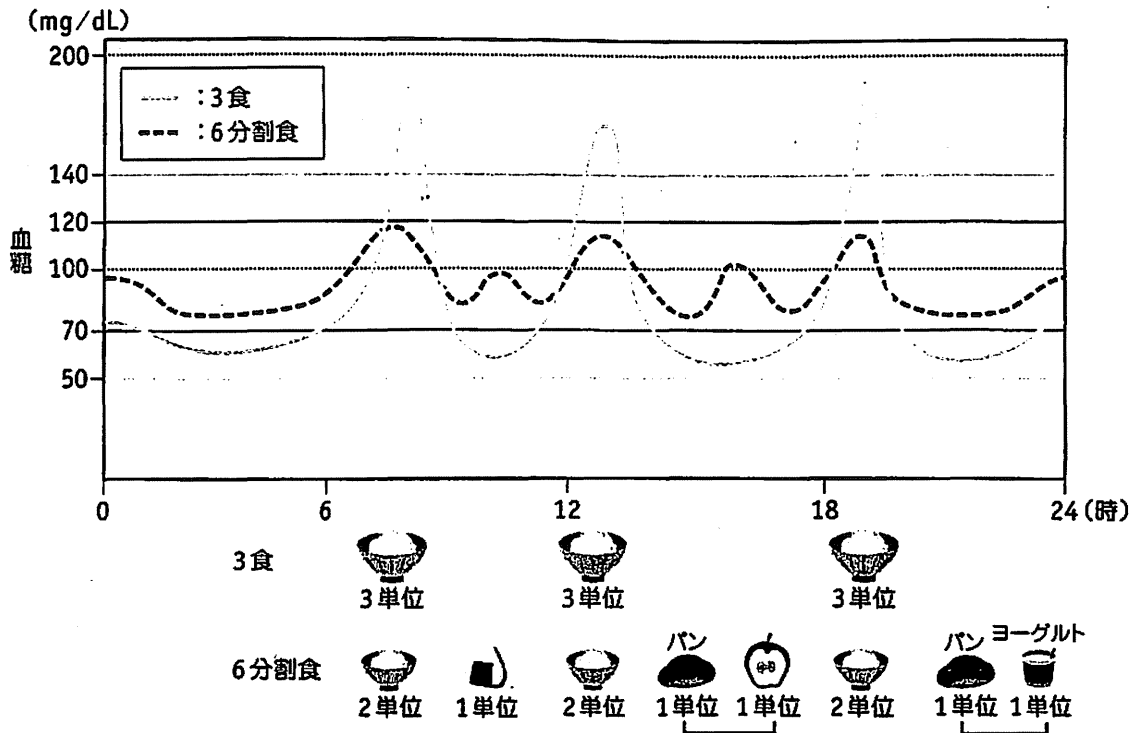


図2 分割食と血糖の日内変動

3食では青実線(—)のように食後急峻な高血糖になっていても、主食の1単位分や果物・乳製品を間食に摂ると黒点線(---)のように血糖の変動をなだらかにできることが多い。

文献

- 1) Pedersen J, et al: Dan Med Bull. 1961;8:78-83.
- 2) ACOG Committee on Practice Bulletins: Obstet Gynecol. 2005; 105(3): 675-85.
- 3) 妊婦の糖尿病診断基準ならびに管理検討小委員会: 日産婦会誌. 1985; 37(3): 473-7.
- 4) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会: 日本人の食事摂取基準 [2010年版]. 第一出版, 2010, p43-61.
- 5) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会, 編: 産婦人科診療ガイドライン—産科編2011. 日本産科婦人科学会, 2011, p142-6.
- 6) Bellamy L, et al: Lancet. 2009; 373(9677): 1773-9.

和栗雅子

2 胎児合併症

A. 先天異常

1. はじめに

糖尿病母体から出生した児は、一般的に糖尿病母体児 (infants of diabetic mothers, 以下 IDM) といわれる。血糖コントロール不良な糖尿病母体の IDM に先天異常が多いことや、妊娠する前から血糖の管理を行うと先天異常頻度を減少させることができたことも多く報告されてきた。しかし、IDM の先天異常頻度を完全に減らすことはできていないのが現状であり、この問題を前提として、大阪府立母子保健総合医療センター (以下、当センター) では、糖代謝異常妊婦と先天異常の研究を行ってきた。

本稿では、欧米および当センターでの報告を基に、IDM の先天異常の種類や頻度などの実態と、それらをいかにして防ぐかについて解説する。

2. 先天異常発生の機序

最も奇形が生じやすい妊娠期間は臨界期といわれるが、人間における臨界期は妊娠第3～10週で、この間にほぼ主要器官が形成されている (神経管: 妊娠第3～4週, 心臓: 妊娠第3～8週, 四肢: 妊娠第4～8週)。この時期に催奇形因子が作用すると先天異常が生じる。

血糖コントロール不良母体から生まれる児に先天異常が多いことは明白であり、このことより、糖尿病母体で増加する物質 (ブドウ糖, ケトン体, アミノ酸, これらの中間代謝物質やソマトメジン・インヒビターなどの血清因子) が催奇形因子と考えられている。実際に, embryo culture system (胎芽培養システム) によって,

これらの物質の催奇形作用が確かめられている。この中で最も影響があると考えられているブドウ糖を培養液に添加して embryo を培養すると濃度依存性に先天異常の発生頻度が増加しており、さらにケトン体を同時に添加すると、より起こりやすいことより¹⁾、糖尿病母体に増加する種々の物質が相互に作用して奇形を起こさせると推定されている。

IDM における先天異常発生の病因、発生機序の詳細は明らかではないが、古くから研究が重ねられてきており、フリーラジカルの産生増大、フリーラジカルの捕捉システムの低下、ミオイノシトールの低下、プロスタグランジンの合成低下などが関与していると考えられている²⁾。

最近では carboxymethyl lysine, vascular endothelial growth factor (VEGF) など³⁾ や、酸化ストレスによる JNK1/2 活性化⁴⁾ などの関与も指摘されている。

3. IDM の先天異常の種類

IDM に合併する先天異常に特徴的とされるのが、尾部形成不全症 (caudal regression syndrome) と左側結腸低形成 (small left colon) であるが、これらは非常に稀である⁵⁾。心疾患は多く、通常の3～18倍の頻度とされるが、中枢神経系、消化器系、腎・尿路系、骨格系、その他 (口唇口蓋裂, 耳の異常など) にもみられ、その頻度も施設により異なっており、種々の器官系での先天異常が起こりうるといえる⁶⁾。

1982年から2008年の27年間に当センターで分娩した40,947名のうち732名 (1.8%) の糖代謝異常妊婦を対象とした報告でも同様の結果であったが、心血管系 (動脈管開存症, 心室中隔欠損症, 心房中隔欠損症など) の頻度が高