

表2 妊娠中、および分娩中の管理の実際

	時間帯	朝食		昼食		夕食		就寝前	夜間
		前	後2時間	前	後2時間	前	後2時間		午前3:00頃
妊娠中	SMBG	3回/日	G		G		G		
		4回/日	G		G		G		
		7回/日	G	G	G	G	G	G	(G) ¹
	食事	食事① ²	2 : 1	2 : 1	2 : 1 ³				
		食事② ⁴	a 1単位	b 2単位	c 2単位 ³				
	MDI	処方①	R/Q	R/Q	R/Q				
		処方②	M		M				
		処方③	M	R/Q	M				
		処方④	R/Q	R/Q	R/Q		N/L		
		処方⑤	R/Q+N/L	R/Q	R/Q+N/L ⁵				
	CSII	基礎注入	B→ →	→ →	→ →	→ →	→ →	→ →	→
		追加注入	C	C	C				
分娩中	SMBG ⁶ 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 : ①5%ブドウ糖液 500mL+R 2~5単位 (糖12.5~5g:インスリン1単位) 点滴 ②5%ブドウ糖液 100mL/時間 (点滴)+R 0.5~1.0単位/時間 (微量注入ポンプ)								
	G: 血糖測定, MDI: 頻回注射法, R: 速効型 (U), Q: 超速効型 (U), M: 混合型 (U), N: 中間型 (U), L: 持効型 (U) CSII: 持続皮下インスリン注入法, B: 基礎注入量 (U/hr), C: 追加注入量 (U) 1: 時々, 午前3:00頃に血糖を チェックする。 2: 朝・昼・夕食分をそれぞれ2:1に分ける。 3: 症例に応じて夕食後2時間か眠前に補食。 4: a+b+c=1,200kcalまたは1,400kcalが多い。 5: N/Lは就寝前に打つこともある。 6: SMBGは1~ 2時間ごと、血糖が安定している時は3~4時間ごとでも可能な場合もある。								

児の血糖のみならず、合併症のチェックを適切に行うことが大切である。

◆血糖モニタリング

より良い血糖管理のためには血糖自己測定 (Self-monitoring of Blood Glucose: 以下, SMBG) が必要である。SMBGの実際の指導は助産師・看護師が行うと思われるが、その際に針を刺す痛みや1日に数回測定することが面倒などということを理由にSMBGを拒否する妊婦もいる。この時、なぜSMBGが必要であるかを医師だけでなく、助産師・看護師からも説明することが大切である。前述したリスクを予防するためであることを分かりやすく説明すれば、大抵の妊婦は納得して血糖測定を積極的に行うようになる。

表2に示すように、医師は血糖コントロール状態により測定の回数や時間帯を症例ごとに決めて指示している。当センターでは、7回/日を1日と4回/日を2日施行し、その際に

目標血糖コントロール指標を超えた時間帯をその後も継続して測定することになっている。また、初めの3日間の測定値がすべて目標値以内でも、1週間に1,2日は4回/日測定を分娩まで継続することが多い。これも「測定し始めの時に目標値内であっても、妊娠週数が進むにつれ血糖が上昇しやすくなるため、分娩まで測定は必要である」ことを説明すれば、納得してもらえる。日本糖尿病学会³⁾、日本産科婦人科学会⁴⁾、米国糖尿病学会⁵⁾で現在推奨されている目標血糖コントロール指標を表3に示す。

GDMであっても、インスリン導入時および調整時では7回/日の測定が継続して必要な場合や、持続血糖モニター (Continuous Glucose Monitoring: 以下, CGM) を使用する場合もある。CGMは血糖の日内変動を連続した状態で見ることができるため、妊娠中の厳格な管理には非常に有用であると考えられる⁶⁾。

表3 妊娠中の血糖管理指標

日本糖尿病学会	日本産科婦人科学会	米国糖尿病学会 (ADA)
食前血糖値：70～100mg/dL 食後2時間血糖値：<120mg/dL グリコアルブミン (GA)：<15.8% HbA1c：<5.8% (参考所見) 日本糖尿病学会編：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013, P.217～232, 南江堂, 2013.	空腹時血糖値：≤95mg/dL 食前血糖値：≤100mg/dL 食後2時間血糖値：≤120mg/dL HbA1c：≤6.2% 日本産科婦人科学会, 日本産科婦人科医会編：産科婦人科診療ガイドライン-産科編2014, P.24～28, 日本産科婦人科学会, 2014.	食前血糖値：≤95 mg/dL 食後1時間血糖値：≤140 mg/dL 食後2時間血糖値：≤120 mg/dL ADA. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care37 (Suppl 1) : S14-80, 2014.

◆◆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。

栄養指導は標準体重×25～30kcalを基本とし、肥満妊婦（非妊時BMI≥25）は妊娠中の付加はなく、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。付加量については統一されていないが、『日本人の食事摂取基準 [2010年版]』⁷⁾では妊娠初期+50kcal, 妊娠中期+250kcal, 妊娠末期+450kcal, 産褥期+350kcalを、『産婦人科診療ガイドライン-産科編2014』⁴⁾では妊娠時期にかかわらず+200kcalを推奨している。

分割食に関しては、全例に必要というわけではなく、仕事や生活リズムも考慮し、1日3回食で食後血糖が目標値を超えた場合に試みる。分割食にする場合、表2の食事①のように、すべてを2：1にして摂取することは難しいことが多いため、多くは主食を2分の1にし、その減らした分を間食として摂取する。ただし、外出中・仕事中などで減らした主食を間食に摂取することが難しい場合も多く、「分割できない」と初めから受け入れない妊婦も多い。その場合は、表2の食事②のように、朝食+昼食+夕食を1,200kcalまたは1,400kcalとし、その間食として外出先で

も購入可能で、個包装され持ち運びしやすく、カロリーや糖質量が表示されているビスケット・クラッカー類やヨーグルトなどを1～2単位分摂取することを勧めると、分割食を受け入れられ、継続しやすい。

1日の総カロリー量や分割食の指示は医師が、具体的な栄養指導は管理栄養士が行うが、入院中のSMBGの結果の確認時や退院前・外来での指導時では、医師や管理栄養士だけでなく助産師・看護師が、分割食を摂る時間帯、内容が適切であるかなどを妊婦と共に考え、介入することも非常に有効であると考ええる。

また、妊娠悪阻や発熱・嘔吐・下痢などのSick dayの時には、食事量が一定せず血糖値は不安定になる。主食や間食が摂取できない場合は、入院中では医師や管理栄養士に伝え内容を変更してもらうが、自宅では脱水を防ぐための水分摂取と口当たりが良く消化の良い食物を摂るように指導する。そして、食事の摂取量が食前に予測できない場合は、投与インスリン量を食事摂取量に合わせて調節し、時には食直後に注射すると良いこと、通常以上にSMBGを行わず、その値に合わせてインスリン量や回数を変更し調節することなどの説明は医師がするが、助産師・看護師はそのことを理解しているか確認することが大切である。

◆◆運動療法

運動療法は、妊娠中のインスリン抵抗性による糖代謝異常に対しては非常に効果がある

が、開始する前に内科的、産科的、整形外科的に禁忌例ではないかを確認してから指導する必要がある。

これまでに糖代謝異常妊婦の妊娠中の運動療法に関する良いプログラムなどは確立されていないが、上肢や半座位の下肢エルゴメーターが、下肢に過度の荷重負荷をかけず、子宮収縮などへの悪影響をもたらさず安全で、血糖改善効果としても有用であったという報告がある⁸⁾。ただし、専用の器具を設置している施設は少なく、手軽にできるものとして、軽いウォーキングや妊婦体操などが推奨される。

運動療法に関しては、産科医に運動可能であることを確認し、軽い体操かウォーキング、マタニティヨガなどを勧めるが、体調の悪い時、おなかが張ったり出血したりしている時には無理をせず、安静が必要であることなどを指導する。運動の内容、量、時間などの指示は医師が行うが、運動前後の血糖、血圧、脈拍測定の確認は助産師・看護師が行うことが多いと思われる。具体的な運動指導に運動療法士がかかわる施設は少なく、医師と共に助産師・看護師が運動前の注意点などを確認することが多い。

◆薬物療法

GDMにおいても、食事療法、運動療法で食後血糖が目標値を超えた場合、薬物療法を導入する。糖尿病の薬物療法としては、インスリン製剤とインスリン以外の血糖降下薬（経口薬と注射薬であるGLP-1受容体作動薬）がある。欧米ではGDMに経口薬を使用し有効であった報告例^{9, 10)}も一部あるが、胎盤通過性や胎児の先天奇形、高インスリン血症、低血糖の報告¹¹⁾や乳酸アシドーシス、子癇前症、周産期死亡率の増加などの報告¹²⁾があり、使用報告がほとんどないか全くない薬剤も多い。こ

のため日本では、一般的に妊娠中は安全性が確認されているインスリン製剤を使用している。

●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、持続時間も異なる。また、中間型であるNPH製剤と速効型あるいは超速効型を混合した混合型製剤があり、個々の症例に合わせて選択する。

超速効型製剤は、食直前投与により妊婦のQOLと食後高血糖、食前低血糖を改善し、より生理的に近い状態に管理できる。インスリンリスプロ（ヒューマログ注）^{13~15)} およびインスリンアスパルト（ノボラピッド注）^{16, 17)}において、重症な低血糖が改善、食後血糖値やHbA1cが有意に改善、催奇形性や胎盤通過性は否定、インスリン抗体や胎児・新生児の合併症・危険性はヒトインスリンと同等で、満足度が高かったと報告されている。その後発売されたインスリングルリジン（アビドラ注）はまだ安全性が確認されていないが、超速効型インスリンのうち前2者に関しては、胎児に対しても免疫学的に問題がなく、代謝的にも有効でQOLの改善も見られ、GDMの治療にも有用であると思われる。

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ので、血糖コントロールしやすい。しかし、インスリングルリジン（ランタス注）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おり、LGA（large for gestational age）がグルリジン群で中間型インスリン群に比べて多かったという報告もある¹⁸⁾。最近では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¹⁹⁾、海外および日本でも使用報告は徐々に増えてきているが、まだFDA薬剤胎児危険度分類基準ではカテゴリーC^{注)}であり、使用しづらい。インスリンデテミル(レベミル注)はIGF-1受容体への結合性がインスリングルラルギンに比べてかなり低く、ヒトインスリンと比較し同等の効果があることが報告され²⁰⁾、2012年にはFDAのカテゴリーはCからBになった。作用時間が長く効果が安定しているものとして、インスリンデグルデク(トレシーバ注)が期待されるが、まだ胎児への安全性が確立されておらず、FDAでも未承認であることから、現段階での使用は時期尚早と思われる。

●インスリン療法の処方例

妊娠経過と共にインスリン必要量が増え、分娩前には1.5～2倍になることも多く、SMBGの値を見ながらインスリン量を調節する。食事とSMBG、インスリンの処方例(投与回数と製剤の組み合わせ)を表2に示す。

処方①は速効型か超速効型インスリン製剤を用い、基礎分泌が比較的保たれた症例に行う。②③の混合型製剤は、基礎分泌が軽度低下している症例で、注射回数を極力減らしたい場合に用いることもあるが、一定の比率で混合されているため血糖管理がしづらく、妊娠中は使用しないことが多い。処方①で空腹時(朝食前)血糖が上昇する場合は、中間型か持効型インスリン製剤を就眠前に使用する処方④を用いる。処方⑤は基礎分泌も不良な症例の場合に用いることが多いが、GDMで

注) FDA 薬剤胎児危険度分類基準

カテゴリーA: ヒト対照試験で危険性が見いだされない

カテゴリーB: ヒトでの危険性の証拠はない

カテゴリーC: 危険性を否定することができない

カテゴリーD: 危険性を示す確かな証拠がある

カテゴリーX: 妊娠中は禁忌である

はほとんど不要である。

分娩時の高血糖は新生児低血糖の危険を増大するので、母体の血糖値は80～120mg/dLにするのが良いとされている。そのため陣痛発来と共に血糖を測定し、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症例では分娩中のインスリン投与が必要ない場合もある。

インスリン量の増減などは医師が行うが、導入時の指導、手技の確認や実際に打った注射量、時間帯、SMBG結果などを確認してカルテに記載することは当センターでは助産師・看護師を担当としている。

妊娠中および分娩後に助産師・看護師が注意・指導するポイント

◆妊娠中

母児合併症を重症化させないために見逃してはいけない異常徴候として、①悪阻で尿ケトン体陽性、②血糖・体重を気にして炭水化物を取らない、③やせすぎ(BMI<18.5)かつ体重増加が少ない、④高血圧、尿タンパク、浮腫などの妊娠高血圧症候群の徴候などが挙げられる。GDM母体より出生した児の取り扱い、医師により適宜指示されるが、表1の新生児合併症が起こっていないか、特に生後1～2時間の血糖をチェックし、血糖<50mg/dLなら新生児科医に連絡し、必要に応じてブドウ糖液の点滴が開始される。また、呼吸状態の確認や黄疸計で基準値を超えれば採血によるビリルビン測定なども必要であるため、新生児科医へ適宜報告する。

◆分娩後

分娩後、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する。GDM症例ではイ

ンスリンが不要になる例も少なくないが、そうでない場合は母乳哺育が終了するまでは経口血糖降下薬などは使用せず、インスリン製剤を使用する。インスリン注射量は分娩直前の半分量から開始し、SMBGの値を見ながら調節する。なお、授乳は100mLあたり80kcalのエネルギーを消費と言われているので食事量を増やすが、それでも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、その値を見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。

GDMの予後については、世界の主要な12地域におけるGDMの追跡調査をまとめ、19～87%が分娩後に耐糖能異常（以下、IGT）もしくは糖尿病（以下、DM）になっていた報告²¹⁾や、20論文・14カ国フォローアップ期間6週～28年でGDM既往女性の2型糖尿病発症の相対危険率は妊娠中の正常血糖女性の7.43倍と高率であったという報告²²⁾がある。同様の報告は多くあり、正常対照例に比べてGDMからDMやIGTに進展する率は明らかに高い。

分娩1～3カ月後（日本産科婦人科学会で6～12週）に再度75gOGTTを施行して正常化しているかどうかを確認し、境界型糖尿病でも3～6カ月ごとに血糖値、HbA1c、体重などの経過を見ること、正常型でも1年に1回は体重チェックとOGTT施行などのフォローアップが必要であり、自主的に受けること、次の妊娠前に血糖が高くないかを確認することなどが大切である。これらのことは医師からも説明するが、助産師・看護師からも退院前および1カ月健診時に説明しておくことが非常に大切である。

GDMに起こり得るリスクと重症化予防に関

して、助産師・看護師が最低限押さえておきたい基礎知識、注意点、指導のポイントについて述べた。医師と共に妊婦指導する際の一助としていただきたい。

次回は、実際に指導したGDMの事例を紹介する。

引用・参考文献

- 1) Mills JL, et al. : Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week : Implications for treatment. *Diabetes*, 28 : 292-293, 1979.
- 2) Pedersen J, et al. : Hyperglycemia as the cause of characteristic features of the foetus and newborn of diabetic mothers. *Dan Med Bull*, 8 : 78-83, 1961.
- 3) 日本糖尿病学会編：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013, P.217～232, 南江堂, 2013.
- 4) 日本産科婦人科学会, 日本産科婦人科医会編：産婦人科診療ガイドライン—産科編2014, P.24～28, 日本産科婦人科学会, 2014.
- 5) ADA. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 37 (Suppl 1) : S14-80, 2014.
- 6) Murphy, HR, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes : Randomized clinical trial. *BMJ*, 337, 2008, a1680.
- 7) 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], P.43～61, 第一出版, 2010.
- 8) Durak, EP, et al. Comparativ evaluation of uterine response to exercise on five aerobic machines. *Am J Obstet Gynecol*, 162, 1990, 754-756.
- 9) Moretti ME, et al. : Safety of glyburide for gestational diabetes : meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother*, 42 (4) : 483-490, 2008.
- 10) Rowan JA, et al. : Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med*, 358 (19) : 2003-2015, 2008.
- 11) Coustan DR : Management of gestational diabetes. In : *Diabetes mellitus in pregnancy*, 2nd ed (Reece EA, Coustan DR eds), Churchill Livingstone, New York, pp277-286, 1995.
- 12) Hellmuth E, et al. : Oral hypoglycemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med*, 17 : 507-511, 2000.
- 13) Buelke-Sam J, et al. : A reproductive and developmental toxicity study in CD Rats of LY275585, [Lys (B28), Pro (B29)]-human insulin. *J Am Coll Toxicol*, 13 : 247-260, 1994.
- 14) Jovanovic L, et al. : Metabolic and immunologic effects of Insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care*, 22 : 1422-1427, 1999.
- 15) Bhattacharyya A, et al. : Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM*, 94 : 255-260, 2001.
- 16) Mathiesen ER, 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 (4) : 771-776, 2007.
- 17) Hod M, et al. : Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy : a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol*, 198 (2) : 186-188, 2008.
- 18) Imbergamo MP, et al. : Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus : a case-control study. *Clin Ther*, 30 (8) : 1476-1484, 2008.
- 19) Di Cianni G, et al. : Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. *Diabet Med*, 25 (8) : 993-996, 2008.
- 20) Mathiesen ER, Hod M, et al. (Detemir in Pregnancy Study Group) : Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type1 diabetes. *Diabetes Care* 35 : 2012-2017, 2012.
- 21) O'Sullivan, JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes*, 40, 1991, 131-135.
- 22) Bellamy, L. et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 373, 2009, 1773-1779.



糖尿病，妊娠糖尿病

大阪府立母子保健総合医療センター 母性内科 和栗 雅子

妊娠中は種々の因子の影響で血糖が変動しやすい。血糖管理が不良であるとさまざまな母児合併症が起こりやすくなるため、妊娠前から血糖を正常化し、それを維持することが大切である。そのためには厳格な血糖コントロールが必要であり、これまで食事療法のみでコントロール可能であった2型糖尿病でも、妊娠中に初めて発症した妊娠糖尿病でも、薬物療法が必要になることも多い。しかし、妊娠中に使用できる薬剤には制限があるため、適切かつ安全な薬剤を選択し、より良い管理ができるよう工夫しなければならない。

本稿では、糖代謝異常合併妊娠のリスクと薬剤選択時の留意点について解説する。

妊娠中の糖代謝異常

1. 定義と診断基準

妊娠中の糖代謝異常は、糖尿病合併妊娠と妊娠中に発見される耐糖能異常の2つに分類され、さらに後者は妊娠糖尿病 (GDM) と妊娠時に診断された明らかな糖尿病 (overt diabetes) の2つに分類される (表1)¹⁾。

随時血糖やHbA1cでovert diabetesと診断される場合、75gOGTT (75g糖負荷試験) は不要であるが、overt diabetesの診断基準を満たさず、妊娠初期：随時血糖 ≥ 100 (施設により95) mg/dL、中期：GCT (glucose challenge test) ≥ 140 mg/dLの場合や、肥満・糖尿病の家族歴、尿糖強陽性、巨大児分娩歴などGDMのハイリスク因子を認める場合には75gOGTTを施行し、診断する (表1)。

2. 妊娠，母児に及ぼす影響

(1) 妊娠中の糖代謝

妊娠初期には悪阻や胎児側へのブドウ糖輸送の開始などにより低血糖を起こしやすい。妊娠中期以降は胎盤由来の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、胎盤でのインスリン分解、アディポサイトカインの影響などによるインスリン必要量の増加により、血糖は上昇しやすい状態になるが、胎

表1 ■ 妊娠中の糖代謝異常

1. 糖尿病合併妊娠 (preexisting diabetes)
糖尿病が妊娠前から存在している。
2. 妊娠中に発見される糖代謝異常
(hyperglycemic disorders in pregnancy)
 - ・妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus ; GDM)
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。
明らかな糖尿病は含めない。
診断基準：75gブドウ糖負荷試験で以下の1点以上を満たす場合
空腹時 ≥ 92 1時間値 ≥ 180 2時間値 ≥ 153 mg/dL
 - ・妊娠時に診断された明らかな糖尿病
(Overt diabetes in pregnancy)
診断基準：以下のいずれかを満たした場合
①空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL
②HbA1c $\geq 6.5\%$
③75gOGTTで2時間値 ≥ 200 mg/dL
あるいは、随時血糖値 ≥ 200 mg/dL
(いずれの場合も空腹時血糖がHbA1cで確認)
④糖尿病網膜症が存在する場合

注) HbA1c $< 6.5\%$ で75gOGTT 2時間 ≥ 200 mg/dLの場合は、妊娠時に診断された明らかな糖尿病とは判定しにくいので、High risk GDMとし、妊娠中は糖尿病に準じた管理を行い、出産後は糖尿病に移行する可能性が高いため慎重なフォローアップが必要である。

児のエネルギー需要、母体 β 細胞のインスリン分泌能の増大と、母体の摂食量・運動量の変化などとの兼ね合いで、血糖値は変動しやすい。また、妊娠悪阻や発熱、嘔吐、下痢などのsick dayの時には、食事量が一定せず血糖管理は不安定になることも多い。インスリン必要量は、中期以降妊娠経過とともに増え、妊娠末期には1.5～

表2 □ 母体の高血糖により生じ得る母児合併症

母体の合併症	胎児の合併症	新生児の合併症
流産・早産 妊娠高血圧症候群 羊水過多症 尿路感染症 ケトアシドーシス 網膜症・腎症悪化	先天奇形 過剰発育児・巨大児* 子宮内発育遅延 胎児仮死 子宮内胎児死亡	低血糖症 高ビリルビン血症 呼吸障害 低カルシウム血症 多血症 肥厚性心筋炎

*過剰発育児・巨大児のため分娩時に肩甲難産・脳神経系麻痺になることがある。

2倍になることが多い。

(2) 起こり得る母児合併症

母体の高血糖により母体自身だけでなく、胎児・新生児の合併症も生じやすくなる(表2)。その起こる機序としては、母体から胎盤・臍帯を通して多量に運ばれたブドウ糖に対して胎児の膵臓からインスリンが多量に分泌され、高インスリン血症状態になることが原因と考えられている²⁾。糖尿病母体児の奇形の発生には妊娠7週くらいまでの母体血糖が大きく関与する³⁾。先天奇形発生率は血糖コントロール不良例、妊娠前管理をしていない例では高頻度であり⁴⁾、妊娠初期のHbA1c値が5.6%以上の場合に有意に奇形頻度が高くなったという報告もある⁵⁾。また、大阪府立母子保健総合医療センターの報告でもHbA1c ≤ 6.1%では一般の奇形率とほぼ同じであるが、HbA1c ≥ 7.4%で急に奇形率が高くなり、HbA1c ≥ 8.4%では約25%にまで達していた⁶⁾(文献内ではJDS表記)。以上より、妊娠前～初期にかけての血糖管理が悪ければ、先天奇形のリスクが高くなることは明白である。また、妊娠経過中を通しての血糖管理が不十分であれば、胎児過剰発育や新生児低血糖、黄疸、呼吸障害などのリスクが高くなる。

糖代謝異常妊婦の薬物療法

非妊時の糖代謝異常者と同様に食事療法、運動療法、薬物療法、血糖モニタリングとして血糖自己測定を行うが、上述した妊娠による血糖値の変動に対処し、母児の周産期合併症を防ぐためには、非妊時よりもかなり嚴格

な管理が必要とされる。GDMや妊娠前には薬物療法が不要であった2型糖尿病においても、食事療法・運動療法で食後血糖が目標値を超えた場合、薬物療法を導入する。

糖尿病の薬物療法としては、インスリン製剤とインスリン以外の血糖降下薬(経口血糖降下薬と注射薬であるGLP-1受容体作動薬)を用いるが、一般的に妊娠中は安全性が確認されているインスリン製剤を使用する。

1. 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る。また、中間型であるNPH製剤と速効型あるいは超速効型を混合した混合型製剤があり、個々の症例に合わせて選択する。

超速効型製剤は、食直前投与により患者のQOLと、食後高血糖・食前低血糖を改善し、より生理的に近い状態に管理できる。インスリンリスプロ(ヒューマログ注)において催奇形性⁷⁾や胎盤通過性は否定され、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使用例と差を認めないが低血糖は少なく⁸⁾、分娩前のHbA1cは有意に低値を示し満足度が高かったと報告されている⁹⁾。

また、インスリンアスパルト(ノボラビッド注)においても、ヒトインスリン投与群に比べ、重症な低血糖が低下し、妊娠初期と後期の食後血糖値が有意に改善され、早産の減少、治療が必要とされる新生児低血糖の危険性が減少、胎児への危険性はヒトインスリンと同等などの傾向が得られた^{10, 11)}。その後発売されたインスリングルリジン(アビドラ注)はまだ安全性が確認されていないが、超速効型インスリンのうち前2者に関しては、胎児に対しても免疫学的にも問題がなく、代謝的にも有効でQOLの改善も見られ、耐糖能異常妊婦の治療にも有用であると思われる。

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ので、血糖コントロールしやすい。しかし、インスリングルラギン(ランタス注)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おり、LGA (large for gestational age) がグルラギン群で中間

型インスリン群に比し多かったという報告もある¹²⁾。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¹³⁾、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、まだFDAのカテゴリーはCであり、使用しづらい。

インスリンデテムル(レベミル注)はIGF-1受容体への結合性がグラルギンに比してかなり低く、ヒトインスリンと比較し同等の効果があることが報告され¹⁴⁾、2012年にはFDAのカテゴリーCからBになった。しかし、デテムルはグラルギンに比べ効果持続時間が短いため1型糖尿病では1日2回投与が必要になることも多い。

作用時間が長く効果が安定しているものとして、インスリンデグルデク(トレスーバ注)が期待されるが、まだ胎児への安全性が確立されておらず、FDAでも未承認であることより、現段階での使用は時期尚早と思われる。インスリンとそのアナログ製剤のFDA分類と日本の添付文書上の記載に関して表3にまとめて示す。

2. インスリン以外の血糖降下薬

経口血糖降下薬には、スルホニル尿素(SU)薬、速効型インスリン分泌促進薬、ビッグアニド(BG)薬、 α グルコシダーゼ阻害(α -GI)薬、チアゾリジン誘導体、DPP4阻害薬、SGLT2阻害薬など作用機序の異なる多種の薬剤がある。また、最近注射薬でGLP-1受容体作動薬もよく使用されている。しかし、一般的に妊娠中はイ

ンスリン以外の血糖降下薬を使用しない。

その理由として、インスリンは胎盤を通過しないが第1世代SU薬(トルブタミド、クロルプロバミド)は胎盤通過性があり、胎児の先天奇形や高インスリン血症・低血糖の報告が見られるからである¹⁵⁾。また、BG薬は乳酸アシドーシスを起こしやすく、催奇形作用も指摘されており、子癇前症や周産期死亡率が増加したという報告もある¹⁶⁾。チアゾリジン誘導体は妊婦への使用報告はほとんどなく、第3世代SU薬(グリメピリド)や速効型インスリン分泌促進薬、最近発売されたDPP4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬に関しては全くない。

しかし、第2世代SU薬(グリベンクラミド)の胎盤通過性は少なく妊娠糖尿病や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最近多い¹⁷⁾。また、BG薬(メトホルミン)も多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)患者の排卵障害に対する治療として使用され妊娠初期の使用例も多く、催奇形性是否定的でGDMへの使用も可能であろうと言われている¹⁸⁾。 α -GI薬(アカルボース)は糖質の消化・吸収の遅延という薬理作用から考えても胎児に与える影響は少ないと考えられ、GDMに使用し副作用や胎児奇形は認めず、血糖コントロールはインスリンとほぼ同等であったという報告もある。

以上の報告より、妊娠判明時インスリン以外の血糖降下薬を服用していたとしても中絶を勧めることにはならず、費用やQOLも含めて考慮すると今後使用されるよう

表3 ■ ヒトインスリンとそのアナログ製剤の妊娠中の使用 (FDA分類と日本の添付文書上の記載)

インスリンの種類	FDA分類	日本の添付文書
ヒトインスリン 速効型 中間型	B B	
インスリンアナログ 超速効型 アスパルト(ノボラピッド注) リスプロ (ヒューマログ注) グリルジン(アビドラ注)	B B C	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 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない
持効型 デテムル (レベミル注) グラルギン(ランタス注) デグルデク(トレスーバ注)	B C 未承認(記載なし)	妊娠中の投与に関する安全性は確立していない 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない

表4 ■ インスリン療法の処方例～投与回数と製剤の組み合わせ～

投与方法		朝食前		昼食前		夕食前		就寝前	
MDI	①	R/Q		R/Q		R/Q			
	②	M				M			
	③	M		R/Q		M			
	④	R/Q		R/Q		R/Q		N/L	
	⑤	R/Q + N/L		R/Q		R/Q + N/L*			
CSII	基礎注入 追加注入	B→ C	→ C	→ C	→ C	→ C	→ C	→ C	→ C
分娩中	皮下注射 静脈内投与	a. 朝にNを打っている場合は1/2量程度、SMBGで確認しながら毎食前または4～6時間ごとにR/Qを投与 b. 5%ブドウ糖液 500mL + R2～5単位(糖125～5g：インスリン1単位) c. 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)							

MDI：頻回注射法，R：速効型(U)，Q：超速効型(U)，M：混合型(U)，N：中間型(U)，L：持効型(U)，*就寝前に打つこともある
CSII：持続皮下インスリン注入法，B：基礎注入量(U/hr)，C：追加注入量(U)

になるかもしれない。しかし，まだ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，わが国において現段階ではこれらの使用は時期尚早と考えている。

3. インスリン療法の処方例

表4にインスリン療法の処方例(投与回数と製剤の組み合わせ)を示す。処方①は速効型か超速効型インスリン製剤を用い，基礎分泌が保たれ糖代謝異常の軽度な2型糖尿病合併例やGDM例に行う。②，③の混合型製剤は基礎分泌が軽度低下している2型糖尿病やGDMで注射回数を極力減らしたい場合に用いることもあるが，一定の比率で混合されているため血糖管理がしづらく，妊娠中は使用しないことが多い。処方①で空腹時(朝食前)血糖が上昇する場合は中間型か持効型インスリン製剤を就寝前に使用する処方④を用いる。処方④は1型糖尿病合併例や基礎分泌も不良なGDMや2型糖尿病合併例の場合に用いることが多い。1型糖尿病合併例では中間型インスリン製剤や持効型製剤でもデテミルは1回打ちでは持続時間が不十分で，昼食・夕食前血糖の上昇が見られる場合は処方⑤を使用する。また処方⑤は基礎分泌も不良な2型糖尿病合併例でも使用する場合もある。

通常の頻回注射法(multiple daily injection：MDI)でも管理困難な例では，持続皮下インスリン注入法(continuous subcutaneous insulin infusion：CSII)を試みるが，その

際は超速効型インスリン製剤を使用する。

誘発や帝王切開時で絶食が必要な場合には，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を行うが，その時は速効型インスリン製剤を使用する。

分娩後，2型糖尿病やGDM例ではインスリンが不要になる例も少なくないが，そうでない場合は母乳哺育が終了するまでは経口血糖降下薬などは使用せずインスリン製剤を使用する。

おわりに

妊娠中の血糖管理を厳格にしなければならないことや，妊娠中に使用する薬剤を選択することなどの知識・情報提供は重要である。妊娠中に使用できる薬剤は今後逐次改訂されていくと思われるが，現時点での報告をもとに述べた。

参考文献

- 1) 日本糖尿病・妊娠学会 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，10(1)：21，2010
- 2) Pedersen J, Osler M：Hyperglycemia as the cause of characteristic features of the foetus and newborn of diabetic mothers. Dan Med Bull. 8：78-83，1961



- 3) Mills JL, et al. : Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week. Implications for treatment. *Diabetes*, 28 (4) : 292-293, 1979
- 4) Kitzmiller JL, et al. : Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care*, 19 (5) : 514-541, 1996
- 5) Suhonen L, et al. : Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 43 (1) : 79-82, 2000
- 6) 末原節代 他 : 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 (1) : 104-108, 2010
- 7) Buelke-Sam J, et al. : A Reproductive and Developmental Toxicity Study in CD Rats of LY275585, [Lys (B28) , Pro (B29)] - Human Insulin. *International Journal of Toxicology*, 13 (4) : 247-260, 1994
- 8) Jovanovic L, et al. : Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care*, 22 (9) : 1422-1427, 1999
- 9) Bhattacharyya A, et al. : Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM*, 94 : 255-260, 2001
- 10) Mathiesen ER, 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 (4) : 771-776, 2007
- 11) Hod M, et al. : Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy : a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol*, 198 (2) : 186.e1-7, 2008
- 12) Imbergamo MP, et al. : Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus : a case-control study. *Clin Ther*, 30 (8) : 1476-1484, 2008
- 13) Di Cianni G, et al. : Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. *Diabet Med*, 25 (8) : 993-996, 2008
- 14) Mathiesen ER, 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 (10) : 2012-2017, 2012
- 15) Coustan DR : Management of gestational diabetes. In : *Diabetes mellitus in pregnancy*, 2nd ed (Reece EA, Coustan DR eds) , Churchill Livingstone, p277-286, 1995
- 16) Hellmuth E, et al. : Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med*, 17 (7) : 507-511, 2000
- 17) Moretti ME, et al. : Safety of glyburide for gestational diabetes : a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother*, 42 (4) : 483-490, 2008
- 18) Rowan JA, et al. : Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*, 358 (19) : 2003-2015, 2008

胃亜全摘術後、後期ダンピング症候群を伴う 妊婦の血糖管理に CGM が有効であった 1 例

Successful glucose management with continuous glucose monitoring in a pregnant woman
with late dumping syndrome after subtotal gastrectomy

葛谷 実和¹⁾ 和栗 雅子¹⁾ 小森 綾乃¹⁾ 山田 佑子¹⁾ 別所 恵^{1, 3)}
Miwa Kuzurani Masako Waguri Ayano Komori Yuko Yamada Megumi Besho
和田 芳直¹⁾ 光田 信明²⁾ 中西 功¹⁾
Yoshinao Wada Nobuaki Mitsuda Iao Nakanishi

- 1) 大阪府立母子保健総合医療センター母性内科
Departments of Maternal Medicine, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health
2) 同・産科
Department of Obstetrics, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health
3) 大阪医科大学附属病院第1内科
Department of Internal Medicine (I), Osaka Medical College

受付日 2014 年 2 月 24 日 採択日 2014 年 7 月 1 日

【要約】 症例は 39 歳女性。31 歳時に胃癌に対し胃亜全摘術施行。術直後は食後ダンピング症状により自己流の分割食を実施していたが、その後は症状なく経過。妊娠判明後、再度ダンピング症状出現、分割食を再度実施していた。妊娠 13 週 3 日に当院初診。随時血糖 134mg/dl、HbA1c 5.5%、GA 16.5%より耐糖能異常が疑われたが、ダンピング症状によりブドウ糖負荷試験 (OGTT) 施行は困難と判断し、血糖変動を把握するため、外来にて持続血糖モニター (CGM) を装着した。食事開始後 40～60 分をピークとする急激な血糖上昇 (最高 215 mg/dl) とその後の血糖低下 (最低 40～60 mg/dl) を認め、分割食による食事療法の指導および食事開始後 40～60 分での血糖自己測定 (SMBG) を開始した。外来加療にて徐々に食後血糖上昇を認めたため妊娠 19 週 3 日に食事療法の再指導およびインスリン導入目的に入院加療となった。当院規定の分割食 [1280kcal+ (1, 2, 2) 単位] では食後の血糖上昇を抑制できず、ダンピング症状も認めたことより、1040 kcal+ (2, 3, 3) 単位へ変更したが、しかし食後 1 時間血糖値 140 mg/dl 台までの上昇を認め、毎食 10 分前に超速効型インスリン製剤 2 単位より開始したところ、CGM にて食後の血糖上昇は改善、妊娠中の目標血糖内 (食後 1 時間 < 140 食後 2 時間 < 120) にコントロールされた。妊娠末期には高血糖に対する不安から使用インスリン量が増え、低血糖発作もみられるようになった。再度 CGM を装着し、食事内容に合わせてインスリン量を決定できるようカーボカウント導入・食事指導とした。39 週時には HbA1c 5.6%、GA 14.9%であった。40 週 0 日 3018g 男児分娩となり、産褥期より普通食 2150 kcal に変更のうえ CGM を装着したところ、産褥 1 日目にはダンピング症状および食直後の血糖上昇を認めたが、徐々に症状は消失し血糖変動も改善した。産褥 1 カ月時の 75gOGTT を施行したところ正常型であったが、インスリン分泌の低下が認められた。後期ダンピング症状を伴う妊婦に関する報告はまれであり、SMBG・HbA1c・GA では把握・管理困難な胃亜全摘術後妊婦に CGM が有効と考えられる。

◎キーワード: CGM、ダンピング症候群、耐糖能異常妊婦、食事療法、インスリン療法

結 言

妊娠時の血糖管理は低血糖の危険を最小限にとど

め、可能な限り健常妊婦の血糖日内変動範囲に近づけることを目標とし、その基準値は空腹時血糖値 70～100 mg/dl、食後 2 時間値 120 mg/dl 未満が推奨される¹⁾。また食後 1 時間値については 140 mg/dl 未満が推奨さ

れている²⁾。

大阪府立母子保健総合医療センター（以下当センター）では妊娠初期の随時血糖 100 mg/dl 以上であった妊婦に対して HbA1c 等で明らかな糖尿病（overt diabetes in pregnancy : overt DM）でないことを確認したうえで 75g ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test : OGTT）を施行し耐糖能を評価している。しかし、妊娠初期は悪阻等により OGTT 施行が困難な場合もある。血糖値を把握するためのツールとしての HbA1c・GA・血糖自己測定（self monitoring of blood glucose : SMBG）は、軽度の耐糖能異常の診断には使用できず、また厳格な血糖コントロールを必要とする妊婦に対して不十分な場合も想定される。

当センターでは血糖変動の大きい 1 型糖尿病患者や血糖コントロール不良の患者に対し積極的に持続血糖モニター（continuous glucose monitoring : CGM）を使用している。外来では Medtronic 社製の ipro2TM 装着にて数日～1 週間での血糖変動を把握し、入院中では CGMS^R System GoldTM（CGM-G）装着にて患者とともに 1 日ごとに血糖変動を確認し、治療変更の材料として役立てている。SMBG では得られない血糖変動情報を CGM では視覚的に得ることができ、育児希望の糖尿病患者や糖尿病合併妊婦・GDM 患者における治療に対する動機付けにもつながっている。

今回、妊娠中に後期ダンピング症候群を伴う妊婦に対し、初期・中期・末期・分娩後に CGM を装着し、耐糖能異常の評価や治療に対し有効であった症例を経験したので報告する。

症 例

症例 38 歳女性、1 経妊 0 経産。身長 163 cm、非妊時体重 61.0 kg、非妊時 BMI 22.9 kg/m²。家族歴は父・母に耐糖能異常を指摘されているが加療歴はなし。既往歴は 2008 年右鼠径ヘルニア整復術。現病歴は 2006 年 31 歳時に早期胃癌に対し幽門側全摘術を施行され、術直後は早期ダンピング症状により 1 日 5～6 回の分割食を実施していたが、その後は 1 日 3 回の食事でも症状は消失していた。2013 年 6 月妊娠 11 週ごろより食後 1 時間の気分不良が出現し、自己流の分割食を実施していたが軽快しなかった。

妊娠 13 週 3 日に当院初診、その際に間食 30 分後の血糖値 134 mg/dl とやや高値、HbA1c 5.5%・GA 16.5% と耐糖能異常が疑われた。症状よりダンピング症候群

を疑い 75g OGTT は困難と判断し、同日より外来にて ipro2TM を装着した。食直後より急激な血糖上昇（ピークの平均は食後 50 分で 200mg/dl 以上）とその後の血糖低下を認めたことにより後期ダンピング症候群と診断、また間食を摂取する時間により食後の血糖上昇を助長していることが判明した（図 1A）。対策として（1）食事内容および分割食の摂取時間の見直すこと、（2）食物繊維の多い食品から摂取すること、（3）炭水化物の多く含むものを知って食べ方を工夫すること、（4）SMBG で食後 1 時間値を確認することとした。分割食を主とした食事療法のみで食後 1 時間血糖値は 140 mg/dl 未満となりダンピング症状も改善した。

妊娠 19 週より SMBG で食後 1 時間値が 250 mg/dl 台を認めるようになり、本人の不安も強く血糖コントロール目的のために入院した。CGM-G を装着し、糖尿病食 1280 kcal/日（炭水化物 165 g）+ 間食（1.2.2）単位（1 単位 = 80 kcal、炭水化物 10～15 g）の食事療法のみとしたところ、食直後の急激な血糖上昇とその後の血糖低下および冷汗・気分不良などのダンピング症状を認めた（図 1B I）。そのため、1 回の食事量を減らし、さらに分割して 1040 kcal/日（炭水化物 105 g）+ 間食（2.3.3）単位に変更した。急激な血糖上昇は改善したもの食事開始 40～50 分で血糖最大値は 140 mg/dl 台となっていた（図 1B II）。これ以上の分割食は困難であり、今後のインスリン抵抗性の増大も考慮し、超速効型インスリン注射を毎食食事 10 分前 2 単位より開始した。その結果、分割食と超速効型インスリン注射の併用により食後の急激な血糖上昇は抑制され、食後 1 時間 140 mg/dl 未満にコントロールされた（図 1B III）。

その後、外来加療でインスリン量を調節していたが、間食後にも血糖上昇を認めるようになったため、間食摂取時にも少量の超速効型インスリン注射を開始した。妊娠末期にかけて高血糖に対する不安やインスリン抵抗性増大により徐々に総インスリン量は増加傾向となり、それに伴い週 1 回程度の食後の低血糖発作が出現するようになった。そのため、妊娠 29 週時、外来にて再度 ipro2TM 装着したところ、血糖値は妊娠中の基準値（食前血糖 100 mg/dl 未満 食後 1 時間値 140 mg/dl 未満）におおむねコントロールされていたが、インスリン注射後 2 時間程度での低血糖も認められたので（図 1C）、食事内容を再度見直し、摂取する炭水化物量に合わせてインスリン量を調節するカーボカウントの導入を開始した。1700 ルール³⁾ および黒田ら⁴⁾ の報告を参考に、1 日使用インスリン量（total

daily dose of insulin : TDD) 28単位からインスリン効果値(インスリン1単位で下げることのできる血糖値)を60 mg/dl/Uとした。インスリン1単位で血糖上昇を抑制できる炭水化物量を示すカーボ/インスリン比(carbohydrate-to-insulin ratio : CIR)の設定に関しては、朝・昼食後に血糖上昇がみられる傾向であったことより、朝・昼食時には300ルールを用いて300/TDD、夕食時には400ルールを用いて400/TDDにてCIR(g/U) :

朝10、昼10、夕13、間食時15と設定した。インスリン量算出式[摂取炭水化物量/CIR+(現在の血糖値-100)/60]を基に、食品交換表に基づく簡単なカーボカウント⁵⁾を用いて指導した。その後は低血糖発作の回数は減少し、総インスリン量も分娩直前には10~16単位まで減量したうえで、血糖変動の改善を認めた。妊娠経過中に胎児異常指摘されず、妊娠40週0日に陣痛発来し、3018g男児(-0.3 SD) Apgar score

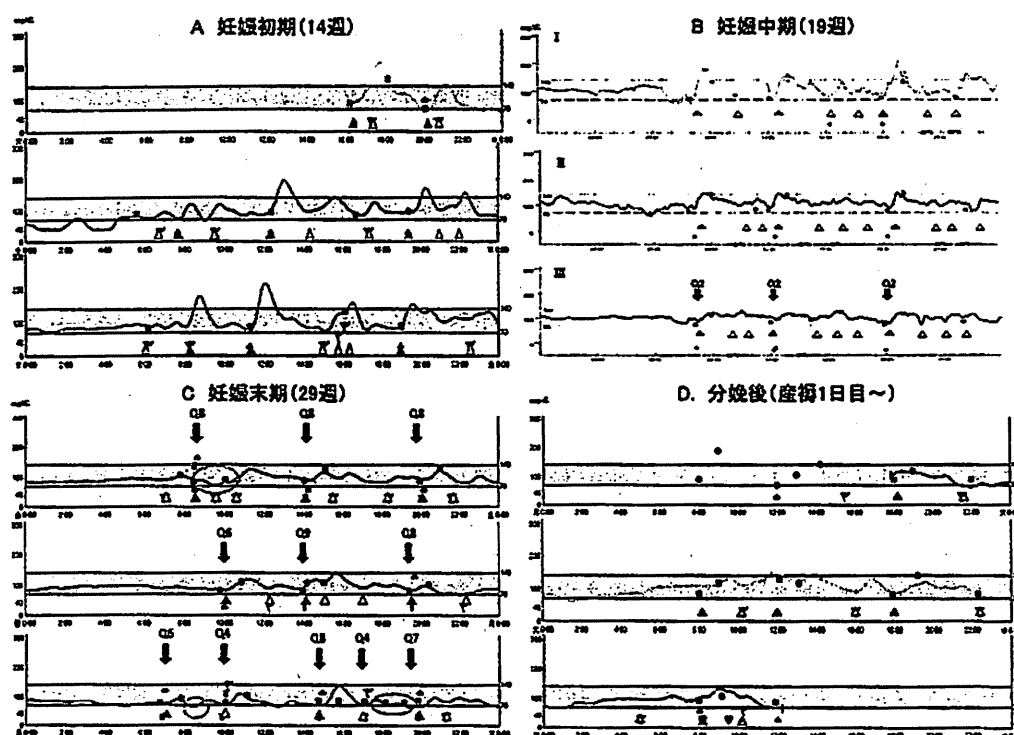


図1 CGM結果

A. 妊娠初期(14週)

▲: 食事 △: 間食

食直後の急激な血糖上昇(200 mg/dl以上)とその後の低血糖を認めた。また間食の摂取タイミングにより血糖上昇を助長していた。

B. 妊娠中期(19週)

▲: 食事 △: 間食 ↓: インスリン

I) 第1病日: 分割食[1280kcal+(1, 2, 1)単位]を開始、ダンピング症状および急激な血糖上昇を認めた。

II) 第2病日: 分割食[1040kcal+(2, 3, 3)単位]へ変更。血糖上昇のピーク(食後40~50分)が140 mg/dl台であった。

III) 第3病日: 分割食[1040kcal+(2, 3, 3)単位]に食事10分前の超速効型インスリン自己注射の併用を開始した。

C. 妊娠末期(29週)

▲: 食事 △: 間食 ↓: インスリン

おおむね目標範囲内にコントロールできていたが、インスリン注射後の低血糖も時折認められた(楕円)。食事量に対するインスリン調整が必要と考えられた。

D. 分娩後(産褥1日目~)

▲: 食事 △: 間食 ♥: 授乳

産褥食2150kcal/日、分娩第1日目より妊娠中の分割食やインスリン中止した。患者希望による間食摂取や授乳もしているが、妊娠時と比較し食後の血糖変動は改善している。

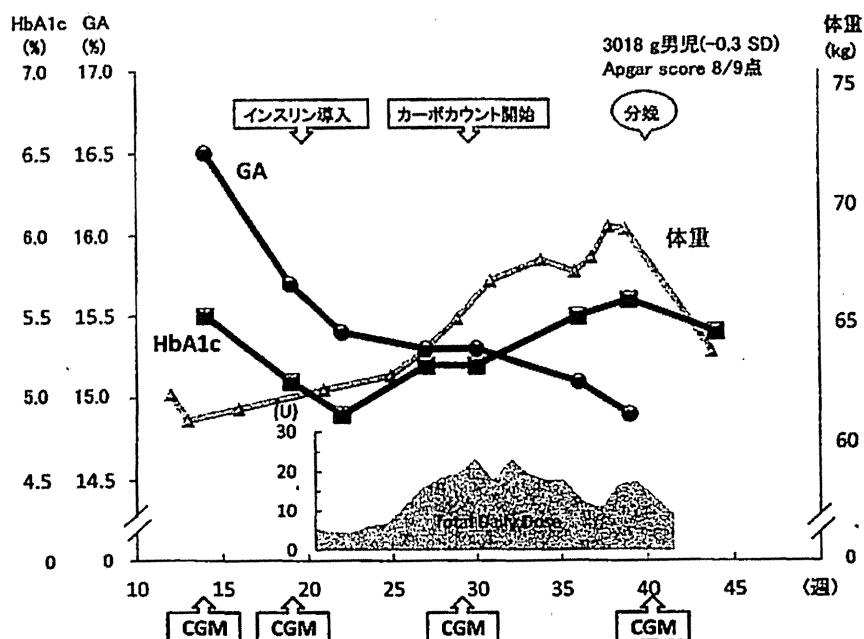


図2 妊娠14週から産前4週までの臨床経過の推移

8/9点にて出産となった。児に低血糖なく、その他の合併症もみられなかった。

分娩後は分割食を中止し、産褥食2150 kcal/日（炭水化物320g）へ変更し、インスリン注射を中止し、産褥1日目より再度ipro2™を装着した。産褥1日目はダンピング症状を認めたが、その後は出現しなかった。一度食後1時間値193 mg/dlと血糖上昇があったものの、分割食を行わなくても妊娠時にみられた血糖変動は消失していた（図1D）。

妊娠14週から産前4週までのHbA1c・GA・TDD・体重経過を（図2）に示す。妊娠期間を通してGAは低下し血糖コントロールは良好であった。妊娠19週よりインスリン加療を開始し、妊娠28週ごろをピークとしてTDDは30単位まで増量されていたが、急激な体重増加は認められなかった。カーボカウント導入によりTDDは減量したが血糖コントロールは良好であった。

耐糖能に関しては、妊娠19週時の24時間尿中Cペ

表1 CGM解析結果

	妊娠初期 (14週)	妊娠中期 (19週)	妊娠末期 (29週)	分娩後 (1日目～)
平均血糖値(mg/dL)	100	103	92	101
最低値～最高値(mg/dL)	40～218	47～216	61～198	60～192
MAGE(mg/dL)	66.6	48.3	36.1	45.9
SD(mg/dL)	31	21	18	22
High*(>140mg/dL)(%)	9	17	15	5
Low*(<70mg/dL)(%)	4	12	4	5
AUC>140 (mg/dL/day)	2.8	1.0	0.4	0.7
AUC<70 (mg/dL/day)	1.6	0.0	0.2	0.3

MAGE, mean amplitude of glycemic excursions (平均血糖変動幅)

AUC, area under the curve (血糖曲線下面積)

*血糖値>140mg/dlをHigh、血糖<70 mg/dlをLowとし、表中の数値はCGMでの1日288回×7日（妊娠初期と分娩後は4日）に占めるHighおよびLowの測定回数の割合を示す。

プチド排泄量は101.6 μg/日と内因性インスリン分泌は問題なく、産褥1カ月時の75gOGTTも空腹時92 mg/dl - 負荷30分値167 mg/dl - 負荷60分値99 mg/dl - 負荷120分値77 mg/dlと正常型であったが、Insulinogenic Index (II30): 0.42、HOMA-β: 32.2%と内因性インスリン分泌能は低下していた。一方、HOMA-R 0.59とインスリン抵抗性は認めなかった。

CGM 解析結果では、血糖曲線下面積 (area under the curve : AUC) > 血糖値 140 mg/dl は妊娠初期から末期にかけて減少し、AUC < 血糖 70 mg/dl も初期と比較すると減少していた。平均血糖変動幅 (mean amplitude of glycemic excursions : MAGE) も妊娠初期から末期にかけて小さくなっていた。分娩後はインスリンおよび分割食を中止し、摂取カーボ量は増加したが、血糖変動の顕著な増悪は認めなかった (表 1)。

考 察

近年の医学の進歩による胃癌患者の早期発見・早期治療に伴って、胃癌術後の妊娠・出産が可能となり、妊娠に伴う合併症の管理を必要とする症例が増えている。

ダンピング症候群は胃切除後にみられる症候群の 1 つで、食後早期に表れ、全身症状と腹部症状を有する早期ダンピングと食事摂取後 2～3 時間後にインスリン過分泌によって生じる低血糖症状を主体とする後期ダンピングとに分けられる⁶⁾。早期ダンピングは高張な食物の急激な小腸内への移行および壁伸展により、セロトニンなどの消化管ホルモンの分泌が促進され、腹部症状・頻脈などの全身症状を示す。後期ダンピングは食物の小腸内への急速な移行による急激な血糖上昇および消化管ホルモンであるインクレチンの刺激によりインスリンが過剰分泌され低血糖を引き起こすといわれている⁷⁾。胃切除手術を受けた患者の OGTT では 30 分前後に著しい高血糖を呈し、以後急速に下降して 60～90 分で負荷前値に回復する OHG (oxyhyperglycemia) を認めることがあるが、OHG 型の高血糖はブドウ糖の経口負荷時のみ出現し、米飯を主とする固形食摂取後には高血糖をきたさないとされている⁸⁾。

本症例では妊娠初期に固形食摂取後に血糖上昇を認めたことおよび妊娠によるインスリン抵抗性がみられる以前の段階で血糖上昇がみられたことより、妊娠前から糖代謝異常が存在していたと推測された。しかし、ダンピング症状が強く OGTT 施行は困難であったため、外来にて CGM を装着し、食直後の急激な血糖上昇とその後の低血糖を把握しえたことより、SMBG を行うタイミングを捉え、正しく血糖変動を評価することが可能となった。また間食の摂取時間や内容の改善にもつながった。妊娠中期ではその SMBG によって妊娠経過に伴い血糖上昇を認めていることが分かり、

CGM を再度装着することで食事療法だけでは血糖コントロールが困難と判明、治療変更とその効果を確認でき、患者に合わせた食事やインスリン療法の実践が可能となった。

ダンピング症候群を伴う胃切除患者の血糖変動に対して α -グルコシダーゼ阻害薬が有効であったという報告は McLoughlin ら⁹⁾ をはじめ多数散見されるが、わが国では妊娠中の血糖コントロールに対する内服加療は原則禁忌もしくは慎重投与となっていることから、第 1 選択として使用し難い。1 型糖尿病においては食後の高血糖を抑えるために超速効型インスリンを食事 15 分前¹⁰⁾ や 20 分前¹¹⁾ に使用する報告もある。また耐糖能異常をもつ妊婦に対して食事 15 分前の超速効型インスリン投与が急激な血糖上昇の抑制に有効であったとする報告¹²⁾ がある。本症例は 1 型糖尿病ではないが食直後からの血糖上昇およびその後の低血糖の予防に対し毎食 10 分前にインスリンを使用し、効果がみられた。妊娠末期にはインスリン抵抗性の増大による血糖上昇に対し、CGM 結果をもとに、食事および間食時に使用しているインスリン量を評価した。その結果、食後の低血糖の原因が摂取炭水化物量に対して過剰にインスリンを使用していたことがわかり、カーボカウントを導入した。さらに、分娩後 1 日目からの CGM により、妊娠に伴うインスリン抵抗性の解除とその血糖変動を把握でき、分娩後のインスリン中止の指標ともなった。以上のように妊娠・分娩経過において 4 度にわたる CGM 装着によって SMBG では把握しきれない血糖変動を初期より確認し、それぞれの時期に応じた治療に結びつけることができた。また耐糖能異常を指摘されたことのない患者に対して治療への意欲や食事療法に対する知識を高めることにも有用であったと考えられる。

胃切除術後の OGTT における OHG の検討結果では、術式にかかわらず IRI の反応が著明であり、経年的に糖負荷後の高血糖、高 IRI の反復・継続にもかかわらず糖尿病への移行はきわめてまれとする報告^{8,13)} と、耐糖能が低下するとの報告¹⁴⁾ がある。また糖尿病の家族歴や発症の素因を有する高齢者では術後の糖尿病発症リスクが高いとされている⁸⁾。本症例では分娩後の 75gOGTT では正常型であったが、家族歴を有していること、インスリン分泌指数 HOMA- β からインスリン分泌能が低下していたことより、長期的な経過を経て糖尿病や境界型糖尿病へ移行する可能性も考えられ、分娩後も注意深い経過観察が必要である。

終わりに

妊婦でダンピング症候群および糖代謝異常を呈した患者のCGM報告は文献検索上みられず、貴重な症例と考えられる。OGTT施行困難な患者や軽度な糖代謝異常者でもCGMは診断・病態把握に非常に有用であった。厳格な血糖コントロールを要する妊婦に対してはCGMによる血糖変動の確認を行うことで、妊娠初期から治療介入可能となり、良好な血糖コントロールおよび妊娠・分娩経過を得ることが可能と考えられ、積極的な使用が望まれる。

参考文献

- 1) 日本糖尿病学会：妊娠の糖代謝異常。科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013。南江堂。東京。p217-232, 2013
- 2) American Diabetes Association : Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*, 36 : S11-66, 2013
- 3) Davidson PC, Hebblewhite HR, Steed RD, Bode BW : Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing : basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio. *Endocr Pract*, 14 : 1095-1101, 2008
- 4) 黒田暁生, 長井直子, 小西祐子, 他 : 食品交換表に基づく食事療法の延長としてのすぐ使えるカーボカウント指導法. *糖尿病*, 53 : 391-395, 2010
- 5) Kuroda A, Yasuda T, Takahara M, et al. : Carbohydrate-to-insulin ratio is estimated from 300-400 divided by total daily insulin dose in type 1 diabetes patients who use the insulin pump. *Diabetes Technol Ther*, 14 : 1077-1080, 2012.
- 6) Aldersberg D, Hammerschlag E : The postgastrectomy syndrome. *Surgery*, 21 : 720-729, 1947
- 7) 吉川賢己, 野口芳一, 牧野達郎, 他 : 胃切除後のOxyhyperglycemiaにおけるインスリン過剰分泌のメカニズム. *日外会誌*, 96 : 587, 1995
- 8) 戸部隆吉 : 胃切除後のOxyhyperglycemia 糖尿病およびダンピング症候群との関係について. *日本臨牀*, 28 : 2134-2145, 1970
- 9) McLoughlin LC, Buchanan KD, Alan MJ : Aglycoside-hydrolase inhibitor in treatment of dumping syndrome. *Lancet*, 1 : 603-605, 1979
- 10) Luijck YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH : Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 33 : 2152-2255, 2010
- 11) Cobry E, McFarrn K, Messer L, et al. : Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic control in patient with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 12 : 173-177, 2010
- 12) 西村理明 : CGM—持続血糖モニターが切り開く世界—改訂版. 医療ジャーナル社, 東京, p108-109, 2012
- 13) 鈴木喜子 : 胃切除者の代謝位相に関する研究—とくにグルコース負荷後の血糖, 血中インスリンならびにNEFA変動の異常とその機序について—. *糖尿病*, 13 : 255-263, 1970
- 14) Salahi A, Chen D, Hakanson R, et al. : Gastrectomy induces impaired insulin and glucagon secretion : evidence for a gastro-insular axis in mice. *Physiol*, 514 : 579-591, 1999

