

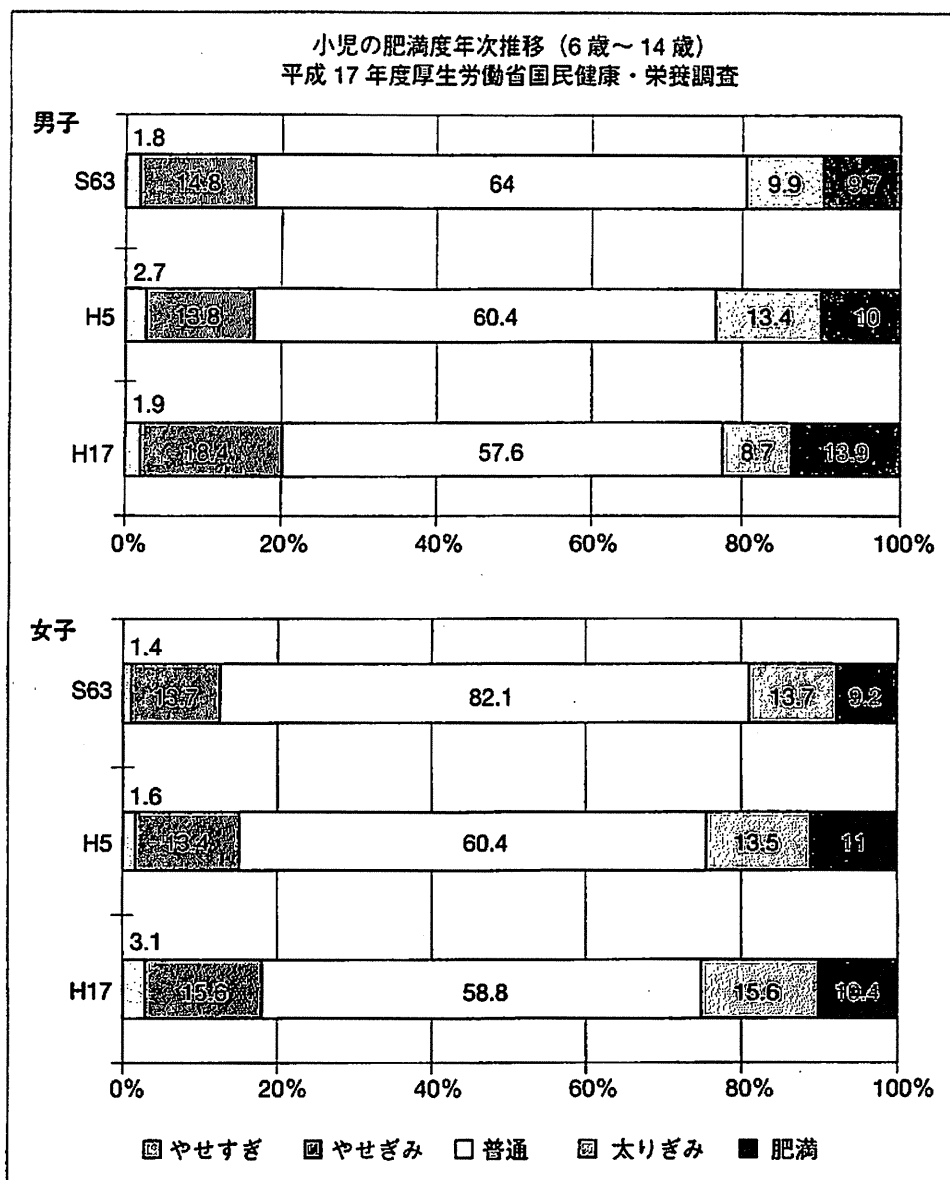


図1 国民健康栄養調査における小児・思春期の肥満・やせの推移 (厚生労働省報告)

外に必ず1人以上の罹患者が存在する。1学年を200人程度と仮定すると、その学校では100人に1人のAN患者がいることになる。学校間格差は存在するものと考えられ、特に女子校、外来で聴取した限りではその中でも進学校に集積する傾向があるようである。東京都内を例にとると、一般に私立の進学校では男子校も女子校も各学年の平均体重は標準を下回っており、全体にやせの傾向が示唆される (私信)。

中学校受験の加熱している首都圏では、女兒において受験を終えた中学入学後、夏休みを境にしてANの発症が増えているようである。われわれの施設での経験例でも中学性の受診者のうち、受験経験者は約60%にのぼり、そのうちの約60%は中学1年生の夏～2学期の発症であった。

低年齢化の問題は、小学生にも及んでいる。学童年齢の摂食障害は広汎性発達障害

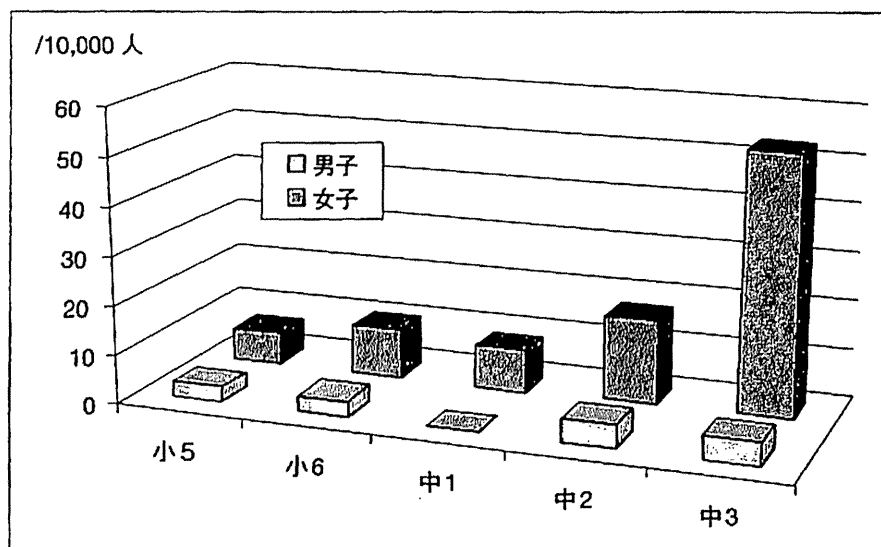


図2 首都圏における小児思春期摂食障害の有病率疫学調査

(PDD) などが背景にあり、成人のANとは成因が異なる面がある。一方で、そのような背景のない、いわゆる思春期（中高生）にみられるANと同様の、ダイエットを取り口としたANが小学校高学年からみられるようになってきた。

全国疫学調査

厚生労働省中枢性摂食異常症研究班（主任研究者：小川佳宏）の「摂食障害のプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワーク形成ワーキンググループ」ではAN実数とANの若年化傾向の有無把握を目的とし、学校現場を対象とした疫学調査を行った。対象は、首都圏小・中学校と東京都下高等学校の養護教諭および小学校5年から中学3年までの学童・生徒本人。養護教諭には、体重減少がありANと診断された、あるいは疑われている症例数の質問紙調査を行い、一部同意の得られた学校からは個人の特定されない過去2年間の身長・体重データの提供を受けた。同意の得られた小・中学校では生徒本人に対するEAT 26質問紙調査を行った。実際に調査に参加した小・中学校生徒は24,727名、養護教諭は110名、高校生は308校中150校（49%）から有効回答が得られ、公立/私立の女子生徒数は3学年で66,084人、男子生徒の総数は44,156人であった。

東京を中心とする首都圏の小・中学生、高校生のANの有病率はそれぞれ、0.209%、0.674%、0.245%で、発病は小学生でも認められ、中学に入ると女子で増加し、中3女子で著増していた。有病率では、男子にも有病者は一定頻度認められ、女子では小5からコンスタントに存在し、中2、中3と学年が進むと増加していくことが明らかとなった（図2）。なお、実際の身長・体重計測値から異常なやせや体重減少と判断される数と養護教諭の質問紙の回答はほぼ一致していた。

このような学校現場をフィールドとした疫学調査は、過去には行われておらず、医療機関を対象とした過去の調査に比し明らかに有病率が高いことから、本来の有病率を把

握できているものと考えている。

やせ・摂食障害の背景

身体成熟への適応の問題

二次性徴を迎える年齢は、戦後栄養状態の改善とともに早くなり、初潮年齢では約2.5年の早期化が認められる。また、18歳時の身長・体重も増加している。このような体格と成熟の変化（secular trend）はここ10年はほぼ横ばいで、人種的、生物学的到達点に至ったものと思われる¹⁾。

現在、厚生労働省研究班による中枢性思春期早発症の診断の手引きでは、女兒の思春期早発症は乳房腫大が7.5歳未満、陰毛8歳未満、初経10.5歳未満で開始の場合である²⁾。AN女兒では、中枢性思春期早発症の診断基準には適合しないが思春期早発傾向がみられる³⁾。

二次性徴に伴う体脂肪の沈着は、月経を迎える前後の思春期成長のピークを迎えた頃から起こり始めるが、二次性徴も含めこれら変化に対してネガティブな印象をもつ親が増加している。思春期に対するマイナスのイメージを親がもっていると、子供も成熟に対してネガティブな感情を抱くようになっている例があり、実際に思春期の変化と向き合っていけなくなる⁴⁾。

社会環境と社会生活への適応

思春期の子供たちは身体の成長・成熟とともに、その身体環境と社会環境の変化に誘導されて精神的成長と成熟を遂げる。この変化は通常同期して起こる事柄であるが、Gluckmanら⁵⁾が興味深い報告をしている（図3）。有史以来200年前の産業革命の時代に都市部の生活が豊かになり栄養状態の改善が進むまでは、人類の推定初潮年齢と心理社会的成熟年齢は同期していた。ところが現代では、社会的複雑性と過栄養により、初潮年齢は早まっているが心理・社会的成熟年齢は遅れ、この2つに差が生じている、という。このような身体的成熟と精神的成熟の同期が乱れることは、200年前より以前というより、多分第2次世界大戦前にはなかったような問題—成熟していくことの戸惑いや誘惑、それに対処できない未熟さと誤った対処法を生む。

精神的成熟が遅れている理由である社会的複雑性は、社会的多様性ということもできる。情報量が受容できる範囲を超えて多く、判断して決定する能力は育っていない。メディア（テレビ、インターネット）から出てくる情報は強弱がなく、すべて並列で供給される。また、小児期からの人間関係の希薄さ、関係構築の稚拙さも問題である。家族において、あるいは地域において幅広い年齢層の小児が集団で行動する中で学んでいくことが学ばれていない現実がある。幼稚園、小学校と、同じ年齢の子供で集団が形成され、上下の関係を学ぶ機会が少なくなっている。

「やせ願望」へのメディアの影響は広くいわれていることである。メディアの影響が強く考えられる具体的な例が、低年齢のANである。比較的低年齢発症のANには、先に述べたように思春期早発傾向を認める例がある。思春期の身体変化とメディアによ

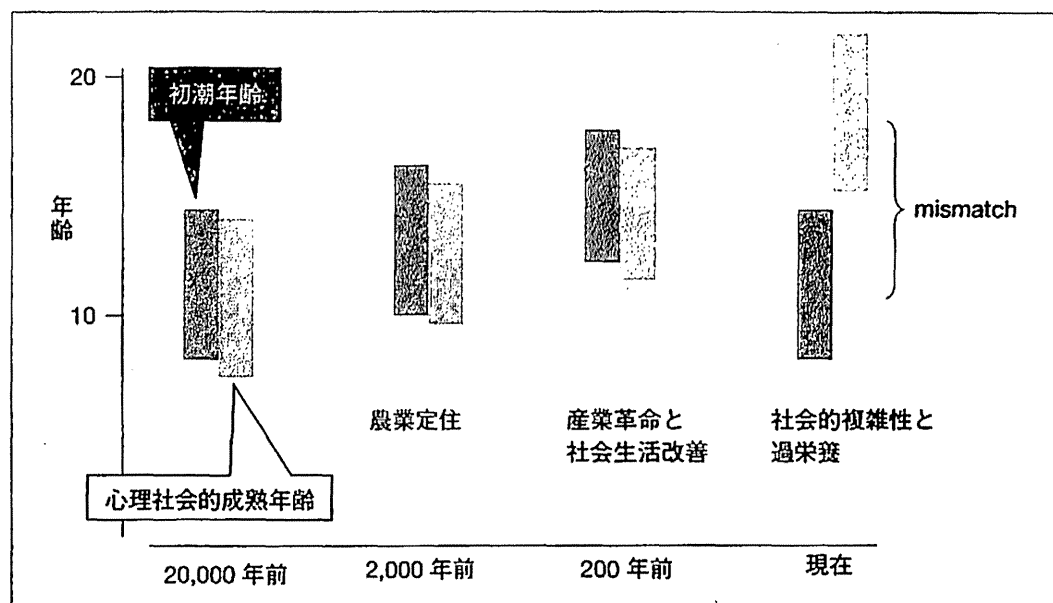


図3 心理社会的年齢と身体的成熟年齢の推移

(文献5より一部改変)

り固定化されたやせ志向との齟齬、集団の中の他者との違いへの不安などから、ANに陥る危険性がある。また、思春期早発傾向を認めなくても、単なる憧れと浅薄な理解でダイエットを行い、ある程度の成果が現れたためにさらにダイエットに加速がかかり、飢餓症候群を生じてANになったと思われる例もある。

小児中枢性摂食異常症の病態 (図4)、その対処法

成長障害

成長期の小児の低栄養は、成長障害を引き起こす。ANの低栄養状態も成長障害の原因となる。われわれは、小児ANにおける成長障害の期間と重症度、回復が可能であるかについて検討した⁶⁾。対象は年齢が20歳未満のAN 45例。小児期のANでは、骨端線が閉鎖していない成長期にある場合、身長SDが約-1SD低下する成長障害をきたし、さらに約20%の症例では、体重の停滞に伴う成長障害は平均4年前から始まっており、成長をフォローすることで早期発見が可能であった。

成長ホルモン分泌能低下例も半数に存在した。これらに成長ホルモン治療の適応があるかは議論のあるところである。脂肪組織の代謝促進に作用する成長ホルモンを使用するのは、代謝の面では負に働く可能性がある。また、成長ホルモン治療は栄養が保たれていなければ有効性が低いことはよく知られており、治療適応があるとしたら体重が回復しつつある例に限られると考える。

性腺機能とその影響

小児期のANにおいても中枢性の性腺機能低下が認められる。初潮のあった症例は

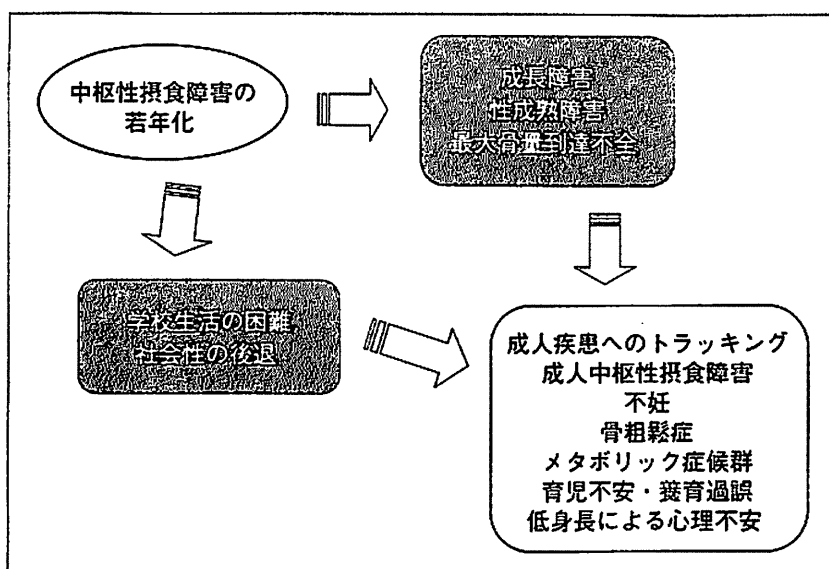


図4 小児思春期中枢性摂食障害の問題点

無月経となり、初潮を迎えていない女兒では二次性徴の遅滞を認める。男児においても同様で、われわれの経験した2症例では、18歳になっても精巣容積が5~8 mLと思春期初期の大きさで、男性ホルモン分泌も感度以下であった。

思春期の性ホルモン、特に女性ホルモンは脳神経回路の再構築に重要であるとされている⁷⁾。脳神経系のネットワークは可塑性があり、思春期の性ホルモン上昇期より20代までネットワークの再構築がなされる。これが人間関係の構築や物事の決定能力、危険回避や危険を敢えて冒す判断などにつながるとされている。したがって、この時期に性腺機能低下がありこのような脳内ネットワークの成人化がなされないと、その後の社会生活に影響が及ぶことになる。

性腺機能低下例に対する性ホルモン補充療法の是非は議論のあるところである。小児のANでは、発病の一因に成熟拒否があると言われている。小児精神科領域では、性ホルモンの投与はこのような心理状態に負に作用するという考え方があり、性ホルモンの補充療法には否定的である⁸⁾。一方で婦人科からは、将来の妊孕性の確保や次に述べる骨密度の観点から積極的な補充療法を勧められることが多い。一般に思春期遅発症の定義は、女兒で14歳、男児で15歳まで二次性徴が認められない場合である。われわれはこの定義に基づき、これを越した年齢の症例に対しては、精神療法を併用しながら本人の同意が得られれば積極的に性ホルモン補充を行っている。精神療法の成果もあるが、積極的に性ホルモン補充を行い月経を誘導した症例では、その後の体重回復が顕著に認められている。

骨密度の低下

骨塩量は、二次性徴開始期より上昇して約16歳で最大骨量 (peak bone mass : PBM) に達する。PBMは20代後半まで維持され、その後低下していく。PBM獲得に必要な要素は、主として性ホルモン、支持する要素として成長ホルモン分泌 (特に思

春期の成長ホルモン分泌上昇), さらに体重増加, 加重運動が挙げられる。これまで述べてきたように, AN では性腺機能低下, 成長ホルモン分泌低下 (あるいは IGF-I 低下), 体重減少が見られ, PBM 獲得を妨げる状態である。

小児・思春期 AN における骨密度低下が不可逆的であるかは, 議論のあるところである。Misra ら⁹⁾ は思春期 AN の骨密度低下はその後には体重が回復しても上昇しないとしている。一方思春期遅発を示す小児 AN では, 性ホルモンの上昇・成長の回復に伴った骨年齢の進行に併せて骨密度が上昇する。すなわち, 骨成熟の進行・身体成熟の進行がどの程度であるかにより測定値が異常に低値であるのかを判断すべきであり, 成人のように単純に骨密度測定値が低値=骨粗鬆症とは診断できないことを留意する必要がある。

治療適応についても同様で, 暦年齢相当の骨密度が低値であっても, 骨年齢相当の骨密度が標準範囲内か著しい低値をとっていないければ, 当面は経過観察でよいと思われる。ただし, 長期にわたる低栄養状態の持続が認められ, 性腺機能の回復が遅れる場合, 血中のビタミン K の不足を認めるため, ビタミン K 製剤の投与は考慮してもよいと思われる。

本稿に記載した研究は, 以下の研究費に拠った。

厚生労働省難治性疾患研究事業 中枢性摂食異常症研究班 (主任研究者 小川佳宏)

● 文献

- 1) Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al : The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity : variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocr Rev* 24 : 668-693, 2003
- 2) 厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班 : 平成 13 年度総括研究事業報告書, 中枢性性成熟症 (思春期早発症) 診断の手引き
- 3) 堀川玲子 : 中枢性摂食異常症の病病因・病態に関する臨床研究 中枢性摂食異常症研究班 厚生労働科学研究報告書 (2008)
- 4) 堀川玲子 : 思春期医学—何が問題なのか. *小児科臨床* 60 : 13-22, 2006
- 5) Gluckman PD, Hanson MA : Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab* 17 : 7-12, 2006
- 6) Horikawa R, Ikema S, Ikuta N : Stunted Growth and Hypothalamic-Pituitary Dysfunction before and after Eating disorders in Children and Adolescents. *Clin Pediatr Endocrinol* 14 (suppl 24) : 59-62, 2005
- 7) Sisk CL & Foster DL : The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci* 7 : 1040-1047, 2004
- 8) 中村恵子, 他 : 15 歳以前に発症した摂食障害の臨床的特徴—11 年間の 44 例について. *小児の精神と神経* 35 : 109, 1995
- 9) Misra M, Klibanski A : Anorexia nervosa and osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* 7(1-2) : 91-99, 2006

- sensitivity to glucose during pregnancy. *J Endocrinol* 183: 469–476, 2004.
- 13) 金子和真, 植木浩二郎: 膵β細胞増殖を調節するシグナル—インスリンシグナル (1) インスリン/IGF-1 受容体—PI3 キナーゼ. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 30: 3–14, 2010.
 - 14) Rieck S, et al: The transcriptional response of the islet to pregnancy in mice. *Mol Endocrinol* 23: 1702–1712, 2009.
 - 15) Schraenen A, et al: Placental lactogens induce serotonin biosynthesis in a subset of mouse beta cells during pregnancy. *Diabetologia* 53: 2589–2599, 2010.
 - 16) Ekholm R, et al: Monoamines in the pancreatic islets of the mouse. Subcellular localization of 5-hydroxytryptamine by electron microscopic autoradiography. *Diabetologia* 7: 339–348, 1971.
 - 17) Kim H, et al: Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med* 16: 804–808, 2010.
 - 18) Georgia S, et al: Pregnancy hormones boost beta cells via serotonin. *Nat Med* 16: 756–757, 2010.
 - 19) Nadal A, et al: The role of oestrogens in the adaptation of islets to insulin resistance. *J Physiol* 587: 5031–5037, 2009.

2 インスリン感受性の観点から

1. はじめに

「インスリン感受性」は標的組織におけるインスリンの作用効果 (効き具合) を意味する。正常妊娠では、胎児の主なエネルギー源であるグルコース供給の確保のために妊娠に伴いインスリン感受性が低下する。本稿では妊娠時のインスリン感受性の変化とその要因、妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus; GDM) におけるインスリン感受性-インスリン分泌反応を中心に概説する。

2. 妊娠の進行に伴うインスリン感受性の変化

生体内におけるインスリンの主な作用臓器は肝臓と末梢組織 (主に骨格筋および脂肪組織) である。具体的に、インスリンの主な作用は肝臓ではグリコーゲン合成促進・分解抑制, 糖新生の抑制, 解糖系の促進, 蛋白や脂肪の合成促進, 骨格筋ではグルコースやアミノ酸の取り込み促進, 脂肪組織では中性脂肪の分解抑制, 脂肪の合成促進, グルコースの取り込み促進である。

1990 年代, 最も精度の高い手法であるグルコースクランプ法を用いて妊婦のインスリン感受性が検討された¹⁾。本法では, 一定量のインスリン持続静注下で血糖値を一定状態に維持するために追加注入しなければならないブドウ糖量を用いてインスリン感受性が評価される。Catalano らの longitudinal study は妊娠時のインスリン感受性に関する代表的臨床研究である²⁻⁴⁾。この研究では, 妊娠時, 特に妊娠後期には肝臓における糖新生の亢進を認めることから, 妊娠に伴う肝臓のインスリン感受性低下が示された。また, 標準体重・正常耐糖能例において, 末梢組織も含む全身のインスリン感受性は, 非妊娠時に比べ妊娠初期 (妊娠 12 ~ 14 週) には約 10%, 妊娠後期 (妊娠 34 ~ 36 週) には約 50 ~ 60% 低下することが明らかとなった (図 1)。また, 肥満・正常耐糖能例においても

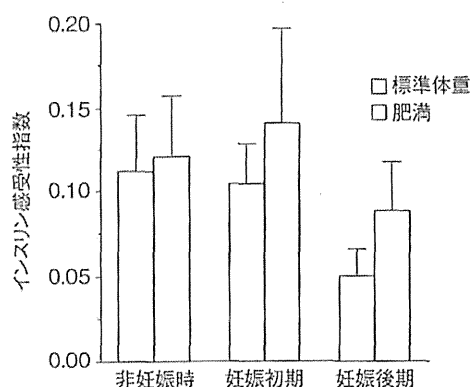


図1 正常耐糖能におけるインスリン感受性の推移 (文献1改変)

グルコースクランプ法を用いて、正常耐糖能の非妊娠時、妊娠初期（妊娠12～14週）、妊娠後期（妊娠34～36週）のインスリン感受性が標準体重と肥満に分けて検討された。

非妊娠時に比べ妊娠後期にはインスリン感受性は低下傾向を示した。興味深いことは、肥満妊婦では非妊娠時に比べ妊娠初期にはインスリン感受性が軽度上昇傾向を示すことである。このインスリン感受性上昇の原因の1つとしては妊娠成立後の栄養管理の寄与が考えられている。なお、妊婦のインスリン感受性の検討にあたっては妊娠の進行に伴い増加する胎児・胎盤系へのグルコース供給量も考慮する必要がある。したがって、グルコースクランプ法で得られたインスリン感受性の低下率は実際よりもやや過大評価となっている可能性にも注意すべきである。

グルコースクランプ法はインスリン感受性評価法の“gold standard”であるが、妊婦にとっては侵襲的、かつ手技と解析が煩雑な検査である。そのため、多数例を対象とした臨床疫学研究へのグルコースクランプ法の導入は極めて困難である。そこで、日常臨床で行われる経口糖負荷試験（OGTT）に基づいたインスリン感受性指標が提唱された。頻用される指標は、全身のインスリン感受性を反映する Insulin sensitivity index from OGTT (IS_{OGTT})、主に肝臓におけるインスリン感受性を反映する Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) と Homeostasis model of assess-

表1 経口糖負荷試験を用いたインスリン感受性指標

Insulin sensitivity index from OGTT: IS_{OGTT}
$\frac{10000}{\sqrt{(FPG \times FPI) \times (\text{mean G} \times \text{mean I})}}$
Quantitative insulin sensitivity check index: QUICKI
$\frac{1}{\log(FPG) + \log(FPI)}$
Homeostasis model of assessment of insulin resistance: HOMA-IR
$\frac{FPG \times FPI}{405}$

FPG: 空腹時血糖値 (mg/dl), FPI: 空腹時インスリン値 ($\mu\text{U/ml}$)

mean G, mean I: OGTT時の平均血糖・インスリン値(台形法を用いて算出)

ment of insulin resistance (HOMA-IR) である(表1)⁵⁾。Kirwanらの検討によると、妊婦においてはQUICKIおよびHOMA-IRに比べると、 IS_{OGTT} の方がグルコースクランプ法とより高い相関を示した⁶⁾。したがって、OGTT指標の中では、妊婦のインスリン感受性評価には IS_{OGTT} が有用とされている。最近発表されたQvigstadらの IS_{OGTT} を用いた臨床研究では、妊娠初期に比べ後期ではインスリン感受性が低値を示すことが報告されている⁷⁾。また、日本人妊婦を対象とするOGTT指標を用いた研究においても、妊娠初期～後期にかけてのインスリン感受性の低下が認められた⁸⁾。

3. 妊娠時のインスリン感受性に影響を与える因子

これまでの検討から、妊娠後期に増加する胎盤由来ホルモン、コルチゾールやプロラクチン、脂肪組織からの遊離脂肪酸・トリグリセリド、サイトカインなどが妊娠時のインスリン感受性の変化に関与すると考えられている¹⁾。

human placental lactogen (hPL) は妊娠時のインスリン感受性への関与が示唆されている胎盤由来ホルモンの代表例である。hPLは合胞体絨毛細胞で産生されるポリペプチドホルモ

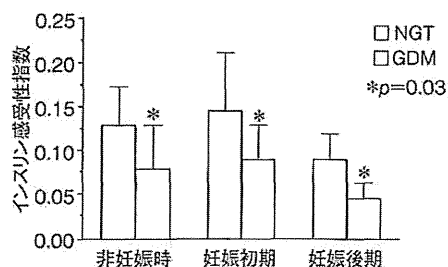


図2 正常耐糖能および妊娠糖尿病におけるインスリン感受性の推移 (文献4を改変)

グルコースクランプ法を用いて、正常耐糖能および妊娠糖尿病の非妊娠時、妊娠初期 (妊娠12～14週)、妊娠後期 (妊娠34～36週) のインスリン感受性が比較検討された。

ンであり、妊娠5週頃から母体血中に検出され、その血中濃度は妊娠34～36週にかけて増加する。このhPLは、(1) 絨毛細胞からのレプチン分泌抑制作用、(2) 抗インスリン作用、(3) 脂肪分解作用を有しているため、妊娠の進行に伴うインスリン感受性低下の主因と考えられてきた。このほか高濃度のエストロゲンやプロゲステロンもインスリン感受性の低下を惹起することが報告されている^{9,10)}。

トリグリセリドの母体血中濃度は、非妊時に比べ妊娠後期には2～3倍に増加する¹¹⁾。増加したトリグリセリドの分解産物である遊離脂肪酸は肝臓における解糖系およびグリコーゲン

合成阻害に関与し、さらに骨格筋ではグルコース取り込み抑制を介して、妊娠時のインスリン感受性低下に関与することが予想される。

胎盤由来ホルモン、コルチゾール、プロラクチンやサイトカインを総合的に検討したKirwanらの検討では、脂肪組織に浸潤するマクロファージや絨毛細胞から分泌される tumor necrosis factor- α (TNF- α) がインスリン感受性低下に強く関与することが明らかとなった¹²⁾。具体的には、非妊娠時、妊娠初期および後期におけるインスリン感受性および母体血中 TNF- α 濃度に関する解析では、妊婦のインスリン感受性は胎盤由来の TNF- α と高い相関を示した。したがって、hPL のみならず TNF- α もインスリン感受性変化の中心的役割を果たすと考えられている。

4. 妊娠糖尿病におけるインスリン感受性

Catalano らによるグルコースクランプ法では、GDM 合併妊婦のインスリン感受性は正常耐糖能に比べ有意に低値を示した (図2)^{3,4)}。興味深いことに、正常耐糖能に比べ GDM 発症妊婦では非妊娠時よりインスリン感受性の低下が認められた。その後の研究においても同様の結果が得られ、正常耐糖能に比べ GDM 発症妊婦のインスリン感受性はより低値を示すことが

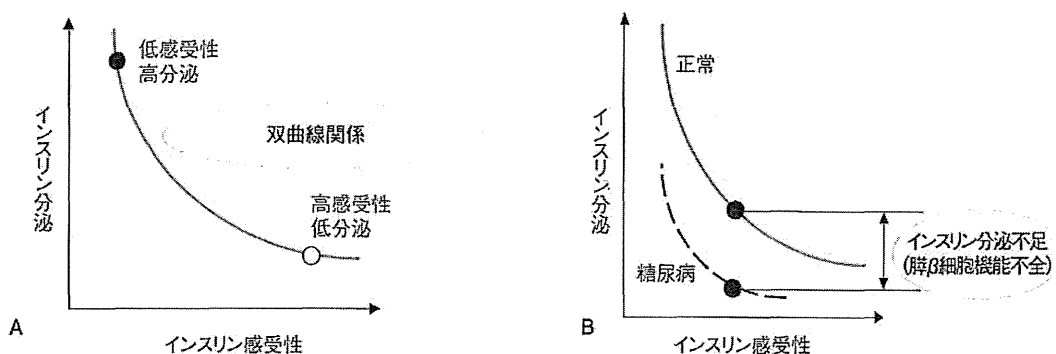


図3 インスリン感受性-インスリン分泌反応

- A. インスリン感受性-インスリン分泌反応：インスリン分泌はインスリン感受性の影響を受け、両者は双曲線関係 (hyperbolic relation) にある。
 B. 健常および耐糖能異常でのインスリン感受性-インスリン分泌反応：同じインスリン感受性であっても、健常例に比べ糖尿病ではインスリン分泌が不足している、すなわち膵 β 細胞機能不全 (β cell dysfunction) の状態にある。

判明した。

5. インスリン感受性-インスリン分泌反応からみた GDM の病態

一般に、インスリン感受性が高い状態では膵β細胞からのインスリン分泌量は少なく、またインスリン感受性が低い時にはインスリン分泌は増加する。このように、膵β細胞からのインスリン分泌はインスリン感受性の変化に影響を受け、両者は負のフィードバックを介した双曲線関係 (hyperbolic relation) にある (図 3A)¹³⁾。したがって、妊娠時のインスリン感受性の変化を考えると、妊娠後期にはインスリン分泌が増加するものと推測される。実際、グルコースクランプ法を用いた検討では、妊娠経過に伴うインスリン分泌の増加が確認された¹⁾。

非妊婦を対象にしたこれまでの検討では、健常例から2型糖尿病への耐糖能異常の進展に伴い、インスリン感受性-インスリン分泌反応曲線が左下方にシフトすることが判明した (図 3B)^{13, 14)}。このことから、同じインスリン感受性であっても、健常例に比べ糖尿病例ではインスリン分泌が不足している、すなわち膵β細胞機能不全 (β cell dysfunction) の状態にあると考えられる。

この膵β細胞機能に着目した考え方は GDM についても応用されている。Buchanan らは、グルコースクランプ法を用いて妊娠後期と産褥期のインスリン感受性-インスリン分泌反応を検討した¹⁵⁾。その結果、健常妊婦に比べ GDM 合併妊婦ではインスリン感受性-インスリン分泌反応曲線が左下方にシフトすること、すなわち膵β細胞機能不全が存在することが示された。その後、OGTT 指標を用いた検討も行われ、欧米人では GDM における膵β細胞機能不全の関与が提唱された¹⁶⁾。

インスリン感受性-インスリン分泌反応が双曲線関係を示すことから、Bergman らは両者の積を Disposition Index (DI) と称し、これを膵β細胞機能指標として提唱した¹³⁾。OGTT 指標を用いた DI (Oral DI) も検討され、

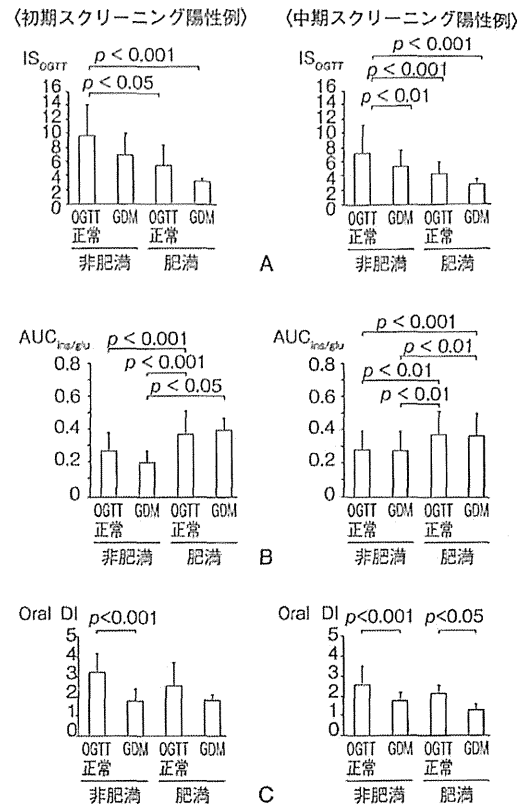


図4 正常耐糖能および妊娠糖尿病におけるインスリン感受性、インスリン分泌、膵β細胞機能の比較 当院で妊娠初期および中期にそれぞれ危険因子 (肥満、糖尿病家族歴、巨大児出産既往、GDM 既往) および glucose challenge test (カットオフ値: 140 mg/dl) によるスクリーニングが陽性となり OGTT を受けた日本人単胎妊婦を対象とし、インスリン感受性、インスリン分泌、膵β細胞機能をそれぞれ IS_{OGTT}、AUC_{ins/glu} および Oral DI (= IS_{OGTT} × AUC_{ins/glu}) を用いて検討した。

- インスリン感受性: IS_{OGTT} は非肥満・OGTT 正常 > 非肥満・GDM > 肥満・OGTT 正常 > 肥満・GDM の順に低値を示した。非肥満群および肥満群内では、OGTT 正常に比べて GDM の IS_{OGTT} は低値を示した。
- インスリン分泌: AUC_{ins/glu} は非肥満群に比べ肥満群では高値を示した。また、非肥満群および肥満群内では OGTT 正常群と GDM 群の AUC_{ins/glu} は同等であった。
- 膵β細胞機能: 診断時期や肥満の有無に関係なく OGTT 正常群に比べ GDM 群の oral DI は低値を示した。

Retnakaran らは Oral DI として $IS_{OGTT} \times$ the ratio of area-under-the-insulin-curve to area-under-the-glucose-curve ($IS_{OGTT} \times AUC_{ins}/glu$) が有用であると報告している¹⁷⁾。筆者らの施設における日本人妊婦を対象とした検討においても、妊娠時期や母体の体格に関係なく、OGTT 正常例に比べ GDM 例ではインスリン感受性の低下を代償するインスリン分泌の増加が認められなかった (図 4A, 4B)。また、Oral DI を用いて膵 β 細胞機能を評価したところ、欧米人同様に GDM では膵 β 細胞機能不全を呈することが明らかとなった (図 4C)¹⁸⁾。

〈2章 B. 1〉

6. おわりに

妊娠成立後、胎児へのグルコース供給を目的として、TNF- α や hPL などの作用により母体のインスリン感受性は低下傾向を示す。一方で生体内の糖代謝の恒常性維持のため、母体におけるインスリン分泌は代償的に増加する (インスリン感受性-インスリン分泌反応)。しかしながら、この代償機能が不十分な場合には母体血糖値は上昇し GDM を呈することになる。2型糖尿病と同様に GDM の病態における膵 β 細胞機能不全の関与が推察される。

文 献

- 1) Landon MB, et al: Diabetes mellitus complicating pregnancy. In: Gabbe SG, et al, editors. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*, 6th ed, Philadelphia, Saunders, p.887-921, 2012.
- 2) Catalano PM, et al: Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 165: 1667-1672, 1991.
- 3) Catalano PM, et al: Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 264: E60-E67, 1993.
- 4) Catalano PM, et al: Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 180: 903-916, 1999.
- 5) Matsuda M: Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20: 79-86, 2010.
- 6) Kirwan JP, et al: Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 24: 1602-1607, 2001.
- 7) Qvigstad E, et al: Overweight is associated with impaired beta-cell function during pregnancy: a longitudinal study of 553 normal pregnancies. *Eur J Endocrinol* 162: 67-73, 2010.
- 8) Endo S, et al: Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 22: 343-349, 2006.
- 9) Nagira K, et al: Altered subcellular distribution of estrogen receptor alpha is implicated in estradiol-induced dual regulation of insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 147: 1020-1028, 2006.
- 10) Wada T, et al: Progesterone inhibits glucose uptake by affecting diverse steps of insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298: E881-E888, 2010.
- 11) Gordon MC: Maternal physiology. In: Gabbe SG, et al, editors. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*, 6th ed, Philadelphia, Saunders, p.42-65, 2012.
- 12) Kirwan JP, et al: TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 51: 2207-2213, 2002.
- 13) Bergman RN, et al: Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes* 51: S212-S220, 2002.
- 14) Kahn SE: The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 46: 3-19, 2003.
- 15) Buchanan TA: Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 989-993, 2001.
- 16) Di Cianni G, et al: Normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: what is in between? *Diabetes Care* 30: 1783-1788, 2007.
- 17) Retnakaran R, et al: Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. *Diabet Med* 26: 1198-1203, 2009.
- 18) Saisho Y, et al: Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. *Endocr J* 57: 973-980, 2010.

4

周産期分野

糖尿病, 妊娠糖尿病

税所芳史*1 宮越 敬*2 吉村泰典*2 伊藤 裕*1

*1慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 *2慶應義塾大学医学部産婦人科

はじめに

糖尿病, 妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus : GDM) は, インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とする。2010年のGDM診断基準の改定により, 全妊婦の約10%がGDMと診断されるものと推定されている。また, 近年の糖尿病患者の増加に伴い, 糖尿病合併妊娠例も増加傾向にある。母体高血糖は巨大児や新生児低血糖などの周産期合併症発症の原因となるため, 産婦人科医と内科医の連携に基づく適切な周産期管理が望まれる。

妊娠中の糖代謝の変化

胎児へのグルコース供給を目的として, 妊娠の成立とともに糖代謝は大きく変化する。一般に非妊娠時に比べ妊娠初期には約10%, 妊娠後期には約50~60%のインスリン感受性低下が生じる (生理的インスリン抵抗性の発現)¹⁾。これまでの研究から, この妊娠に伴うインスリン感受性の低下は, 胎盤由来のヒト胎盤性ラクトゲン (human placental lactogen : hPL), tumor necrosis factor- α (TNF- α), エストロゲン, プロゲステロンなどの複数の液性因子の働きによるものとされている²⁾³⁾。なお, 妊娠中に増加す

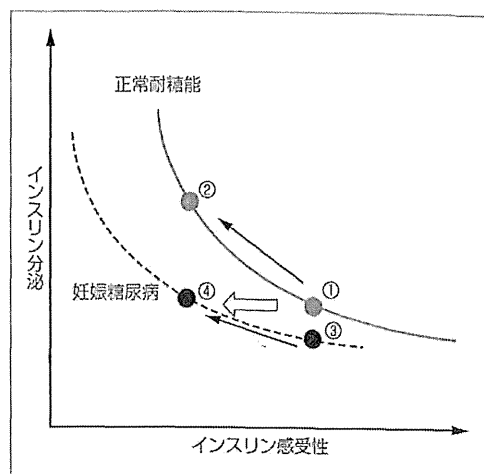


図1 インスリン感受性-分泌反応

正常耐糖能では, 妊娠中のインスリン感受性低下に対し, インスリン分泌が代償性に増加することで正常血糖が維持される (①→②)。正常耐糖能に比べ, 妊娠糖尿病のインスリン感受性-分泌反応曲線は左下方にシフトする。したがって, 妊娠糖尿病の病態のひとつとして, 「非妊時からの耐糖能異常が妊娠時のインスリン感受性低下を契機に顕性化すること」があげられる (③→④)。また, 自験例からは「妊娠初期には正常耐糖能であるもインスリン感受性低下に対するインスリン分泌の代償性増加が得られず妊娠糖尿病の発症に至る症例」も存在するものと考えられる (①→④)。

【文献4より引用】

る体脂肪のインスリン感受性低下への関与も推測されるが, 産後速やかにインスリン感受性が改善することから, その関与は比較的少ないものと考えられる。

健常者では, インスリン感受性低下に対して

表1 妊娠糖尿病の定義および診断基準(2010年改定)

妊娠中に発見される耐糖能異常(hyperglycemic disorders in pregnancy)には、

- 1) 妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus : GDM)
 - 2) 妊娠時に診断された明らかな糖尿病(overt diabetes in pregnancy)
- の2つがあり、次の基準により診断する。

改定点：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を GDM とする。

- 1) 妊娠糖尿病(GDM)

75gOGTT において次の基準の1点以上を満たした場合に診断する。

 - ①空腹時血糖値 ≥ 92 mg/dL (5.1 mmol/L)
 - ②1時間値 ≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
 - ③2時間値 ≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/L)
- 2) 妊娠時に診断された明らかな糖尿病(overt diabetes in pregnancy)

以下のいずれかを満たした場合に診断する。

 - ①空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL
 - ②HbA1c $\geq 6.5\%$ (HbA1c (JDS) $\geq 6.1\%$)^{註1}
 - ③随時血糖値 ≥ 200 mg/dL あるいは 75gOGTT で2時間値 ≥ 200 mg/dL の場合、
いずれの場合も空腹時血糖が HbA1c で確認^{註2}
 - ④確実な糖尿病網膜症が存在する場合

註1. 国際標準化を重視する立場から、新しい HbA1c 値(%)は、従来わが国で使用していた Japan Diabetes Society (JDS) 値に 0.4% を加えた National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 値を使用するものとする。

註2. HbA1c $< 6.5\%$ 未満 (HbA1c (JDS) $< 6.1\%$ 未満) で 75gOGTT 2 時間値 ≥ 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難い。そのため、「ハイリスク GDM」として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ので厳重なフォローアップが必要である。

[文献 12 より引用・改定]

代償的にインスリン分泌の増加が得られるため、インスリン感受性-分泌反応は双曲線関係を示す(図1)⁴⁾。したがって、正常耐糖能妊婦では、妊娠中のインスリン感受性低下に対して代償性にインスリン分泌が増加することで血糖値が正常域に保たれる。事実、これまでの検討において健康妊婦ではインスリン分泌が妊娠成立後徐々に増加し、妊娠後期には非妊娠時の2~3倍となることが報告されている⁵⁾。一方、糖代謝異常ではインスリン感受性低下を代償するだけのインスリン分泌が得られず、その結果インスリン感受性-分泌反応は健康者に比べ左下方にシフトする⁶⁾⁷⁾。同様の傾向は GDM においても指摘されている⁸⁾⁹⁾(図1)。われわれの検討によると、妊娠中期に診断された GDM 例では、妊娠の進行に伴いインスリン感受性が低下しているにもかかわらず、インスリン分泌の増加が得られていないことが示された⁴⁾。これまでの諸家の報告をまとめると、GDM は「妊娠中の

インスリン感受性低下に対し、インスリン分泌の代償性増加が不十分であるために発症する糖代謝異常」と考えられる。

GDM 診断基準の改定

2008 年、世界 9 カ国、25,505 名の妊婦を対象に、血糖値と周産期合併症の関係を前向きに検討した大規模試験 Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study の結果が発表された¹⁰⁾。この中では、母体血糖値の上昇に伴い、過体重児 (heavy-for-dates : HFD)、胎児の高インスリン血症、帝王切開、新生児低血糖などの周産期事象の発症頻度が上昇することが示された。ただし、予想に反して各事象の発症頻度が急増する変曲点(閾値)は認められなかった。そこで、2010 年 3 月、国際糖尿病・妊娠学会 (IADPSG) は HAPO Study における各合併症のリスクが 1.75 倍となる血糖値の平均値を用い

て、周産期合併症の発症リスクに基づく妊娠時の高血糖に関する診断基準案を作成・提唱した¹¹⁾。こうした動きを受け、わが国においても2010年7月の糖尿病の診断基準の改定に伴い、IADPSGのGDM診断基準が採用されることとなった(表1)¹²⁾。おもな改定点は、①75g経口糖負荷試験(OGTT)空腹時、2時間値の基準値が修正されたこと、②これまでと異なり、OGTT 1点異常もGDMと診断されること、③明らかな糖尿病(overt diabetes in pregnancy)というカテゴリーを設けGDMと区別して扱うこと、である。

GDMの診断基準がより厳格化されたことにより、GDMと診断される妊婦数は2~4倍に増加すると予想されている¹³⁾。ただし、既存のデータベース解析からは増加するGDMの大部分はOGTT 1点異常例と推定される。OGTT 2点/3点異常例に比べてOGTT 1点異常はいわゆる“軽度糖代謝異常”に該当する。臨床研究ごとに定義がやや異なるものの軽度糖代謝異常における適切な血糖管理は、HFDおよび妊娠高血圧腎症の発症予防に有効であることが示されている¹⁴⁾。したがって、OGTT 1点異常例に対しても適切な血糖管理を要すると推測されるが、日常診療における管理法については費用対効果を含め今後の検討課題である。

GDM スクリーニング

日本産科婦人科学会は、全妊婦を対象として妊娠初期には随時血糖を、中期には50g Glucose challenge test(GCT)を用いた耐糖能異常のスクリーニングを推奨している¹⁵⁾。当院では、妊娠初期時に全妊婦に随時血糖の測定と危険因子の問診を行い、一項目以上該当する場合にはOGTTを行う(図2)。妊娠初期スクリーニング陰性例およびOGTT正常型例に対しては、妊娠中期(妊娠24~26週)にGCT(カットオフ

値:140mg/dL)を行い、陽性例にOGTTを施行する。なお、当院ではGDMあるいはovert diabetes in pregnancy合併妊婦の血糖管理にあたっては全例内科併診としている。

糖代謝異常合併妊娠の血糖管理

糖尿病およびovert diabetes in pregnancyに対しては、原則として内科専門医との連携診療が望ましい。Overt diabetes in pregnancyの大部分は2型糖尿病に該当すると予想されるが、1型糖尿病やその他の特殊な病型にも留意する必要がある。また、妊娠中には糖尿病網膜症が進行しやすいことも指摘されており、定期的な眼底検査が必要となる。

1. 妊娠中の血糖管理目標

血糖管理目標は、正常妊婦の血糖変動幅とされる「食前血糖100mg/dL以下、食後2時間血糖120mg/dL以下」である¹⁶⁾。また、糖尿病合併妊娠ではHbA1c<6.2%(HbA1c[JDS]<5.8%)を維持することが望ましい。ただし、HbA1cは貧血の影響を受け、特に妊娠後期で鉄欠乏の状態では偽性高値となることに注意する必要がある¹⁷⁾¹⁸⁾。一方、グリコアルブミン(GA)はHbA1cに比べより短期(1~2週間)の血糖を反映し、かつ貧血の影響を受けない。さらに、HbA1cに比べGAの方が周産期合併症の発症と強く関連したという学会報告もある。したがって、妊娠中にはHbA1cに加えGAを併用した血糖管理も提唱されている¹⁸⁾。

2. 自己血糖測定(SMBG)

食前血糖100mg/dL以下、食後2時間血糖120mg/dL以下という厳格な血糖コントロールを目指す場合、外来での随時採血のみで血糖コントロールを評価することは困難である。現在当院では、GDMも含め糖代謝異常合併妊婦全員に原則として自己血糖測定(self-monitoring of blood glucose:SMBG)を用いた血糖管理を

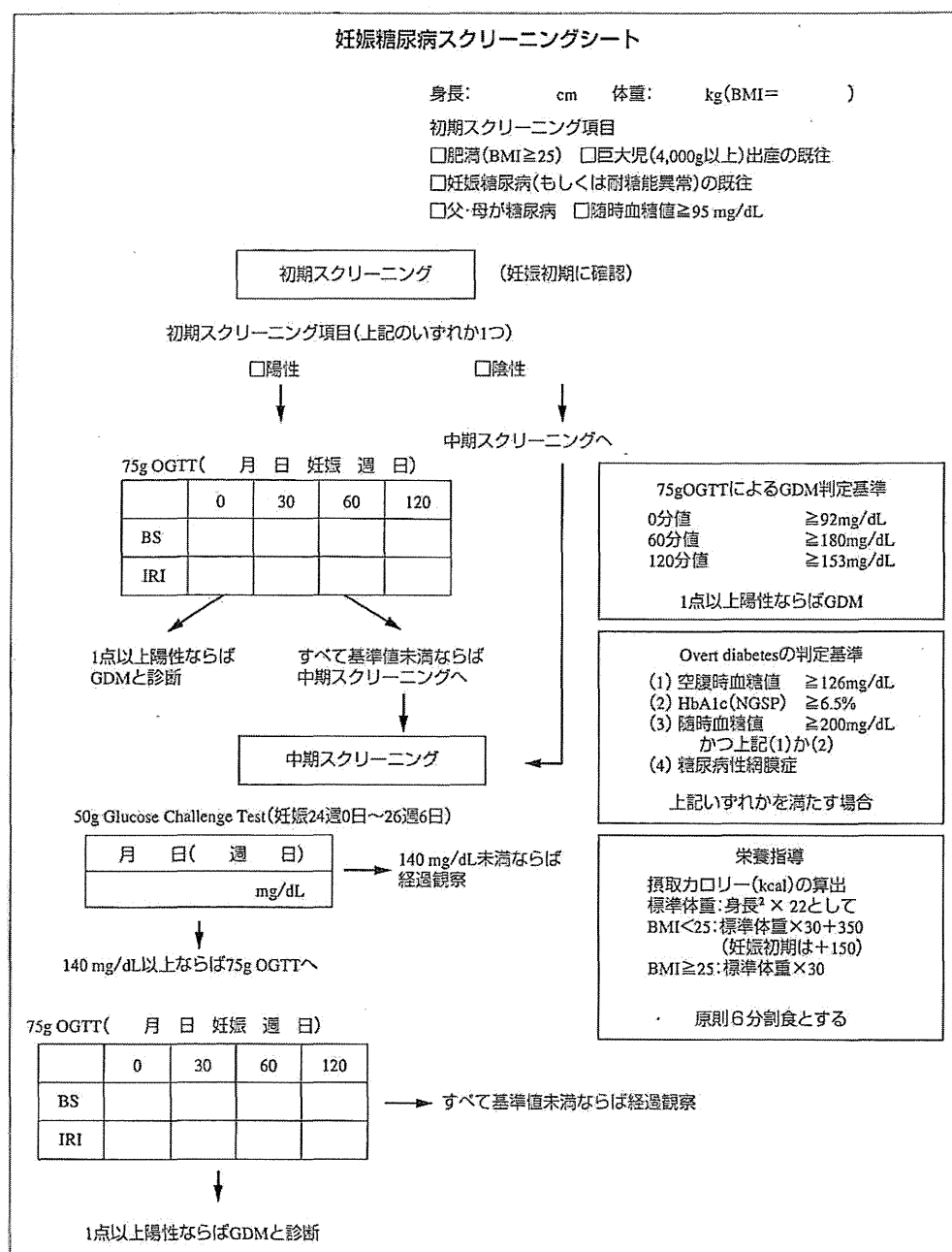


図2 当院における妊娠糖尿病スクリーニング

実施している。

インスリン療法導入例ではインスリン投与量の調節および低血糖の有無の確認のためにも

SMBGは必須である。そのため、これまで SMBGはインスリン療法導入例においてのみ 保険適用であった。糖代謝異常合併妊婦の増加

	朝食前	食後2時間	昼食前	食後2時間	夕食前	食後2時間	就寝前
1日(日)	76	118	83	113	74	109	87
2日(月)		132					
3日(火)			75				
4日(水)		116		108			
5日(木)					77		
6日(金)						114	
7日(土)							90
8日(日)	69	122	86	116	83	112	88
9日(月)		109					
10日(火)			77				

・1～2週間に1回、1日7回測定。
 ・それ以外の日には1日1回の測定。ただし、1日ごとに表のように時間を変えて測定。
 ・高い傾向のある時間帯があれば、適宜追加で測定を行う。

図3 当院における食事療法単独時の SMBG 指導

食事療法単独例では妊婦の負担にならないように血糖測定回数を調節している。一方、インスリン療法併用例では原則1日7回の測定を指導している。

を受けて、平成24年4月の診療報酬改定で、「インスリン療法を行っていない糖尿病合併妊娠」および「ハイリスク GDM(OGTT 2 時間値 200 mg/dL 以上かつ HbA1c<6.5%(HbA1c [JDS]<6.1%), 表1 註2 参照)」も在宅妊娠糖尿病患者指導管理料(150 点)および月 120 回までの血糖自己測定器加算が認められた。しかしながら、現時点では大部分の GDM における SMBG は保険適用外である。そのため、自費で SMBG を導入する際には、測定器本体で 1 万円程度、センサーや穿刺針などが患者負担となる。当院では、産科および内科担当医よりリーフレットを用いて GDM の概要、血糖管理の重要性や SMBG の必要性を説明し、妊婦の同意を得た上で自費により SMBG を実施している。当院では、インスリン療法導入例では 1 日 7 回の SMBG を、食事療法単独の場合には血糖測定回数およびコストを必要最小限とするために図3 に示す SMBG を採用している。当院におけるこれまでの経験から考えると、同法は血糖プロ

ファイルの把握に有用であり、かつ妊婦の SMBG に対するアドヒアランスも良好である。

3. 食事・運動療法

妊娠中も含め糖尿病治療の基本は食事・運動療法である。医師は患者一人ひとりに適切な摂取カロリーを設定し、食品交換表に基づき管理栄養士とともに食事指導を行う¹⁹⁾。当院におけるカロリー設定を表2に示す。妊娠中、空腹時には脂肪分解が促進されケトン体が生じやすく、食後は高血糖となりやすい。そこで血糖値の変動を小さくするためには、原則として6分割食とすることが望ましい。非妊時肥満例(BMI $\geq$ 25)では摂取カロリーを付加しないが、尿ケトンが陰性であることを定期的に確認する。また、妊娠中の適正な体重増加に関しては一定の見解は得られていないが、「健やか親子21」(厚生労働省)では非肥満者で7～12 kg、肥満者では約5 kgを目安とし詳細については個別対応とされている²⁰⁾。健診時に体重増加も参考にして食事カロリーを調整することも必要で

表2 当院における食事指導

a. 妊産婦の食事摂取カロリー

標準体格例(BMI<25)

妊娠前半(～妊娠20週)

標準体重(kg)×30+150 kcal

妊娠後半(妊娠20週～)

標準体重(kg)×30+350 kcal

産褥期

標準体重(kg)×30+600 kcal(授乳量に応じて調節)

肥満例(BMI≥25)

標準体重(kg)×30 kcal

b. 6分割食の1例

1,800 kcal の場合

1,800 kcal	表1	表2	表3	表4	表5	表6	調味料	合計 単位	エネルギー 比率 (%)	基本 (%)
朝	3.2		1		0.3	0.3	0.3	5.1	23	25
10時				1.2				1.2	5	5
昼	3.2		2		0.3	0.3		5.8	26	25
15時	0.5	0.5		1.7				2.7	12	10
夕	3.2		2		0.4	0.4		6	27	25
19時	1	0.5						1.5	7	10
合計単位	11.1	1	5	2.9	1	1	0.3	22.3	100	100

妊娠中は原則6分割食とし、食品交換表に基づき指導。6分割食では1日総カロリーの75%を3食に分け、残りの25%を分食としている。また、食品交換表の各カテゴリー(表1～6)の単位数を示す。

ある。なお、HAPO Studyの結果を用いた多変量解析では、母体肥満はHFDなどの周産期合併症に関与する独立した因子であった²¹⁾。

切迫早産兆候など安静を要する合併症がなければ、1日30分程度の軽度～中等度の有酸素運動(ウォーキングなど)を推奨している。特に食後の運動は、食後高血糖の是正に有効である。妊婦健診での生活指導時には、日常生活において無理のない程度で身体活動量を増やすことの重要性を説明している。

4. 薬物療法

食事・運動療法によっても血糖コントロールが不良の場合には薬物療法が必要となる。非妊娠時に用いられることの多い経口血糖降下薬は妊娠中の使用は禁忌とされる。現在日本で妊娠

中に使用できる薬剤はインスリンのみであり、原則として頻回注射療法(basal-bolus療法)を行うことが多い(処方例)。FDA胎児危険度分類でカテゴリーBに分類される、妊娠中使用可能なインスリン製剤とその特徴を表3に示す。基礎(basal)インスリンとしては中間型(NPH)インスリンを用いる。最近、より持続時間の長い持効型溶解インスリンアナログ製剤であるインスリンデテミルがカテゴリーBに分類され、今後日本でもその使用例が増えることが予想される。追加(bolus)インスリンとしては速効型(regular)インスリンおよび超速効型インスリンアナログ製剤であるインスリンリスプロ、インスリンアスパルトを用いる。超速効型インスリンアナログ製剤は速効型インスリンに比べ

表3 妊娠中使用可能(FDA 胎児危険度分類カテゴリー B)な各インスリン製剤の特徴

分類名	一般名	薬剤名	発現時間	最大作用時間	持続時間
超速効型	インスリンアスパルト	ノボラビッド®注 フレックスペン	10～20分	1～3時間	3～5時間
	インスリンリスプロ	ヒューマログ®注 ミリオペン	15分未満	30分～1.5時間	3～5時間
速効型	ヒトインスリン (レギュラーインスリン)	ノボリン®R注 フレックスペン	約30分	1～3時間	約8時間
	ヒトインスリン (レギュラーインスリン)	ヒューマリン®R注 ミリオペン	30分～1時間	1～3時間	5～7時間
中間型	ヒトインスリン (NPHインスリン)	ノボリン®N注 フレックスペン	約1.5時間	4～12時間	約24時間
	ヒトインスリン (NPHインスリン)	ヒューマリン®N注 ミリオペン	1～3時間	8～10時間	18～24時間
持効型溶解	インスリンデテミル	レベミル®注 フレックスペン	約1時間	3～14時間	約24時間

プレフィルド/キット製剤のおもなもののみ

(文献16より引用・改変)

て、食後高血糖の是正に優れ、次の食前に低血糖を起こすリスクも少ないことから、食後高血糖のコントロール不良例や6分割食が実施できないケースでは有効である。インスリン投与量は妊娠後期にかけて増加傾向を示す。たとえば、妊娠初期からインスリン投与を要した場合、妊娠後期のインスリン投与量は妊娠初期の約1.5倍にまで増加するとされる。

5. 塩酸リトドリンおよび胎児肺成熟目的のステロイド療法時の注意点

塩酸リトドリンやステロイドは血糖上昇作用を有する。したがって、糖代謝異常例において塩酸リトドリン静脈内投与時や胎児肺成熟目的のステロイド(例：ベタメタゾン12mgを24時間間隔で2回筋肉内投与)療法の際には血糖コントロールが不良となる可能性が高い。当院におけるデータ解析によると、血糖値は初回ステロイド投与2～3時間後から上昇しはじめ、8～9時間後にピークとなる。血糖値は投与16時間後まで高値を示し、その後は徐々に低下する。2回目ステロイド投与以降の血糖推移も同様である。

出産後の経過観察

分娩後、インスリン感受性は速やかに改善し、糖代謝は妊娠前の状態に戻る。分娩前にインスリン療法を要したGDM合併妊婦では、産後インスリン投与は不要となる。また、糖尿病合併例では、妊娠直前の治療内容を参考に産後のインスリン投与量を調整する。

GDMの既往を有する女性は、将来2型糖尿病の発症リスクが高いことが報告されている。わが国では2型糖尿病・耐糖能異常の発症率は平均5年の追跡期間で約70%と報告されている²²⁾。日本産科婦人科学会の診療ガイドラインでは、GDM既往褥婦に対して産後6～12週時にOGTTによる耐糖能再評価が推奨されている。当院では産後1カ月ごろ内科外来にて将来の糖尿病発症リスクが高いことを説明した上で、授乳および育児を中心とした生活に慣れる産後3～6カ月を目安にOGTTを実施している。GDMと診断された場合、生涯にわたる健康的・生活の維持と定期健診やドックなどを利用した

耐糖能のチェックを勧めることが大事である。また、糖尿病を発症しやすいハイリスク GDM 例を抽出できれば、より積極的な介入が可能となる。われわれの検討では、妊娠中の OGTT から算出した β 細胞機能(disposition index)が低いほど産後の耐糖能異常の発症リスクが増加することが示された²³⁾。

おり、児の長期的な有病という観点からも妊娠時の積極的な血糖管理が重要である。また、GDM 既往女性を対象とした定期的な経過観察は糖尿病発症の予防に繋がる。肥満や糖代謝異常が社会的問題となっている中で、産婦人科と内科は密接に連携して診療に取り組む必要がある。

最後に

HFD 児は小児肥満のハイリスク群とされて

処方例

●インスリン頻回注射療法の1例

<例1>

ノボラビッド®注フレックスペン 1日3回 朝食直前6単位, 昼食直前4単位,
夕食直前6単位 皮下注

ノボリン®N注フレックスペン 1日1回 就寝前8単位皮下注

<例2>

ヒューマリン®R注ミリオベン 1日3回 朝食30分前8単位, 昼食30分前8単位,
夕食30分前10単位 皮下注

ヒューマリン®N注ミリオベン 1日1回 就寝前16単位

*速効型インスリンは食事の30分前に、超速効型インスリンアナログは食事の直前(15分以内)に注射を行う。

文献

- 1) Landon MB, et al : Diabetes mellitus complicating pregnancy. In : Gabbe SG, et al, eds. Obstetrics : Normal and problem pregnancies. Philadelphia, Saunders, 2012 ; pp887-921.
- 2) Kirwan JP, et al : TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. Diabetes 2002 ; 51 : 2207-2213.
- 3) Gordon MC : Maternal physiology. In : Gabbe SG, et al, eds. Obstetrics : Normal and problem pregnancies. Philadelphia, Saunders, 2012 ; pp42-65.
- 4) Saisho Y, et al : Marked decline in beta cell function during pregnancy leads to the development of glucose intolerance in Japanese women. Endocrine J 2012 Dec 27, [Epub ahead of print]
- 5) Catalano PM, et al : Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1991 ; 165 : 1667-1672.
- 6) Bergman RN, et al : Accurate assessment of beta-cell function : the hyperbolic correction. Diabetes 2002 ; 51 : S212-220.
- 7) Kahn SE : The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetologia 2003 ; 46 : 3-19.
- 8) Buchanan TA, et al : Gestational diabetes mellitus. J Clin Invest 2005 ; 115 : 485-491.
- 9) Saisho Y, et al : Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. Endocr J 2010 ; 57 : 973-980.
- 10) Metzger BE, et al : Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1991-2002.
- 11) Metzger BE, et al : International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010 ; 33 : 676-682.
- 12) 濱野 裕・他 : 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 2010 ; 53 : 450-467.
- 13) Sacks DA, et al : Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria : the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care 2012 ; 35 : 526-528.
- 14) Landon MB, et al : A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1339-1348.
- 15) 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. 2011.
- 16) 日本糖尿病学会(編) : 糖尿病治療ガイド 2012-2013. 文光堂, 2012.

- 17) Hashimoto K, et al : A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 509-511.
- 18) Hiramatsu Y, et al : Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocr J* 2012 ; 59 : 145-151.
- 19) 日本糖尿病学会(編) : 糖尿病食事療法のための食品交換表 第6版. 文光堂, 2002.
- 20) 厚生労働省 : 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.
- 21) Catalano PM, et al : The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study : associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 780-786.
- 22) 和栗雅子・他 : 妊娠糖尿病および対照群の分娩後フォローアップ 分娩後の糖尿病発症に関連する因子. *日本未病システム学会雑誌* 2006 ; 12 : 148-151.
- 23) Saisho Y, et al : Antepartum oral disposition index as a predictor of glucose intolerance postpartum. *Diabetes Care* 2012 ; 35 : e32.
- 24) Siebert TI, et al : Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006 ; 86 : 1432-1437.
- 25) Moll E, et al : The role of metformin in polycystic ovary syndrome : a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007 ; 13 : 527-537.

著者連絡先

〒160-8582
東京都新宿区信濃町 35
慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科
税所芳史