

### ■ 性成熟期女性での糖尿病の頻度

わが国の糖尿病の90%以上は2型糖尿病である。2型糖尿病は40歳以上の発症が多く、それに対し1型糖尿病は小児から思春期の発症が多い。2019年厚生労働省の国民健康・栄養調査では、20歳以上で「糖尿病が強く疑われる者」の割合は男性19.7%、女性10.8%で、年齢が進むにつれその割合は高くなり、性成熟期女性では20歳代0.0%、30歳代2.6%、40歳代2.8%である（図1）<sup>1)</sup>。

性成熟期女性の糖尿病は、小児期から思春期にかけて発症している場合も多い。わが国における小児期発症1型糖尿病の年間発生率は1.5~2.5/10万人と推定され、欧米白人の約1/20~1/30である<sup>2)</sup>。一方、小児・思春期発症の2型糖尿病患者は欧米白人に比べ多く、学校検尿での発見率は2.5~3.5/10万人である<sup>3)</sup>。

2021年の日本産科婦人科学会周産期委員会の報告によると登録施設416、登録レコード数212776例で、母体基礎疾患として糖尿病を合併する症例は1746例であった<sup>4)</sup>。

### ■ 糖尿病の予後

糖尿病は発症すると、基本的には一生管理が必要な疾患である。その罹病期間の長期化に伴い、慢性血管合併症が発症・進行するが、この慢性合併症が糖尿病患者の予後に大きな影響を与える。糖尿病治療の目標は、血糖、血圧、脂質代謝異常の良好なコントロール状態と適正体重の維持、および禁煙の遵守を行うことにより、糖尿病細小血管合併症（網膜症、腎症、神経障害）および動脈硬化性疾患（虚血性心疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患）の発症、進展を阻止し、糖尿病のない人と変わらない寿命と日常生活の質（quality of life: QOL）の実現を目指すことである。

### □ 糖尿病と妊孕性

女性の不妊の原因には、排卵因子、卵管因子、子宮因子、頸管因子、免疫因子がある。このうち、糖尿病と関連するのは主に排卵因子であり、排卵に関する視床下部-下垂体-卵巣系ホルモン異常、多嚢胞性卵巣症候群、精神的ストレスや極端なダイエットによる月経不順、甲状腺や副腎などの内分泌異常などが挙げられる。

1型糖尿病を有する女性では非糖尿病女性に比べて月経障害、特に続発性無月経、稀発月経の頻度が高いことなどが知られており<sup>5)</sup>、HbA1cが上昇するにつれて月経障害が増加する<sup>6)</sup>。さらに1型糖尿病では初潮年齢が遅く、閉経が早いため、生殖期間が6年短縮される<sup>7)</sup>。スウェーデンにおける16歳以下発症の1型糖尿病では妊孕性が20%低下し、網膜症、腎症、神経障害、心血管疾患を合併するとさらに低下した<sup>8)</sup>。また、1型糖尿病をもつ若い女性では摂食障害を合併することが多い<sup>9)</sup>。極端なカロリー制限や過食、無茶食いによる血糖不安定、極端な体重減少は月経異常、無月経を引き起こす原因となる。さらに、1型糖尿

病では自己免疫性甲状腺疾患を高頻度に合併するが、甲状腺機能亢進・低下ともに月経異常を引き起こし、妊孕性が低下する<sup>10)</sup>。

多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome : PCOS)は、両側の卵巣が腫大・肥厚・多嚢胞化し、月経異常や排卵障害、不妊に多毛・男性化・肥満などを伴う症候群である。PCOS 症例ではインスリン抵抗性がみられることが知られており、わが国の調査でもインスリン抵抗性を示す Homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-R) 2.5以上の割合がPCOSで32.8%、PCOS疑いで35.8%であり<sup>11)</sup>、2型糖尿病や耐糖能異常の合併に注意が必要である。

#### □ 糖尿病の妊娠・分娩や子どもへの影響

糖尿病合併妊娠では母児合併症が起こりやすい(表1)<sup>12)</sup>。最近の1型糖尿病および2型糖尿病合併妊娠を対象とした観察研究のレビューでも、血糖高値が先天異常、流産、周産期死亡と関連していたことが示されている<sup>13)</sup>。

器官形成期である妊娠初期の血糖が高値であると、児の形態異常の発生が高率となり、流産のリスクが高まる。また、妊娠中期や後期の母体血糖が高値であると、児の膵β細胞の過形成、高インスリン血症が起こり、巨大児、新生児低血糖が発生する。一方、臓器未熟性のため、高ビリルビン血症、低カルシウム血症、呼吸窮迫症候群、多血症などの合併症が起こる。

糖尿病性腎症を有する糖尿病合併妊婦においては、産科合併症や新生児合併症の頻度が高いことが知られている。2021年、Relphらは糖尿病性細小血管症と妊娠転帰の関連についてのレビューを行い、腎症を合併した妊婦では合併していない妊婦に比べて、妊娠高血圧腎症(preeclampsia)、妊娠高血圧、早産、帝王切開のリスクが増加していたことを報告している<sup>14)</sup>。また、糖尿病性腎症を合併した妊婦から出生した児では、周産期死亡、先天異常、small for gestational age (SGA) 児、neonatal intensive care unit (NICU) 入院のリスクが増加していた。

さらに、母体高血糖という子宮内環境は児の将来の肥満や糖代謝異常にも影響する。Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS)では、妊娠中の母体高血糖は児の過体重、肥満、体脂肪、ウエスト周囲長<sup>15)</sup>、そして児の血糖高値、インスリン抵抗性と関連を認めた<sup>16)</sup>。

#### □ 妊娠の糖尿病への影響

胎児は胎盤を介して母体からエネルギー源としてのブドウ糖を獲得し成長する。妊娠前半期は胎児のブドウ糖需要は少ないが、妊娠後半期では、胎児へのブドウ糖供給が増加し、母体はインスリン抵抗性状態となり、脂質代謝は亢進し、ケトosisやケトアシドーシスに陥りやすくなる。妊娠後半期のインスリン抵抗性には、胎盤から産生される抗インスリン作用をもつホルモン(ヒト胎盤性ラクタゲンやプロゲステロンなど)やサイトカイン(腫瘍壊

死因子 (tumor necrosis factor : TNF) -  $\alpha$  など) が関与している。健常妊婦では生理的なインスリン抵抗性に対し、母体膵 $\beta$ 細胞の肥大と過形成が起きインスリン分泌が増加し、血糖値を調節する。糖尿病合併妊娠においても投与すべき必要インスリン量が増加する<sup>17-21)</sup>。

妊娠がその後の糖尿病や糖代謝に影響を及ぼすか否かについては一定の見解が得られていない。分娩回数の増加に伴い空腹時血糖値が上昇し、分娩回数は糖尿病発症と関連していた<sup>22)</sup>という報告もあれば、分娩回数はインスリン感受性や $\beta$ 細胞機能に関連しなかった<sup>23)</sup>という報告もある。また、糖尿病合併妊娠では分娩回数が増加すると必要インスリンが増えるという報告がある<sup>24-25)</sup>。

妊娠中の血行動態や内分泌環境の変化は、糖尿病網膜症・糖尿病性腎症の悪化を引き起こす。その他、妊娠中の網膜症の悪化の臨床的要因としては、1型糖尿病、妊娠前からのインスリン使用、長期罹病期間、高年齢、妊娠前や妊娠初期の血糖コントロール不良、そして、妊娠中の血糖是正が挙げられる<sup>26-35)</sup>。なお、Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) の結果から、妊娠が網膜症に与える影響は一時的なもので産後1年まで続くことが知られている<sup>36)</sup>。

妊娠の糖尿病性腎症に対する影響は腎症の病期によって異なる。2011年、Poweらは腎症の病期による妊娠中・分娩後の腎機能についてレビューを行っている<sup>37)</sup>。腎症第1期、第2期では妊娠中に尿中アルブミン排泄は増加するが、産後には妊娠前と同程度に回復する。しかし、腎症第3期以降では、尿タンパクがネフローゼ症候群のレベルまで増加する症例、出産後も悪化が継続する症例が存在する。また、進行した腎症以外では、妊娠中の血圧上昇、高血圧合併が妊娠中の糖尿病性腎症の悪化要因として挙げられる<sup>38-39)</sup>。

#### □ 治療薬の妊娠や子供への影響

経口血糖降下薬やGLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬の妊娠中の安全性は確立していない。このため、妊娠を希望する女性でこれらの薬剤を使用している場合は、妊娠前にインスリン療法に切り替える。

メトホルミンはPCOS症例の不妊治療にも使用されるが、最近の報告では妊娠初期のメトホルミン曝露は児の先天異常のリスクを増加させなかった<sup>40)</sup>。また、妊娠糖尿病におけるメトホルミン群とインスリン群との間で周産期合併症に差はみられなかった<sup>41)</sup>、インスリン治療を行っている2型糖尿病妊婦に対するメトホルミン投与はプラセボ投与に比べ、血糖コントロールを改善し、帝王切開、過体重児を減らした<sup>42)</sup>などのよい報告がある。しかし、妊娠糖尿病に対するメトホルミン投与はインスリン治療に比べ巨大児や在胎不当過体重児の頻度は低かったにもかかわらず、小児期のBMIは高値であった、という報告もある<sup>43)</sup>。児の長期的な安全性については未だ議論のあるところであり、現在のところわが国では妊娠中の使用は禁忌となっている。

インスリンアナログ製剤に関しては、超速効型のインスリンリスプロ (ヒューマログ®)<sup>44)</sup>、インスリンアスパルト (ノボラピッド®)<sup>45-46)</sup>、持効型溶解インスリンデテムル (レベ

ミル®)<sup>47-48)</sup>がランダム化比較試験で妊娠中の安全性や有効性が確認されている。インスリングルゲンは他のインスリンに比べて Insulin-like growth factor (IGF) -1 への親和性や細胞分裂促進が強いという特徴があるが<sup>49)</sup>、メタ解析ではその使用により児合併症の増加は認められなかった<sup>50)</sup>。また最近、1型糖尿病合併妊娠を対象として行われたインスリンデグデルとインスリンデテミルのランダム化比較試験では、分娩前の血糖コントロール、母体の安全性や新生児合併症についてインスリンデグデルの非劣性が確認された<sup>51)</sup>。従来の超速効型インスリン製剤と比較してより作用発現時間の短いインスリンアスパルト（フィアスプ®）、インスリンリスプロ（ルムジェブ®）、インスリングルリジン、バイオシミラーの安全性については十分な情報がない。

特に2型糖尿病においては、高血圧や脂質異常症を合併しやすい。糖尿病性腎症や高血圧に使用されるアンジオテンシン変換酵素（Angiotensin converting enzyme：ACE）阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker：ARB）については、妊娠初期の使用が心血管系奇形、中枢神経系奇形のリスクを上昇させたとの報告があり<sup>52)</sup>、最近のメタ解析でも妊娠初期のACE阻害薬またはARB曝露は大奇形、心血管系奇形、死産のリスクを上昇させたという結果であった<sup>53)</sup>。また、胎児毒性については、胎児の腎不全、呼吸不全、頭蓋骨低形成、四肢関節拘縮が報告されており<sup>54-55)</sup>、妊娠中の使用は禁忌である。脂質異常症に使用されるスタチン系薬剤やフィブラート系薬剤は、催奇形性との関連が報告されており<sup>56-57)</sup>、添付文書上も妊婦への投与は禁忌である。

#### □ 妊娠前の血糖コントロールの必要性、薬物の変更について

妊娠初期の血糖コントロール不良による先天異常や流産を防ぐには、妊娠が判明してからの血糖改善では間に合わず、妊娠前からの血糖コントロールが必須である。HbA1cの上昇に伴い先天異常の発生も増加しており予防のための閾値は存在せず<sup>58)</sup>、妊娠前のHbA1cは6.5%未満が目標とされており<sup>59-60)</sup>、低血糖を回避しつつ、可能な限り正常な血糖コントロールに近づける。最近のわが国における検討で先天異常に対する妊娠初期のHbA1cの閾値が6.5%であることが示された<sup>61)</sup>。

前項で述べたように、インスリン以外の薬剤を使用している挙児希望のある女性は妊娠前にインスリン療法への切り替えが必要である。インスリンアナログ製剤に関しては、妊娠中の安全性と有効性の情報を患者と共有し相談のうえ選択する。インスリン投与方法に関しては、頻回法（multiple daily injection: MDI）やSAP（sensor augmented pump）を含む持続皮下投与（continuous subcutaneous insulin infusion: CSII）を行うことが多いが、それぞれの利点、欠点を十分に説明し各々の患者に適した方法で血糖管理を行う。特にCSIIやSAPはその操作や機能、そして持続グルコースモニタリング（continuous glucose monitoring：CGM）から得られる膨大なデータを理解し活用できるように妊娠前から指導を行う。

産婦人科診療ガイドライン2023において、メトホルミンは添付文書上妊婦への投与禁忌

の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品として記載されており、妊娠判明後に中止する<sup>62)</sup>。また、ACE 阻害薬または ARB を妊娠前に使用する場合は患者への十分な説明と同意のもとに使用し<sup>63)</sup>、妊娠が成立したらすぐに中止するように指導する。脂質異常症に関しては、治療薬の催奇形性との関連や妊娠中に治療を中止しても長期の脂質異常症の治療には影響しないことから、妊娠を希望する女性への治療開始に際して十分なインフォームドコンセントが必要である。

#### □ 避妊が必要な場合の適切な避妊法について

糖尿病を有する女性の避妊法は健常女性と同様で、周期法、バリア法（コンドーム）、経口避妊薬、子宮内避妊用具、不妊手術（卵管結紮法）などがある。

ただし、経口避妊薬には血栓症、心血管疾患などの副作用があり、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症などの血管障害を合併する場合は禁忌である。糖尿病を有する女性への経口避妊薬の投与は LDL コレステロール低下や HDL コレステロール増加など脂質を改善したが<sup>64-65)</sup>、凝固系因子の増加が認められた<sup>66)</sup>。また、HbA1c 値やインスリン必要量には影響を与えなかったとの報告があり<sup>64)</sup>、血糖コントロールに大きな影響はないと考えられる。

#### □ 授乳と薬物療法について

わが国では授乳中の血糖管理に薬剤が必要な場合、原則インスリン療法を継続し、ほかの糖尿病治療薬は使用しないことが多い。

母体に投与されたインスリンは母乳中に排泄されるが、経口摂取されたインスリンは児の 1 型糖尿病発症を予防する可能性を示唆する報告もある<sup>67)</sup>。インスリン以外の糖尿病治療薬に関しては、メトホルミンの乳汁への分泌はわずかであり<sup>68-70)</sup>、児の血糖値<sup>69)</sup>や健康<sup>70)</sup>に問題は認められなかった。グリベンクラミドは乳汁中に検出できず、児に低血糖を認めなかった<sup>71)</sup>。また、GLP-1 受容体作動薬、Sodium-glucose cotransporter (SGLT) 2 阻害薬は動物実験で乳汁中への排泄を認めている<sup>72)</sup>。

#### □ 糖尿病のプレコンセプション介入の効果について

糖尿病を有する女性のプレコンセプションケアの効果をもたメタ解析がある<sup>73)</sup>。プレコンセプションケアは先天異常を 71%、妊娠初期の HbA1c 値を 1.27%、早産を 15%、周産期死亡率を 54%、SGA 児を 48%、NICU 入院を 25%減少させた。費用効果に関しては、プレコンセプションケアを受けた場合と通常ケアであった場合では合併症治療費用に差を認め<sup>74)</sup>、周産期の集中管理や母児合併症治療にかかる短長期的コストを考えるとプレコンセプションケアの費用対効果はあると考えられる。

1. 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査結果の概要。  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>（2024年2月3日アクセス）
2. DIAMOND Project Group: Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 23: 857-866, 2006
3. Urakami T, Morimoto S, Nitadori Y, et al: Urine glucose screening program at schools in Japan to detect children with diabetes and its outcome-incidence and clinical characteristics of childhood type 2 diabetes in Japan. *Pediatr Res* 61: 141-145, 2007
4. 周産期委員会：報告。  
<https://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=75/6/075060637.pdf>（2024年2月3日アクセス）
5. Livshits A, Seidman DS: Fertility issues in women with diabetes. *Women Health (Lond)* 5: 701-707, 2009
6. Schroeder B, Hertweck SP, Sanfilippo JS, et al: Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. *J Reprod Med* 45: 1-5, 2000
7. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, et al. Menopause in type 1 diabetic women – is it premature? *Diabetes* 50; 1857-1862, 2001
8. Jonasson JM, Brisman K, Sparen P, et al: Fertility in women with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 30: 2271-2276, 2007
9. Young V, Eiser C, Johnson B, et al: Eating problems in adolescents with type 1 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med* 30:189-198,2013
10. 荒田尚子：プレコンセプションケアの実際：基礎疾患のある患者への家族計画・妊娠前指導 甲状腺疾患. *臨産婦* 75：1195 - 1199, 2021
11. 水野英樹、苛原実、久具宏司、他：本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小委員会(平成17年度-平成18年度)検討結果報告. *日産婦会誌* 59：868 - 886, 2007
12. 板倉敦夫：糖尿病があったら起こりやすい妊娠時の合併症は？一般社団法人日本糖尿病・妊娠学会編. *妊婦の糖代謝異常 診療・管理マニュアル第3版*. メジカルビュー社, 東京, p 36 - 38, 2022
13. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, et al: Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 6:30. doi: 10.1186/1471-2393-6-30, 2006
14. Relph S, Patel T, Delaney L, et al: Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes-related microvascular disease and risks of disease progression in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 18: e1003856, 2021

15. Lowe WL Jr, Lowe LP, Kuang A, et al: Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. *Diabetologia* 62: 598-610, 2019
16. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, et al: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal glycemia and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* 42: 381–392, 2019
17. Kambara M, Yanagisawa K, Tanaka S, et al: Changes in insulin requirements during pregnancy in Japanese women with type 1 diabetes. *Diabetol Int* 10:102-108, 2018
18. Omori Y, Minei S, Tetsuo T, et al: Current status of pregnancy in diabetic women. A comparison of pregnancy in IDDM and NIDDM mothers. *Diabetes Res Clin Pract* 24 Suppl: S273-S278, 1994
19. Callesen NF, Ringholm L, Stage E, et al. Insulin requirements in type 1 diabetic pregnancy. Do twin pregnant women require twice as much insulin as singleton pregnant women? *Diabetes Care* 35: 1246-1248, 2012
20. Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, et al. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia* 53: 446-451, 2010
21. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, et al. Pregestational diabetes: insulin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 159: 616-621, 1988
22. Tian Y, Shen L, Wu J, et al. Parity and the risk of diabetes mellitus among Chinese women: a cross-sectional evidence from the Tongji-Dongfeng cohort study. *PLoS ONE* 9: 104810-104814, 2014
23. Seghieri G, De Bellis A, Anichini R, et al. Does parity increase insulin resistance during pregnancy? *Diabet Med* 22: 1574-1580, 2005
24. Skajaa G, Fuglsang J, Kampmann U, et al. Parity increases insulin requirements in pregnant women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 2302-8, 2018
25. Tanaka S, Yanagisawa K, Suzuki T, et al: Comparison of maternal and infant outcomes between the first and second pregnancies in women with pregestational diabetes. *TWMUJ* 7: 93-100, 2023
26. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al: Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 18: 631-637, 1995
27. Lauszus F, Klebe JG, Bek T: Diabetic retinopathy in pregnancy during tight metabolic control. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79: 367-370, 2000
28. Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, et al: Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 18: 573-577, 2001

29. Rahman W, Rahman FZ, Yassin S, et al: Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetes mellitus. *Clin Experiment Ophthalmol* 35: 231-236, 2007
30. Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L, et al: Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 53: 1076-1083, 2010
31. Vestgaard M, Ringholm L, Laugesen CS, et al: Pregnancy-induced sight-threatening diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 27: 431-435, 2010
32. Egan AM, McVicker L, Heerey A, et al: Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *J Diabetes Res*, 2015: 310239. 2015
33. Makwana T, Takkar B, Venkatesh P, et al: Prevalence, progression, and outcome of diabetic retinopathy during pregnancy in Indian scenario. *Indian J Ophthalmol* 66: 541-546, 2018
34. Widyaputri F, Rogers SL, Khong EWC, et al: Prevalence of diabetic retinopathy in women with pregestational diabetes during pregnancy and the postpartum. *Clin Exp Ophthalmol* doi: 10.1111/ceo.14111.2022
35. Bourry J, Courteville H, Ramdane N, et al : Progression of diabetic retinopathy and predictors of its development and progression during pregnancy in patients with type 1 diabetes: a report of 499 pregnancies. *Diabetes Care* 41: 181-187, 2021
36. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 23: 1084-1091, 2000
37. Powe CE, Thadhani R: Diabetes and the kidney in pregnancy. *Semin Nephrol* 31: 59-69, 2011
38. Biesenbach G, Grafinger P, Stöger H, et al: How pregnancy influences renal function in nephropathic type 1 diabetic women depends on their pre-conceptual creatinine clearance. *J Nephrol* 12:41-46, 1999
39. Biesenbach G, Stöger H, Zazgornik J: Influence of pregnancy on progression of diabetic nephropathy and subsequent requirement of renal replacement therapy in female type I diabetic patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 7:105-109, 1992
40. Abolhassani N, Winterfeld U, Kaplan YC, et al: Major malformations risk following early pregnancy exposure to metformin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2023 Jan;11: e002919, 2023
41. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 358: 2003-2015, 2008
42. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, et al: Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 834-844, 2020



43. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 16: e1002848, 2019
44. Persson B, M-L Swahn ML, Hjertberg R, et al: Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 58: 115-21, 2002
45. 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
46. Hod M, Damm P, Kaaja R, 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: 186.e1-7, 2008
47. 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
48. Hod M, Mathiesen ER, Jovanović L, et al : A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27: 7-13, 2014
49. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, et al: Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 49: 999-1005, 2000
50. Pollex E, Moretti ME, Koren G, et al: Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 45: 9-16, 2011
51. Mathiesen ER, Alibegovic AC, Corcoy R, et al: Insulin degludec versus insulin detemir, both in combination with insulin aspart, in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes (EXPECT): an open-label, multinational, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11: 86-95, 2023
52. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al: Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 354: 2443-2451, 2006
53. Fu J, Tomlinson G, Feig DS. Increased risk of major congenital malformations in early pregnancy use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin-receptor-blockers: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 37: e3453, 2021
54. Duminy PC, Burger PD. Fetal abnormality associated with the use of captopril during pregnancy. *S Afr Med J* 60: 805, 1981
55. Saji H, Yamanaka M, Hagiwara A. Losartan and fetal toxic effects. *Lancet* 357: 363, 2001
56. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of

- first-trimester statin exposure. *N Engl J Med.* 350 : 1579-82, 2004.
57. Ujhazy E, Onderova E, Horakova M, Bencova E, Durisova M, Nosal R, et al. Teratological study of the hypolipidaemic drugs etofylline clofibrate (VULM) and fenofibrate in Swiss mice. *Pharmacology & toxicology* 64: 286–90, 1989
  58. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 30: 1920-1925, 2007
  59. American Diabetes Association Professional Practice Committee: Management of diabetes in pregnancy: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care* 47(Suppl 1): S282-S294, 2024
  60. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-pdf-51038446021> (2024年2月3日アクセス)
  61. Nakanishi K, Kanagawa T, Fujikawa K, et al: Congenital malformation and hemoglobin A1c in the first trimester among Japanese women with pregestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Res* 47:4164-4170, 2021
  62. 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会：添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？産婦人科診療ガイドライン産科編 2023,杏林舎, 東京, p72-4, 2023
  63. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会：医薬品使用による胎児への影響について尋ねられたら？産婦人科診療ガイドライン 産科編 2023, 杏林舎, 東京, p 65–68, 2023
  64. Grigoryan OR, Grodnitskaya EE, Andreeva EN, et al: Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 22: 198-206, 2006
  65. Diab KM, Zaki MM. Contraception in diabetic women: comparative metabolic study of Norplant, depot medroxyprogesterone acetate, low dose oral contraceptive pill and CuT380A. *J Obstet Gynaecol Res* 26: 17-26, 2000
  66. Petersen KR, Skouby SO, Sidelmann J, et al: Assessment of endothelial function during oral contraception in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 43: 1379-1383, 1994
  67. Shehadeh N, Shamir R, Berant M, et al: Insulin in human milk and the prevention of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2: 175-7, 2001
  68. Gardiner SJ, Kirkpatrick CM, Begg EJ, et al: Transfer of metformin into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 73:71–77, 2003
  69. Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, et al. Excretion of metformin into breast milk and

- the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol* 105:1437–41, 2005
70. Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, et al. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia* 45:1509–14, 2002
  71. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, et al. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care* 28:1851–5, 2005
  72. Muller DRP, Stenvers DJ, Malekzadeh A, et al: Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14:1215356, 2023
  73. Wahabi HA, Fayed A, Esmail S, et al: Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improving maternal and perinatal outcomes. *PLoS One* 15: e0237571, 2020
  74. Egan AM, Danyliv A, Carmody L, et al: A Prepregnancy care program for women with diabetes: effective and cost saving. *Clin Endocrinol Metab* 101: 1807-1815, 2016

表1 糖尿病合併妊娠の母児合併症（文献12より引用）

1. 母体合併症

① 糖尿病合併症

血糖コントロールの悪化

糖尿病網膜症の発症・増悪

糖尿病性腎症の発症・増悪

糖尿病性ケトアシドーシス

低血糖（インスリン使用時）

② 産科合併症

流産

早産

妊娠高血圧症候群

羊水過多症

巨大児に基づく難産

2. 児合併症

① 胎児・新生児合併症

形態異常

胎児機能不全、胎児死亡

巨大児

肩甲難産に伴う分娩損傷（分娩麻痺、骨折等）

新生児低血糖

- 新生児高ビリルビン血症
- 新生児低カルシウム血症
- 新生児多血症
- 新生児呼吸窮迫症候群
- 肥大型心筋症
- 胎児発育不全
- ② 成長期合併症
- 肥満、糖尿病

図1 糖尿病が強く疑われる者（20歳以上、性・年齢階級別）（文献1より引用）

