

糖尿病と妊娠

～急性期病院における
妊娠糖尿病治療への取り組み～

長野赤十字病院 糖尿病内分泌内科

武井 真大



日本糖尿病学会 COI 開示

発表者名：武井 真大

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

妊娠出産と糖尿病

妊娠糖尿病の病態

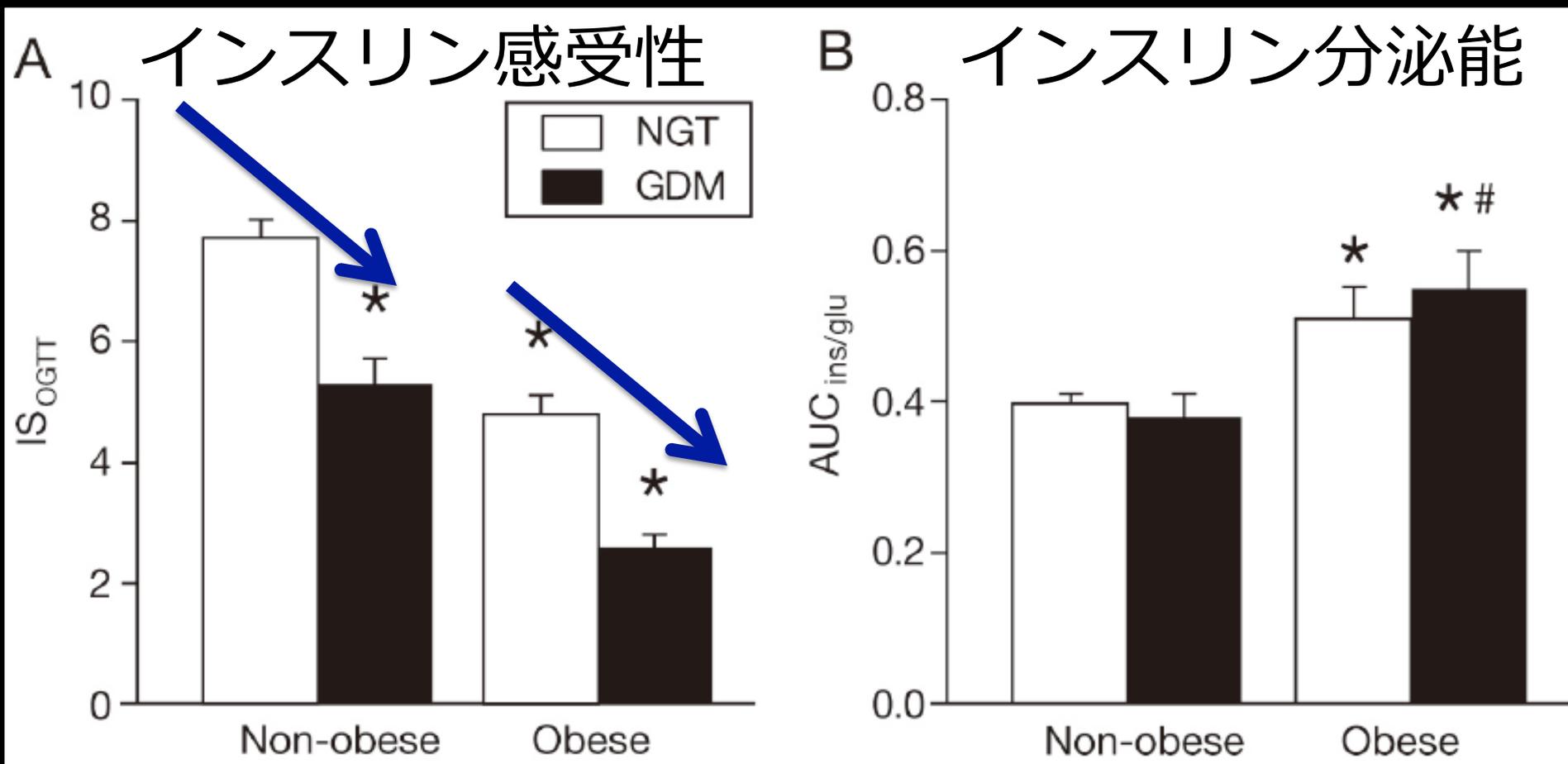
妊娠中は血糖が上がりやすい

妊娠はdiabetogenic（催糖尿病的）である。

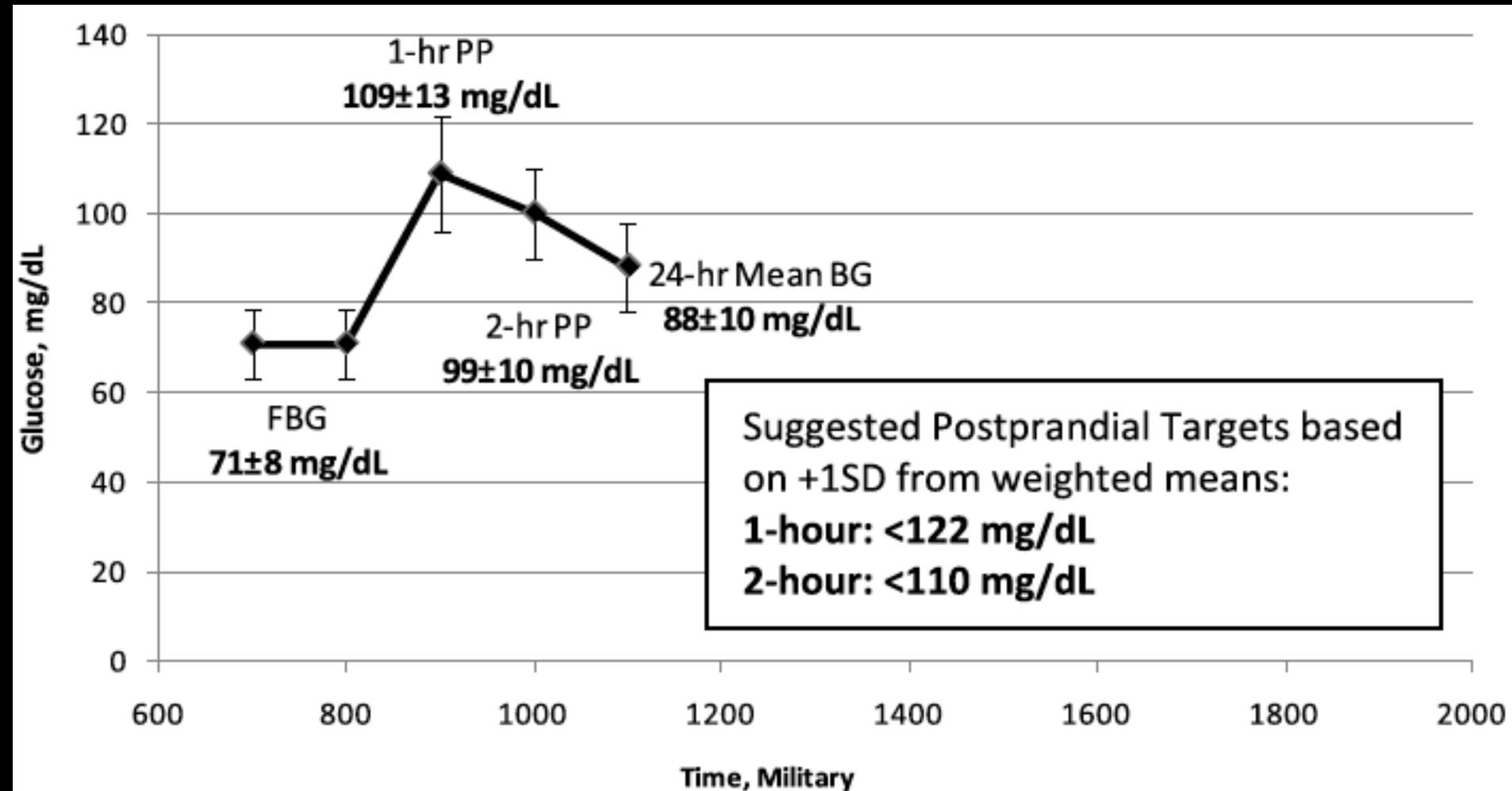
理由

- 胎盤は母体インスリンを分解する。
- 胎盤はエストロゲン、プロゲステロン、HPL、コルチゾール、TNF- α を産生し、インスリン抵抗性を惹起する。

妊娠中はインスリン感受性が低下



健常妊婦の血糖値は低い



妊娠糖尿病の定義（大森）

- 妊娠糖尿病とは妊娠によって惹起された軽い糖代謝異常で、高血糖が糖尿病域に達していないものをいう。
 - 妊娠によって惹起されるものであるから、妊娠前から存在した糖代謝異常や顕性糖尿病は入れるべきでない。

妊娠中の糖代謝異常

- **妊娠糖尿病**
 - 妊娠中に初めて指摘された糖代謝異常
 - 糖尿病の診断基準を満たさない
- **妊娠中の明らかな糖尿病**
 - 空腹時血糖**126mg/dl or HbA1c 6.5%**
- **糖尿病合併妊娠（1型、2型）**
 - 妊娠以前から糖尿病の診断
 - 糖尿病網膜症の存在

75g ブドウ糖負荷試験



トレーランG液

1瓶

225 ml

400 kcal

妊娠糖尿病の診断基準

- 前値 92 mg/dl
- 1時間値 180 mg/dl
- 2時間値 153 mg/dl

1ポイント陽性で診断

妊娠糖尿病は増加している

n=2389	旧診断基準	新診断基準
GDM数	83	343
GDM頻度	2.92%	12.08%

妊婦の9人に1人が妊娠糖尿病の診断

妊娠糖尿病のリスク因子

- 肥満
- 2型糖尿病の家族歴
- 妊娠糖尿病の既往
- 多嚢胞性卵巣症候群
- 巨大児分娩の既往
- 高齢出産
- 多胎出産

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 8, 2008

VOL. 358 NO. 19

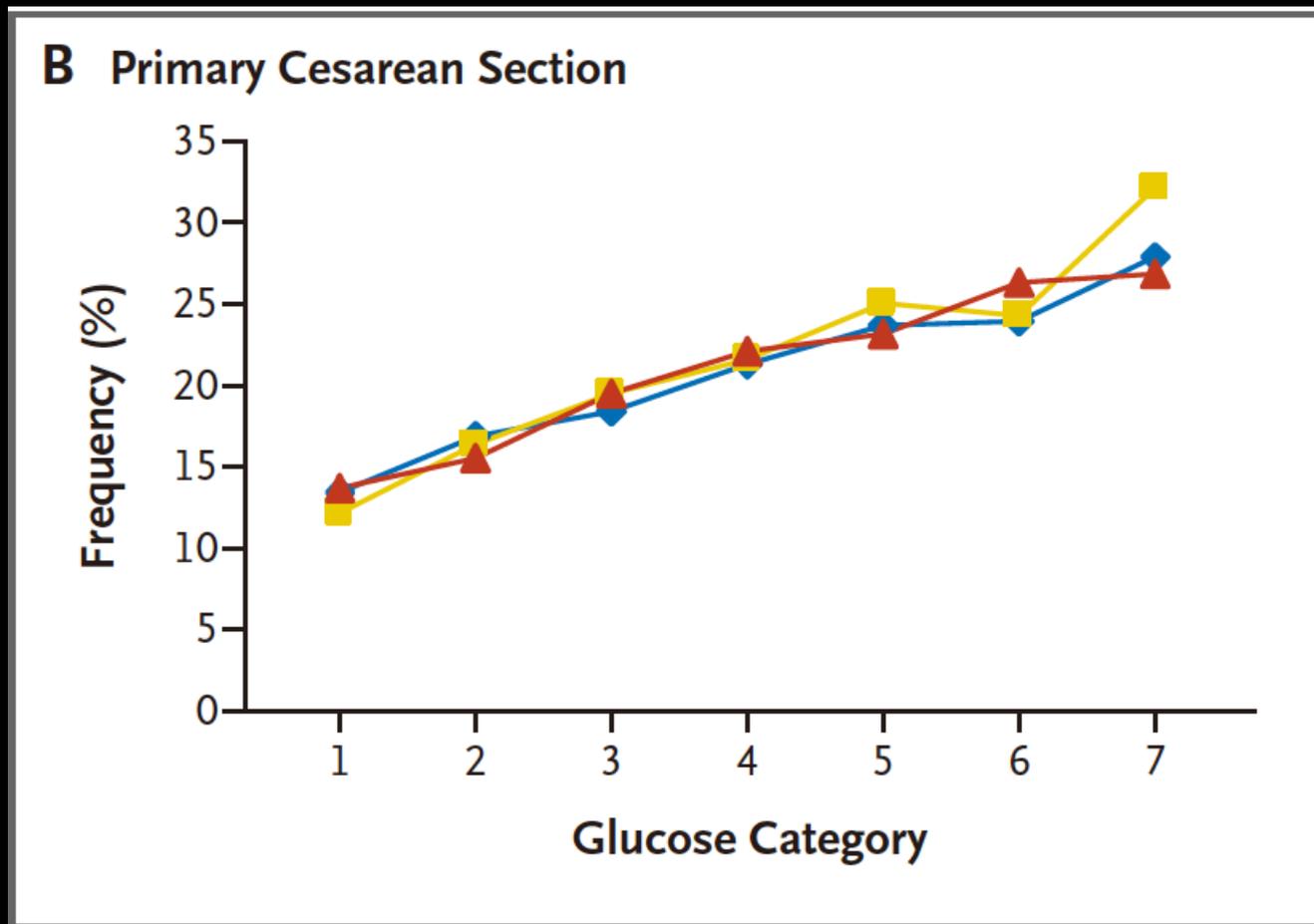
HAPO study

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

The HAPO Study Cooperative Research Group*

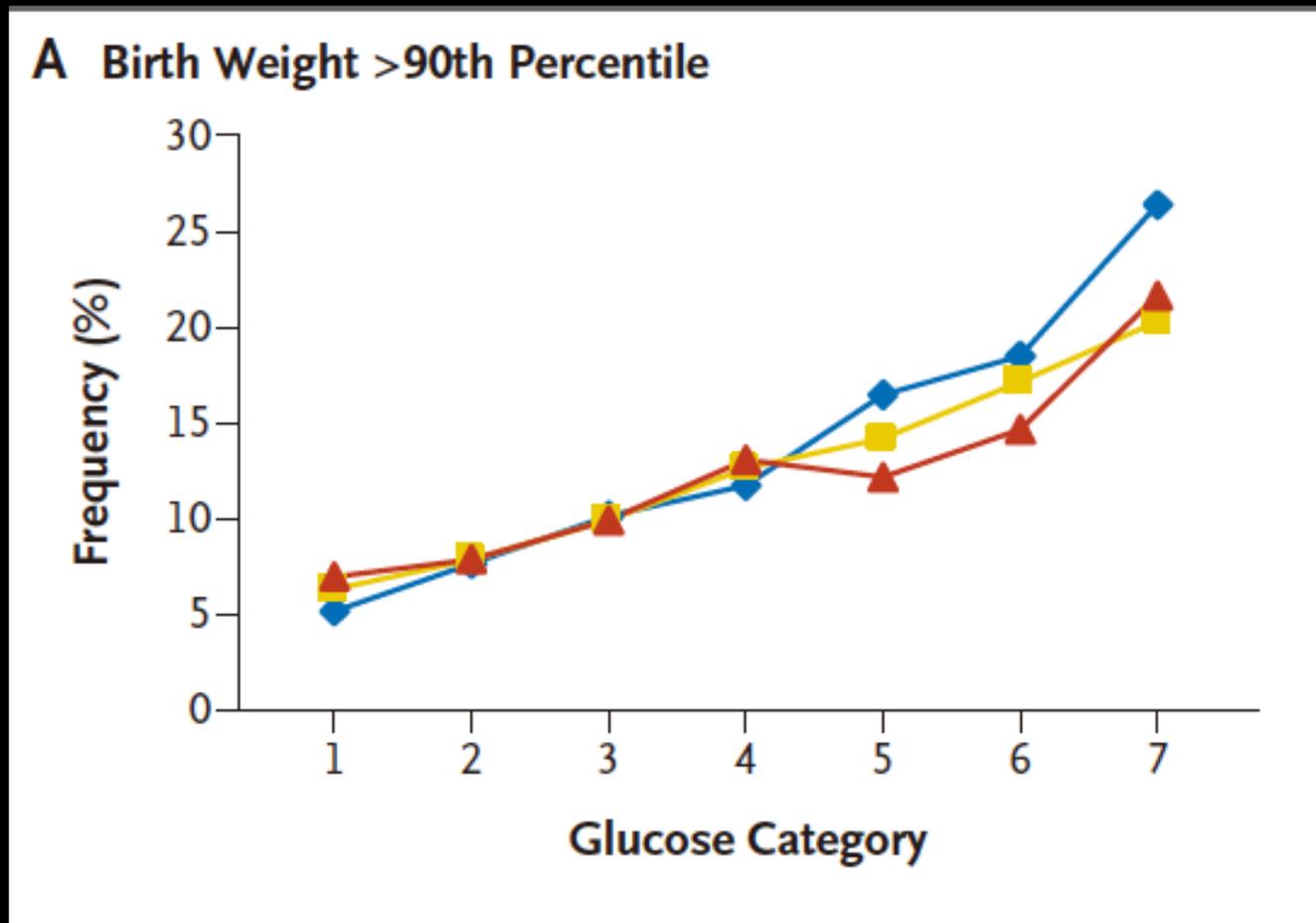
この結果を受けて世界統一基準が提唱された
2010年4月から新・診断基準を制定(日本)

血糖が高いと帝王切開は増加



◆ Fasting glucose ■ 1-Hr glucose ▲ 2-Hr glucose

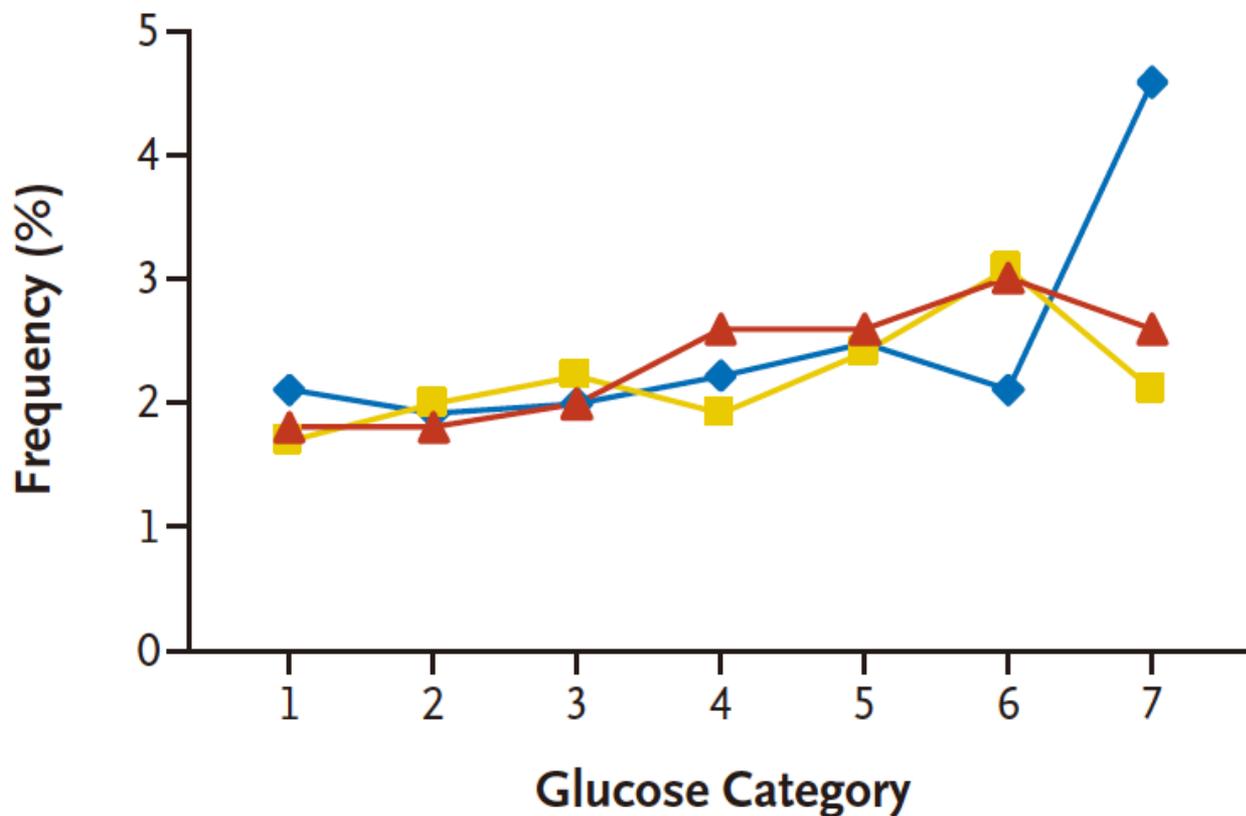
血糖が高いと児体重は高値



—◆— Fasting glucose —■— 1-Hr glucose —▲— 2-Hr glucose

血糖が高いと新生児低血糖は増加

C Clinical Neonatal Hypoglycemia



—◆— Fasting glucose —■— 1-Hr glucose —▲— 2-Hr glucose

胎盤

母体

胎児

ブドウ糖



ブドウ糖

インスリン



グルカゴン



アミノ酸



アミノ酸

遊離脂肪酸



遊離脂肪酸

ケトン



ケトン

成長ホルモン →

母体の高血糖



胎児の高血糖



胎児膵β細胞の増大



← 胎児高インスリン血症 →

巨大児
臓器奇形

新生児低血糖



臓器未成熟

肺

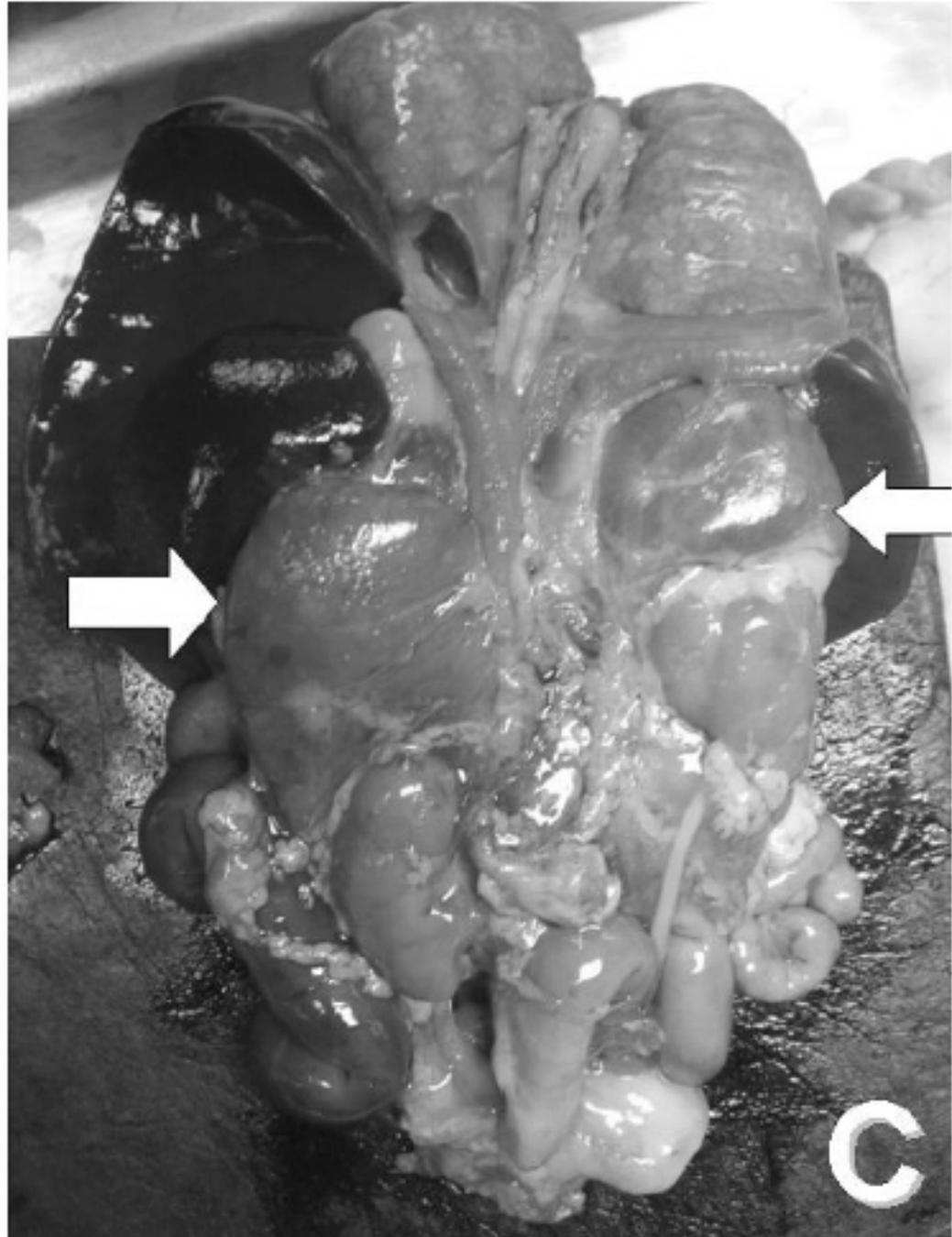
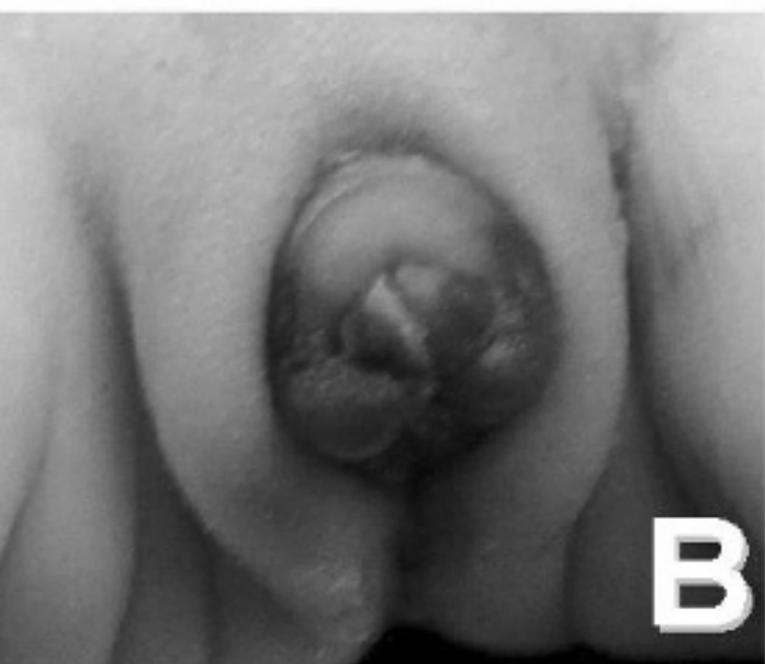
呼吸障害

肝

高ビリルビン血症
低カルシウム血症

□ 妊娠週数と発生





胎児合併症

- 先天奇形
- 巨大児
- 胎児仮死
- 子宮内胎児死亡
- 低カルシウム血症

新生児合併症

- 高ビリルビン血症
- 低血糖
- 呼吸障害
- 代謝性アシドーシス
- 肥厚性心筋炎
- 多血症

母体合併症

- 妊娠高血圧症候群
- 切迫早産
- 流産
- 尿路感染症

妊娠出産と糖尿病

妊娠糖尿病の治療

妊娠糖尿病の治療目標

ACOG [1]	ADA [2,3]	CDA [4]	IDF [5]	NICE [6]
Insufficient evidence on optimal frequency of testing	Monitor glucose daily	Monitor fasting and postprandial glucose daily	Monitor fasting and postprandial glucose daily, preferably 1 hour	Multiple insulin injections daily: monitor fasting, pre-meal, 1-hour
Generally recommend testing four times daily (fasting and each meal)	Plasma glucose goals (mg/dL):			
Postprandial goals (mg/dL):				
1-hour <140				
2-hour <120				

空腹時血糖	95 mg/dl
1 時間値	140 mg/dl
2 時間値	120 mg/dl

血糖コントロール目標

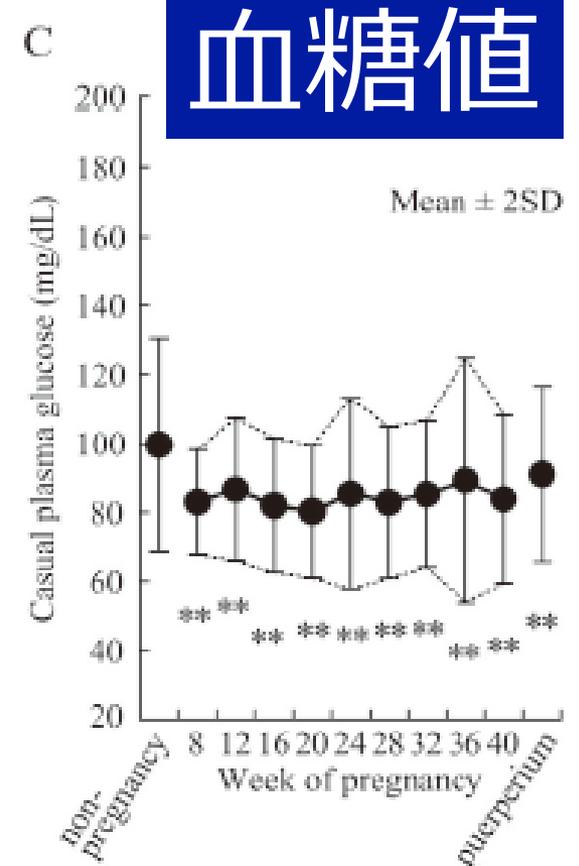
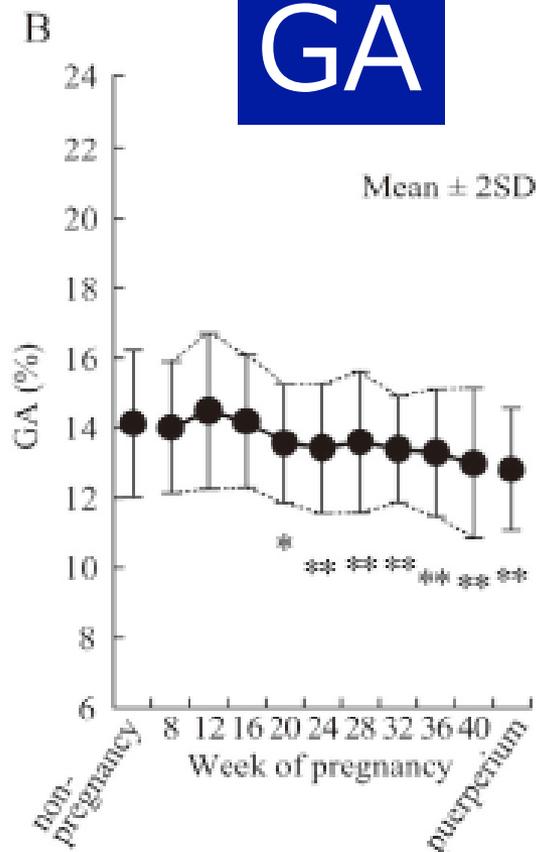
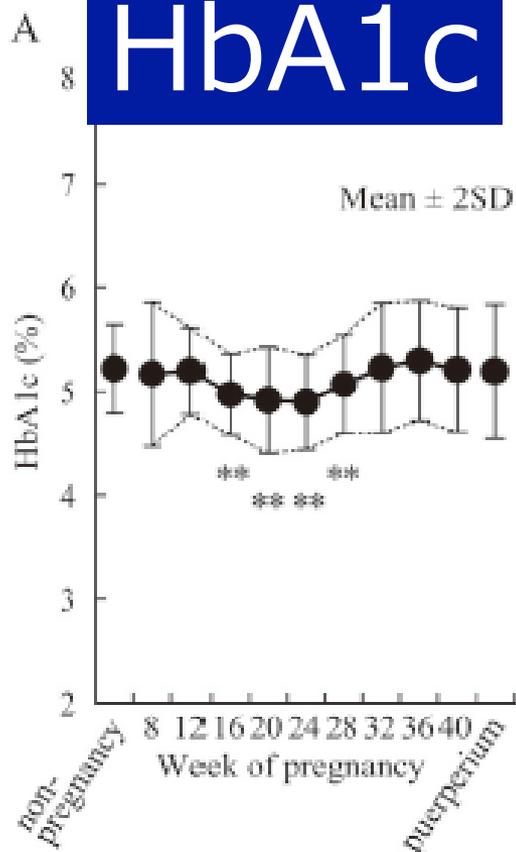
Normal ranges of GA and HbA1c according to each trimester

Pregnancy	Number of cases	GA (%) Mean \pm 2SD	Median	HbA1c (%) Mean \pm 2SD	Median	GA/HbA1c \pm 2SD
Non-pregnancy	32	14.1 \pm 2.1 (12.0 - 16.2)	14.1	5.2 \pm 0.4 (4.8 - 5.6)	5.2	2.71 \pm 0.42
Pregnancy All	574	13.6 \pm 2.1	13.6	5.1 \pm 0.6	5.1	2.67 \pm 0.48
Second trimester (14 - 27 weeks 6/7days)	196	13.7 \pm 1.9 * (11.8 - 15.6)	13.7	4.9 \pm 0.5 * (4.4 - 5.4)	4.9	2.78 \pm 0.42
Third trimester (28 - weeks)	290	13.3 \pm 2.0 * (11.3 - 15.3)	13.3	5.2 \pm 0.6 (4.6 - 5.8)	5.2	2.56 \pm 0.43 ⁺

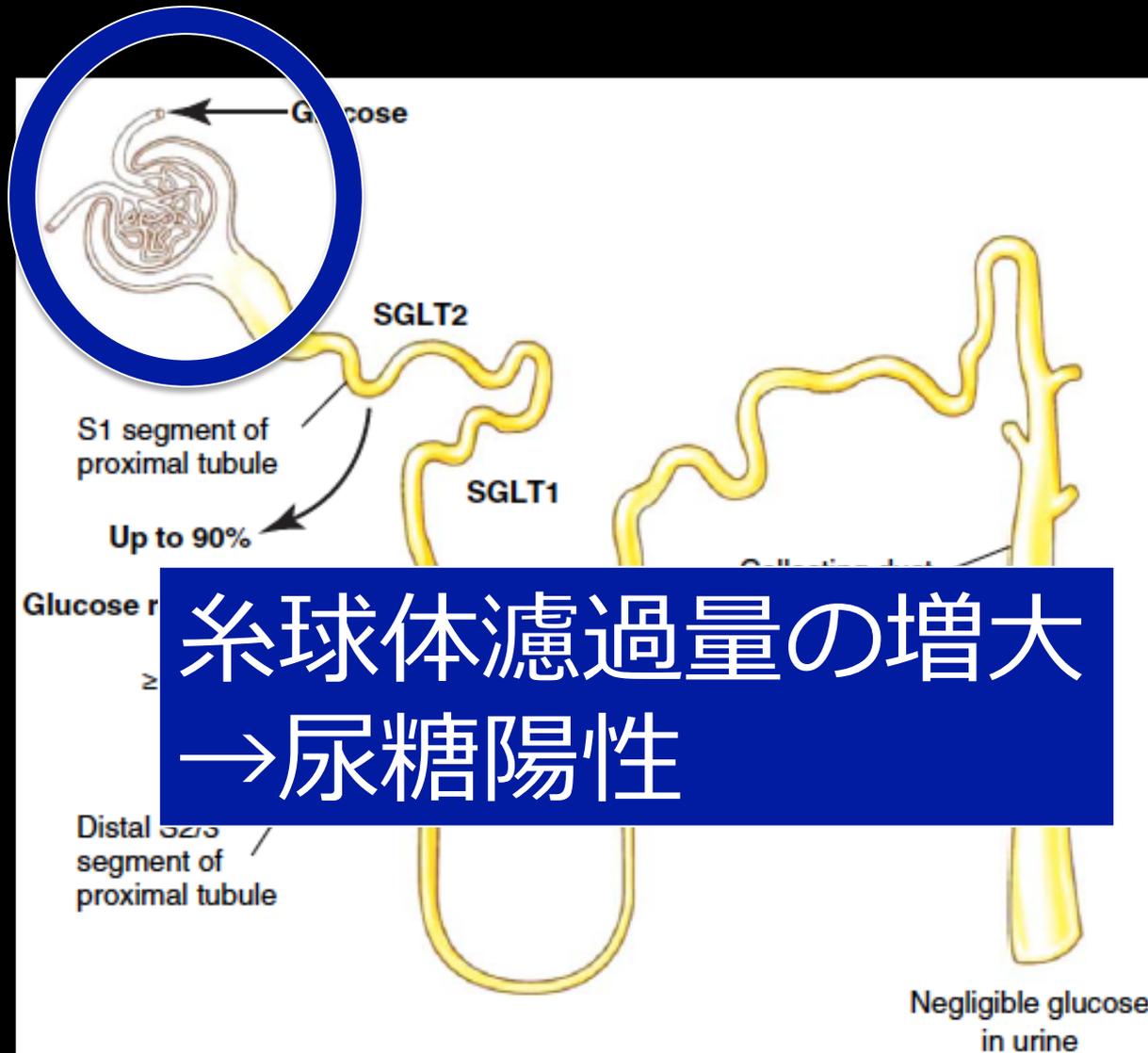
グリコアルブミン15.8%

* $p < 0.01$ vs. first trimester, ⁺ $p < 0.01$ vs. non-pregnancy

妊娠中の血糖指標



妊娠中は尿糖が出やすい



糸球体濾過量の増大
→尿糖陽性

尿糖試験紙法

- (－) 50 mg/dl未満
- (±) 50～100 mg/dl未満
- (1 +) 100～500 mg/dl未満
- (2 +) 500～2000mg/dl未満
- (3 +) 2000mg/dl以上

血糖 180 mg/dl以上の時間や糸球体濾過量、尿濃縮、尿量に影響を受ける

妊娠糖尿病の治療法

- 食事療法
- (運動療法)
- 自己血糖測定 (SMBG)
- インスリン療法

妊娠中の食事療法

- 標準体重 (**BMI 22 kg/m²**) X **30 kcal**
- 妊娠週数に応じて付加カロリー
 - 初期 **+50 kcal**
 - 中期 **+250kcal**
 - 後期 **+450kcal**
- 肥満合併妊娠では付加カロリーなし
- 分食 (6分食) を検討しても良い

運動療法の目安

- 種類：ウォーキング、水泳、ヨガなど
- 強度：脈拍140以下、楽～やや楽
- 時間：1回20～60分、週2～3回
- 時期：妊娠16週～
- 注意点：体調が悪い時は避ける、炎天下は避ける

自己血糖測定 of 保険適応

【75ブドウ糖負荷試験】

- 2ポイント陽性
- 1ポイント陽性 + 肥満

食後高血糖をモニタリングすると 巨大児になりにくい

VARIABLE	PREPRANDIAL MONITORING (N = 33)	POSTPRANDIAL MONITORING (N = 33)	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
	<i>mean ± SD</i>			
Birth weight (g)	3848 ± 434	3469 ± 668	—	0.01†
	<i>number (percent)</i>			
Large for gestational age	14 (42)	4 (12)	3.5 (1.3–9.5)	0.01‡
Birth weight >4000 g	12 (36)	3 (9)	4.1 (1.3–13.2)	0.01‡
Small for gestational age	0	1 (3)	—	1.00‡
Shoulder dystocia	6 (18)	1 (3)	6.0 (0.8–47.1)	0.10‡
Neonatal hypoglycemia	7 (21)	1 (3)	7.0 (0.9–53.8)	0.05‡
Hyperbilirubinemia	4 (12)	3 (9)	1.3 (0.3–5.5)	1.00‡
Transient tachypnea	2 (6)	2 (6)	1.0 (0.1–6.7)	1.00‡
Apgar score at 5 min ≤7	3 (9)	1 (3)	3.0 (0.3–27.4)	0.61‡
Stillbirth§	1 (3)	0	—	1.00‡

薬物療法

食事療法を行っても、血糖コントロール目標が達成できない場合

無駄に時間を費やさない
妊娠期間は280日しかない

インスリンは安全

TABLE 2. Human insulin-I¹²⁵ concentration in maternal and umbilical venous plasma (cpm/ml)

Group	n	Maternal vein	Umbilical vein
high anti-insulin	3	1,388 ± 356	10 ± 10
Diabetic with low anti-insulin	1	332	0

インスリンは胎盤を通過しない

* Mean ± SEM.

ノボラピッド[®]は、承認後も安全性が追求されており、進化をつづけています。

ノボラピッド[®]の安全性については、
妊婦に対する前向き試験でも
検証されています。



超速効型インスリンアナログ注射液

薬価基準取載

ノボラピッド[®] 注 フレックスペン[®]
注 ペンフィル
注 100単位/mL

劇薬 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

NovoRapid[®] インスリン アスバルト（遺伝子組換え）

ノボラピッド[®]は、承認後も安全性が追求されており、進化をつづけています。

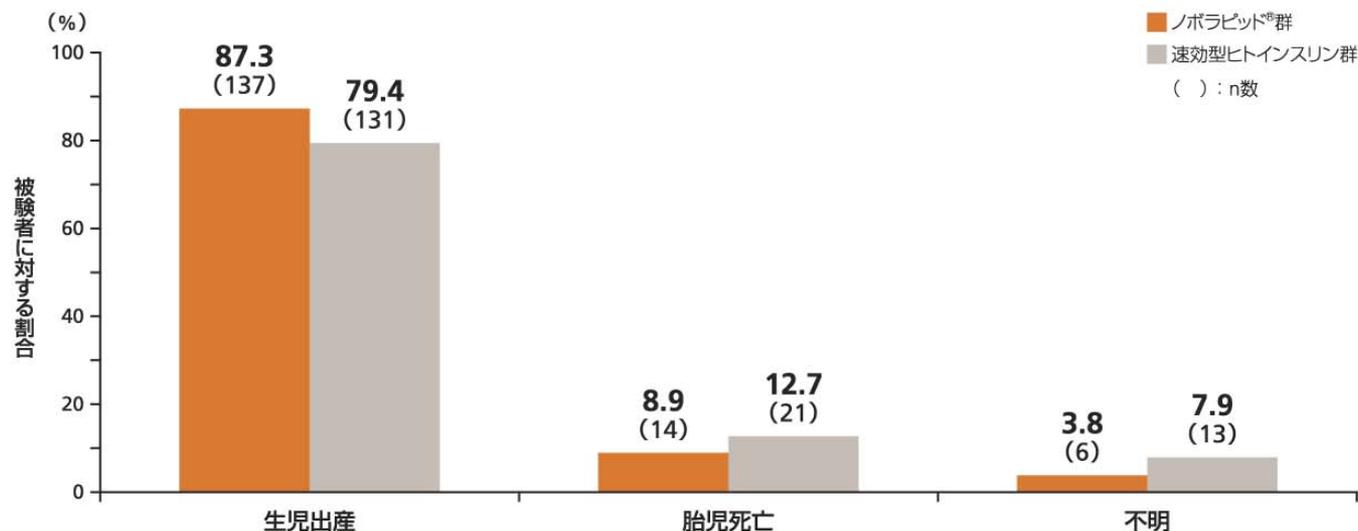


ノボラピッド[®]の安全性については、
妊婦に対する前向き試験でも
検証されています。



出産結果の内訳では、速効型ヒトインスリン群とノボラピッド®群で安全性は同程度でした。

● 出産結果の内訳 (1型糖尿病合併妊婦)



目的: 1型糖尿病患者で妊娠前および妊娠10週までの妊婦を対象に、インスリンアナログ製剤の安全性および有効性を確認する。

対象: 1型糖尿病合併妊婦322例 (妊娠確認時HbA_{1c} ≤ 8%、19~43歳)

方法: オープンラベル無作為化並行群間試験にて、食事前の追加インスリンとして、ノボラピッド® (n=157) または速効型ヒトインスリン (n=165) を、基礎インスリンとして中間型インスリン (NPH) を投与した。

Hod M, et al.: Am J Obstet Gynecol 198 (2); 186, e1-e7, 2008



超速効型インスリンアナログ注射液

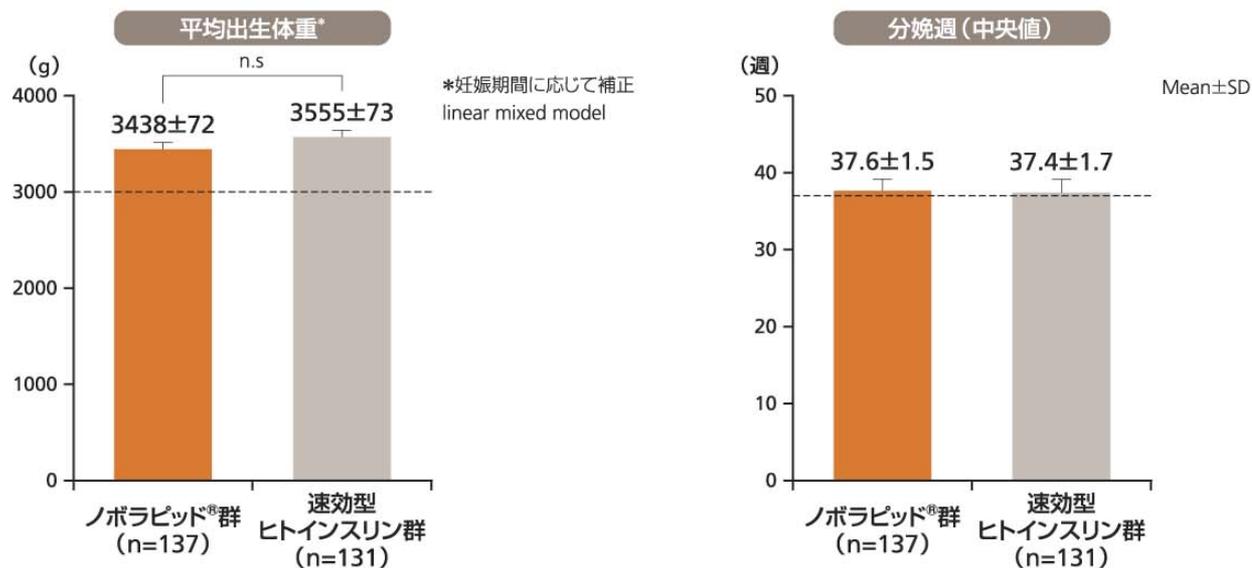
ノボラピッド® 速効型ヒトインスリン注射液
注 フレックスペン®
注 ペンフィ®
注 100単位/mL

【注意】 処方せん医薬品 (注量-医師等の処方せんにより使用すること)

NovoRapid® インスリン アスパルト (速効型ヒトインスリン)

ノボラピッド®は速効型ヒトインスリンに比べ、
出生体重がやや低くなる傾向がみられました。

● 周産期への影響 (1型糖尿病合併妊婦)



目的：1型糖尿病患者で妊娠前および妊娠10週までの妊婦を対象に、インスリンアナログ製剤の安全性および有効性を確認する。

対象：1型糖尿病合併妊婦322例 (妊娠確認時HbA_{1c} ≤ 8%、19~43歳)

方法：オープンラベル無作為化並行群間試験にて、食事前の追加インスリンとして、ノボラピッド® (n=157) または速効型ヒトインスリン (n=165) を、基礎インスリンとして中間型インスリン (NPH) を投与した。

Hod M, et al.: Am J Obstet Gynecol 198 (2); 186, e1-e7, 2008



超速効型インスリンアナログ注射液

ノボラピッド®

注 フレックスペン®
注 ペンフィ®
注 100単位/mL

【注意】 処方せん医薬品 (注量-医療者の処方せんにより使用すること)

NovoRapid® インスリン アスバルト (速効型組換え)

早産の割合は、速効型ヒトインスリン群に比べ ノボラピッド®群で低い傾向がみられました。

● 周産期への影響（1型糖尿病合併妊婦）

	ノボラピッド®群 (n=137)	速効型ヒトインスリン群 (n=131)
治療が必要な新生児低血糖	33.6%	39.7%
早産	20.3%	30.6%
緊急帝王切開	15%	14%

目的：1型糖尿病患者で妊娠前および妊娠10週までの妊婦を対象に、インスリンアナログ製剤の安全性および有効性を確認する。

対象：1型糖尿病合併妊婦322例（妊娠確認時HbA_{1c} ≤ 8%、19～43歳）

方法：オープンラベル無作為化並行群間試験にて、食事前の追加インスリンとして、ノボラピッド® (n=157) または速効型ヒトインスリン (n=165) を、基礎インスリンとして中間型インスリン (NPH) を投与した。

Hod M, et al.: Am J Obstet Gynecol 198 (2); 186, e1-e7, 2008



超速効型インスリンアナログ注射液

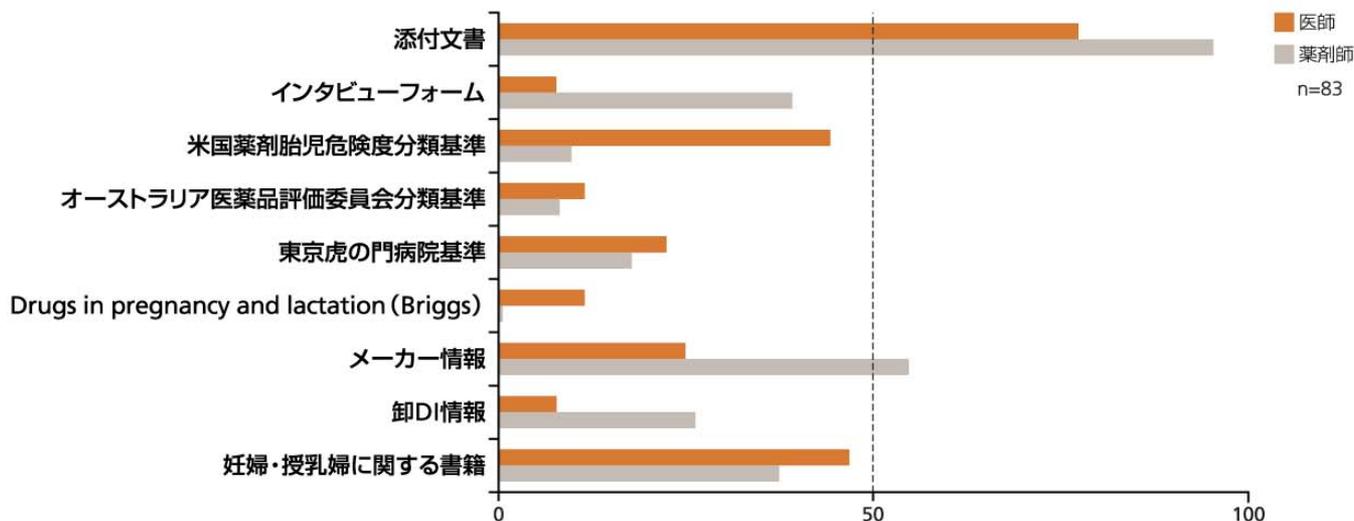
ノボラピッド®
注 フレックスペン®
注 ペンフィ®
注 100単位/mL

【重要】処方せん医薬品（注冊一医師等の処方せんにより使用すること）

NovoRapid® インスリン アスパルト（速効型インスリン）

多くの医師がFDAの米国薬剤胎児危険度分類基準を 情報源として利用しています。

Q:妊婦・授乳婦への薬剤治療に関する情報源（ソース）として利用するもの



目的: 妊婦・授乳婦の医薬品適正使用ネットワーク構築のため、産婦人科医が日常臨床の中で感じている妊婦・授乳婦への薬剤の使用に対する問題や疑問ならびに患者から寄せられる不安や相談の実態を明らかにすること。

対象: 愛知県産婦人科医会員が所属する医療機関322施設の医師を対象とした。

方法: 平成18年11月に、自記式・無記名のアンケート用紙を郵送にて配布、回収した。分析にあたっては、質問項目ごとに単純集計するとともに、月あたりの分娩取り扱い件数を、A.50件/月以上、B.50件未満/月、C.分娩を取り扱っていないまたは無記入、の3群に分けて、各質問項目との関連を分析した。

ノボラピッド®、ノボラピッド®30ミックス、レベミル®は、FDA薬剤胎児危険度分類のカテゴリーBに位置づけられています。

●FDA薬剤胎児危険度分類

カテゴリー	薬剤名	FDA基準
A 		ヒトの妊娠初期3ヵ月間の対照試験で、胎児への危険性は証明されず、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠もないもの。
B 	ノボラピッド® ノボラピッド®30ミックス レベミル®	動物生殖試験では胎仔への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での対照試験は実施されていないもの。あるいは、動物生殖試験で有害な作用(または出生数の低下)が証明されているが、ヒトでの妊娠初期3ヵ月の対照試験では実証されていない、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠はないもの。
C 		動物生殖試験では、胎仔に催奇形性、胎仔毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの。あるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること。
D		ヒトの胎児に明らかに危険であるという証拠があるが、危険であっても、妊婦への使用による利益が容認されるもの(例えば、生命が危険にさらされているとき、または重篤な疾患で安全な薬剤が使用できないとき、あるいは効果がないとき、その薬剤をどうしても使用する必要がある場合)。
X		動物またはヒトでの試験で胎児異常が証明されている場合、あるいはヒトでの使用経験上胎児への危険性の証拠がある場合、またその両方の場合で、この薬剤を妊婦に使用することは、他のどんな利益よりも明らかに危険性の方が大きいもの。ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌である。

「今日の治療薬2012年版(浦部 晶夫, 島田 和幸, 川合 真一 編), p.11, 南江堂」より許諾を得て改変し転載.

※米国では、ノボラピッド®50ミックス、ノボラピッド®70ミックスは販売されておりません。

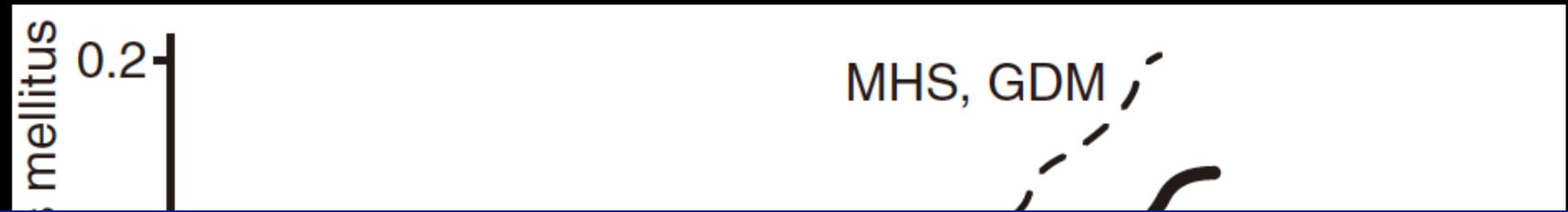
妊娠出産と糖尿病

産後のフォロー

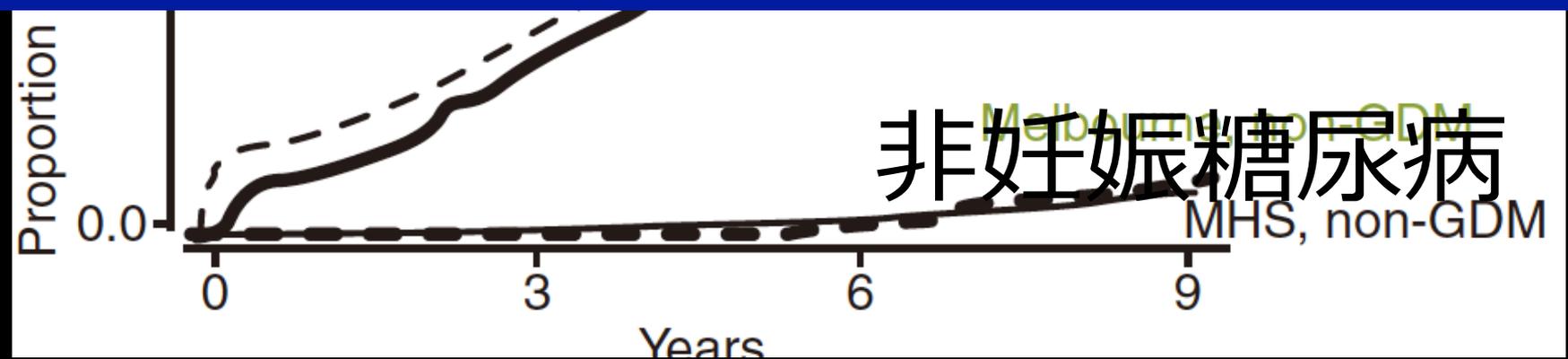
GDM再発率

報告年	再発率	
2003	80%	深田
2006	65%	野平ら
2013	33%	三田尾ら
2014	95%	良久ら

出産後の糖尿病発症



GDMの15.7%が糖尿病発症
(非GDMでは1%)





妊娠糖尿病

56.3人/1000人・年が糖尿病発症
 (非GDMでは5.4人/1000人・年)

10年以内の糖尿病発症リスク
 10倍
 (平均産後3.5年で診断)

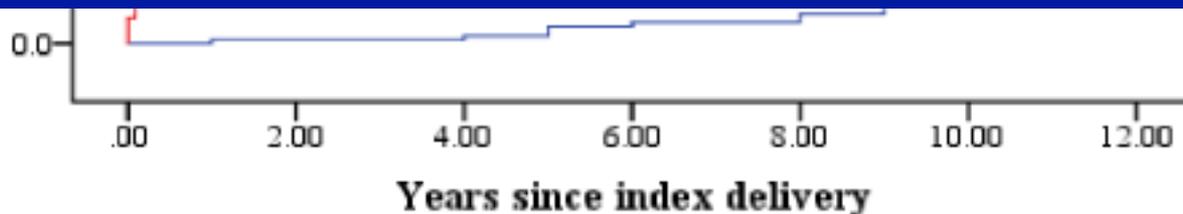
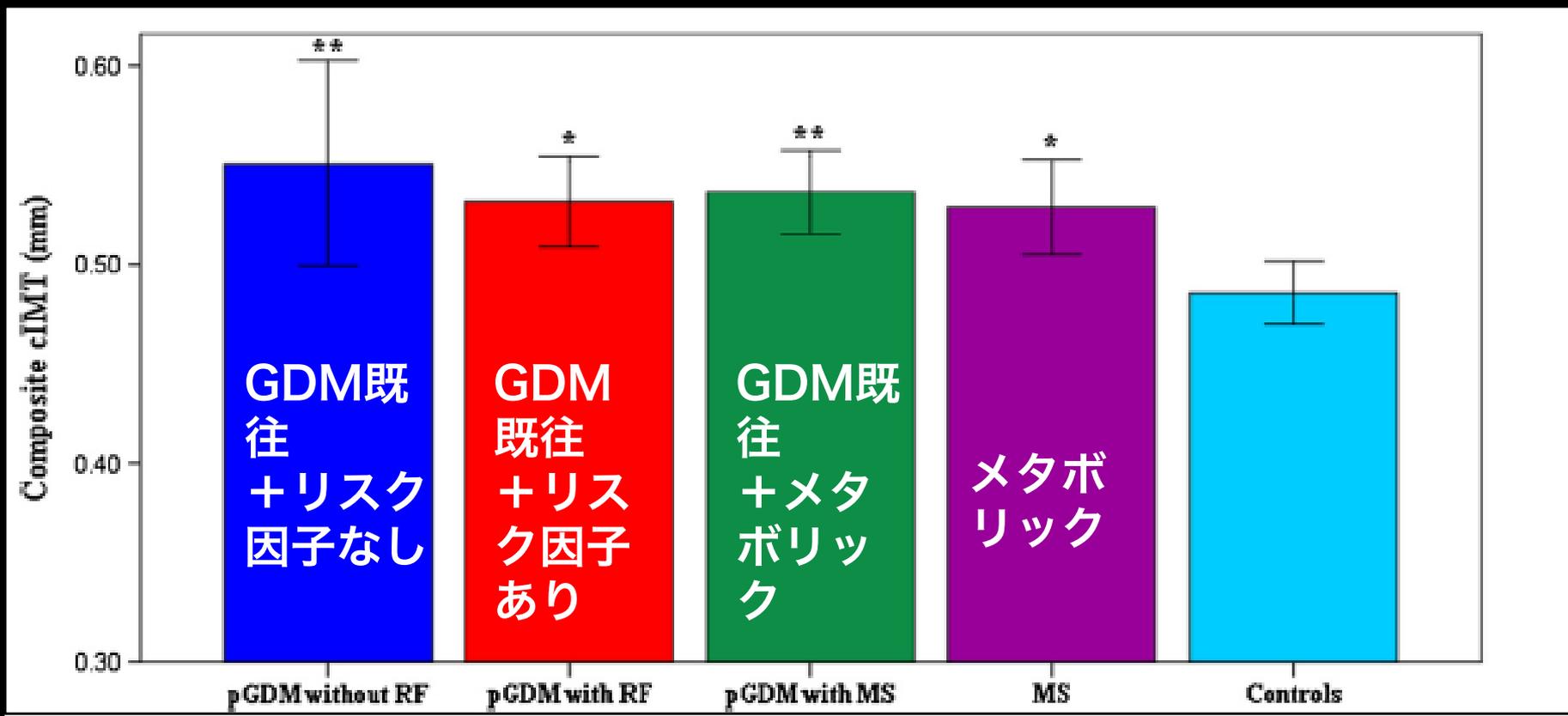


Fig 2. Cumulative incidence of T2DM in the GDM and non GDM groups.

妊娠糖尿病は動脈硬化リスク因子



動脈硬化が進展しやすい

GDMのフォロー

- 産後のフォローが重要
- 産後の糖尿病発症リスクは1.0～1.5倍
- 次子妊娠時も妊娠糖尿病の対応が必要

産後糖尿病発症のリスク因子

- 妊娠前
 - 肥満、家族歴、アジア人
- 妊娠中
 - 空腹時高血糖、2時間値高値、HbA1c高値、インスリン分泌能低下、インスリンの使用
- 分娩後
 - 肥満、産後早期からの75g OGTT異常

産後フローチャート（長野日赤）

産後3ヶ月後
75gOGTT（必ず）

正常型



必ず年1回検診
あるいは75gOGTT

境界型



半年に1回通院

糖尿病型

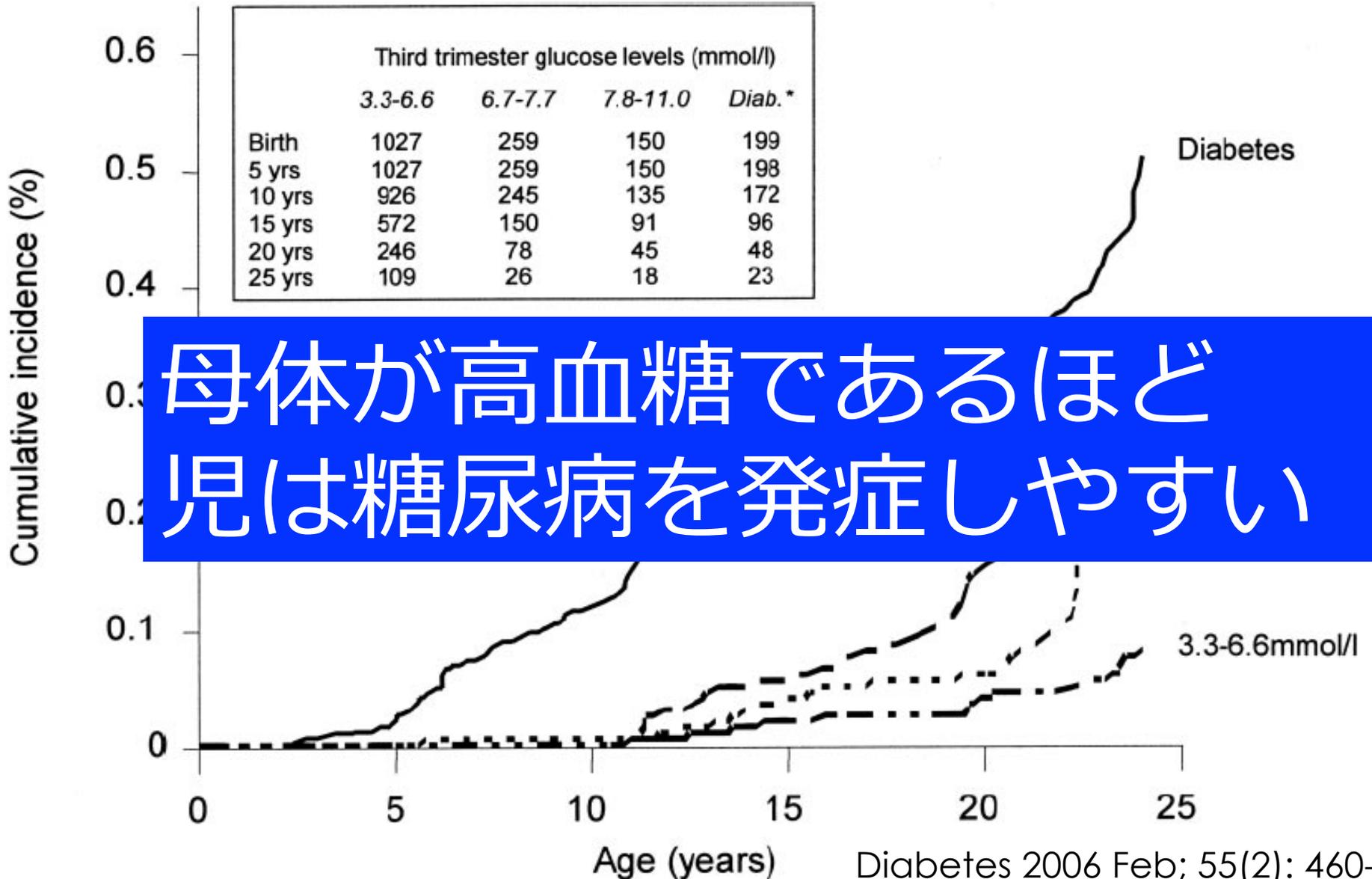


通院

産後の注意点

- 適切なカロリー摂取
- 3食きちんと食べる
- 食物繊維の摂取励行
- 肥満の防止
- 生涯、定期的な運動を心がける
- 母乳育児の勧め
- 禁煙の徹底（受動喫煙も必ず回避）

母体高血糖と児の糖尿病発症



母体が高血糖であるほど
児は糖尿病を発症しやすい

児のフォロー

- 児の肥満、糖尿病発症を予防する
- 一般小児に対する生活習慣指導、成長評価
- 可能な限り母乳育児を勧める
- 幼児食は薄味に
- 清涼飲料水を回避
- 体を使った遊び（TVゲームばかりはNG）
- 進級時、区切りのよい時期に臨床検査を推奨
- 喫煙の回避（将来、糖尿病、がん、認知症になる）

妊娠中

産科医、糖尿病医
助産師、栄養士、薬剤師、看護師

妊娠糖尿病の
診断、管理

妊娠前

産科医、糖尿病医
栄養士、薬剤師、看護師

産褥期

産科医、糖尿病医
助産師、保健師、看護師

生涯

家庭医、糖尿病医、小児科医
保健師、薬剤師、看護師

耐糖能の再評価
糖尿病の管理

糖尿病の予防、発見
糖尿病の管理

計画妊娠
糖尿病の予防

禁煙の重要性

喫煙者には禁煙する必要性を
必ず指導してください

がん、心臓病、脳卒中、肺炎
認知症、COPD、糖尿病 等

喫煙の妊娠への影響

(確定的)

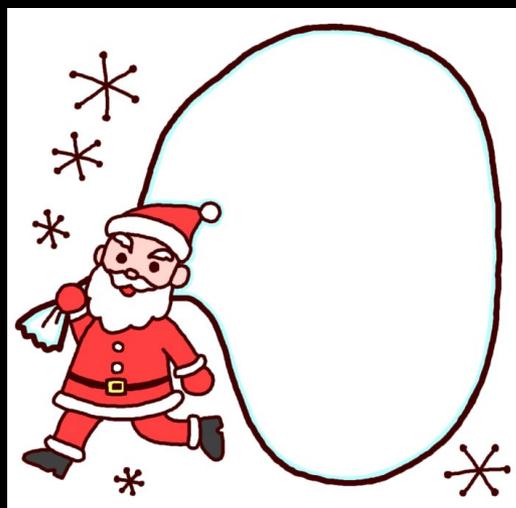
低出生体重児、早産、前期破水、周産期死亡、乳児死亡、常位胎盤早期剥離、前置胎盤、

(可能性あり)

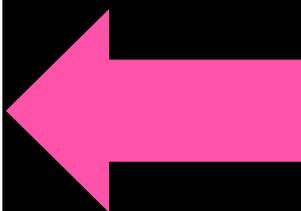
異所性妊娠、胎児奇形

タバコを吸うと運動ができない

- タバコの煙には一酸化炭素が多く含まれている。
- 一酸化炭素は酸素の運び屋であるヘモグロビンに酸素の200倍以上くっつきやすい。
- 一酸化炭素と酸素を同時に吸い込むと、酸素がヘモグロビンと結合できず、筋肉が酸欠になる。



ヘモグロビン



一酸化炭素



酸素

付着した残留煙の成分も危険

Jonathan P. Winickoff , et al : PEDIATRICS 123 : e74-e79, 2009

日本禁煙学会ホームページより、改変して使用

ベランダ喫煙
換気扇下喫煙
分煙
すべて無効です！

“Third-hand smoke”

禁煙できない医師すら存在します

どうして医師ですら吸うのでしょうか？

- 1) 有害性に対する知識不足
(症状がなく過小評価)
- 2) ニコチンの依存性 (麻薬性)

タバコ会社は巧妙に未成年を誘います

「タバコは20歳になってから」は

タバコ会社のキャッチコピーです

“大人の証明”のように思わせる
“巧妙な誘い文句”なのです

まとめ

- 妊娠はdiabetogenicである。
- 計画妊娠をする。
- 妊娠中の血糖管理は厳格に行う。
- 産後のフォローも重要。
- 必ず禁煙。