

妊婦の糖・脂質代謝

杉山 隆* 豊田長康**

はじめに

妊娠による母体の内分泌系・代謝系のさまざまな変化は直接胎盤を通して胎児に影響を与える。これら母体の生理的諸変化の主なものとは胎児の発育にとって合目的的なものであり、図1にその概要を示す。なかでも糖質代謝においては、妊娠時の母体ではインスリン分泌の亢進が生じており、高インスリン血症傾向となる一方、インスリン抵抗性が発現して両者の間には均衡が保たれており、正常な代謝動態が営まれることによって胎児の子宮内発育にとっては好条件の環境が作られている。このような代謝環境下において胎児は胎盤を介し

て母体からエネルギー源を獲得しつつ発育するが、エネルギーの基本的供給系の一つが糖代謝系である。糖質代謝はその代謝過程で脂質・蛋白質代謝とも接点をもつことから重要である。特に脂質代謝と糖代謝は密接なかかわりをもつ。妊娠初期においては母体の体重増加は純粹の胎児発育分よりは大きい。すなわち胎児のグルコース需要は少なく、母体の同化が優位となり脂肪の貯蓄が促される。妊娠末期になり胎児が急速に発育する過程においては、母体栄養素の胎児への供給分は母体の摂食以外に脂肪組織において生じる異化により一部補われると考えられる。

母体に基礎疾患として耐糖能低下をきたす病態があると、妊娠時の母体の代謝は悪影響を受け、

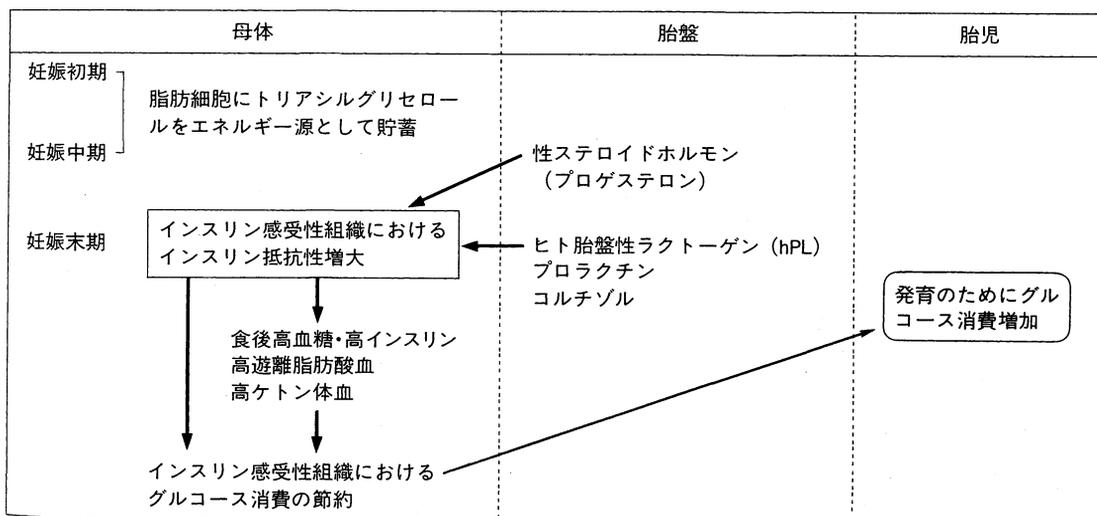


図1 妊娠時の糖・脂質代謝

* すぎやま たかし 三重大学医学部産科婦人科学教室 ** とよだ ながやす 同 教授
〔〒514-8507 津市江戸橋2-174〕

その結果胎児合併症を引き起こす可能性がある。

本稿では胎児の糖代謝を含めた母体の糖・脂質代謝動態を中心にその生理・病理的意義について概説し、糖代謝異常を中心にその管理について述べたい。

母体の糖代謝

母体における血糖値と血中インスリン値の日内変動をみた結果を図2に示す。妊婦では摂食後高血糖と高インスリン血症が認められ、これは血糖の上昇に基づく高いインスリン反応を示している。このパターンは肥満者のそれに類似したものであり、Freinkelら¹⁾は高血糖存在下でインスリンが高値であることより、妊娠時の糖代謝の特徴として同化が促進しているという意味より facilitated anabolism と表現した。この原因としては、インスリン抵抗性の増大によるものと考えられている。一方、空腹時にはインスリン値に大きな相違がないにもかかわらず、血糖値はむしろ低下するという特徴がみられる。この現象をFreinkelら¹⁾は accelerated starvation と表現している。このような空腹時の血糖低下は、胎児へのグルコース供給がその一因と考えられる。

一般にヒトにおける糖質の消費組織として、インスリン感受性組織である筋肉や脂肪組織と非感受性組織である中枢神経系に大別することができる。妊娠時と非妊娠時における差は主として胎児・胎盤の存在によるものである(図3)。先述のとおり、妊娠末期には急速に成長する胎児の糖消費は増加するので妊娠末期の空腹時血糖は減少するものと考えられる。さらに妊娠時では胎児の存在に加えて妊娠による生理的現象としての循環血液量の増加に基づく赤血球増加、心筋・呼吸筋でのグルコース消費量の増加および乳腺におけるその消費量増加などもあげられる。ここで特に注目を要する点は妊娠時にインスリン感受性組織においてインスリン抵抗性がみられる結果、それらの組織における糖消費が減少することである。厳密には妊娠末期では図2に示すように、胎児の糖消費以外に赤血球の増加や増大する子宮や乳腺などにおいても糖消費は増加するが、これら増加量はイン

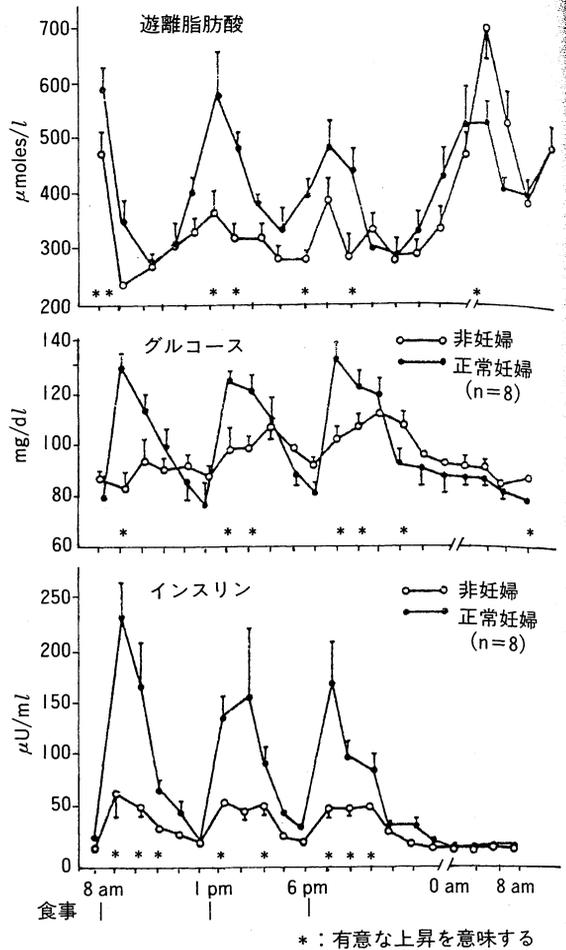


図2 妊娠母体血中グルコース、インスリンおよび遊離脂肪酸の日内変動 (Hytténら, 1971)³⁾

スリン抵抗性による筋肉における糖消費の低下量より少ないと考えられる³⁾。

一方インスリンはグルコースのみならず脂肪やアミノ酸の調節にも関与する。すなわちインスリンは脂肪分解を抑制し、脂肪合成を促す。妊娠末期ではインスリン抵抗性に加えて、hPL、GH、グルカゴンなどの抗インスリンホルモンにより脂肪分解が促進される。こうして空腹時の高FFA血症が生じる(図1)。FFAは胎盤を通過しにくく胎児の栄養素としてはグルコースとアミノ酸が主体である。このことは母体の代謝動態を考えると、妊娠末期にインスリン抵抗性が生じることにより糖消費が低下し、空腹時の血中グルコース濃度低下

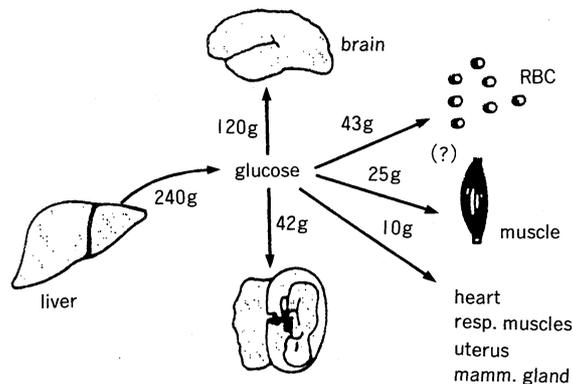
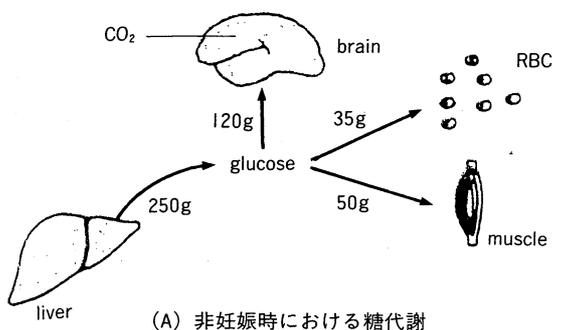


図 3 非妊娠時・妊娠時における各組織による糖消費量 (Valcarce ら, 1985)⁹⁾

は脂肪分解による脂肪酸動員を促し高 FFA 血症をきたし、FFA の酸化によりエネルギーを獲得し、母体のグルコース利用を節約することになり、母体・胎児にとって合目的な糖・脂質代謝の変化となる。さらに母体の食事摂取量の糖代謝への影響という点からも妊娠初期より中期にかけて摂取量は増え、妊娠末期にやや減少するとされており、妊娠末期の摂取量低下分を補うことができ好都合である。

以上、主として糖消費について論じたが、糖新生も考慮に入れる必要がある。糖新生については、妊娠時において母体におけるアラニンなどの糖新生に必要な栄養素のみならず糖新生系の酵素の活性が重要な調節因子となる。また後述するが、妊娠末期において脂肪動員が行われる時に、脂肪細胞中のトリアシルグリセロールはグリセロールと FFA に分解されるが、グリセロールは肝臓に運ば

れグルコースの一部変換され肝臓からの糖放出の一因子となる。ヒトにおいて妊娠時糖新生が増加するという報告があり⁴⁾、またラットの肝臓や腎臓では妊娠末期に糖新生にかかわる酵素の活性が増加する⁵⁾ことも知られている。さらにラットを用いた実験においてアラニンやグリセロールをアイソトープにより標識し、グルコースへの変換度をみた場合、グリセロールからグルコースへの変換がより高かったことが報告されている⁶⁾。したがって妊娠末期の母体の肝臓からの糖放出については、糖新生系酵素の活性とグリセロールからグルコースへの変換がともに増加する可能性がある。その結果、肝における糖放出は母体のみならず胎児のグルコース供給分として役立つものと考えられる。

母体の脂質代謝

脂質代謝は糖代謝と密接な関係があるが、妊娠時における脂質代謝の変化が二つの段階よりなることが特徴である。第1および第2三半期では母体のトリグリセリドの合成と脂肪の貯蓄が増加し lipogenesis が促進し、lypolysis が抑制される。これはいわゆる同化主体の状態であり、この状態は徐々に増加するインスリンやコルチゾル・プロゲステロンなどのホルモンにより助長される。またこの時期において空腹時のケトン生成が促されるので脂肪の利用が促進していると考えられる。第3三半期では lipogenesis が依然みられるが lypolysis が亢進したいわゆる異化主体の状態となる。lypolysis の促進は hPL などによる可能性が考えられる。肝臓における ketogenesis の亢進はエネルギー獲得のための FFA の酸化亢進によるものである。すなわち妊娠末期では母体脂肪細胞にトリグリセリドの形で貯蓄されていた脂肪がホルモン感受性リパーゼ (hormone responsive lipase : HSL) により FFA とグリセロールに分解され、血中に放出される。次にこの FFA が肝臓において β 酸化を受けケトンも生成されるのである。妊娠時において代謝のバ

ランスが崩れてケトン体の異常生成が生じるとケトーシスの危険性がある。糖尿病においてはこのケトン体の異常高値がプロトン生成を介し、ケトアシドーシスを引き起こすことがある。しかしながら、ケトン体はまた重要な栄養素であることも忘れてはならない。なぜなら脳ではグルコースのみならずケトン体を燃料として用いることができるからである。この代謝動態は妊娠母体の脳にとって空腹時の血糖低下をFFA上昇によるケトン生成増加によりエネルギー源として補えることとなり好都合である。ケトン体は胎盤を容易に通過するので、母体の過剰ケトン血症は胎児の神経障害を生じる可能性があり注意を要する。

以上の妊娠時の二相性の脂質代謝の変化は母体血中のFFAやトリグリセリド、コレステロール、リン脂質の値を反映する。母体血中FFAは妊娠30週頃まではほとんど変化しない。むしろ若干減少傾向がみられるがこれは脂肪貯蓄と脂肪利用の増加によるものであると考えられる。その後分娩まで上昇する。この現象は先述のとおり、脂肪組織に貯蓄されていたトリグリセリドが異化作用によりFFAが血中に放出されるからである。

妊娠時糖代謝異常の病態生理

1. 妊娠糖尿病の病態生理

正常妊娠時にはインスリン分泌亢進とインスリン抵抗性増大の均衡がほぼとれており、その結果血漿グルコース濃度はほぼ正常範囲に維持される。この均衡が失われる場合、すなわちインスリン分泌不全あるいはインスリン抵抗性の増大により相対的なインスリン欠乏状態が生じる状態が妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, 以下GDMと略) と考えられる。

GDMは遭遇する頻度が高いこと(妊婦の3~5%)、周産期合併症の発症率が高くなること、母親が将来糖尿病に罹患する頻度が高くなることなどより、その臨床的意義には大きいものがある。

2. 糖尿病合併妊娠の病態生理

妊娠時の糖代謝の変化の一部は糖尿病に対し悪影響を及ぼす。すなわち妊娠末期の異化の亢進は

ケトーシス・ケトアシドーシスを惹起しやすく、インスリン抵抗性の亢進のために食後高血糖をきたしやすい。したがって2型糖尿病でも妊娠末期にケトアシドーシスをきたすことがある。

またインスリン治療の際には妊娠・分娩・産褥の経過中にはインスリン需要量が大きく変化する。すなわち妊娠末期にはインスリンの需要量は約2倍に増加する。分娩第1期にはその需要量は減少し、第2期にはやや増加し、産褥期にはインスリンの需要量は急激に減少する。

病態生理に基づいた糖代謝異常妊婦の管理における注意点

妊娠時糖代謝の特徴である食後血漿グルコース濃度上昇は、糖代謝異常妊婦の糖代謝状態をさらに悪くする要因となり得る。したがって糖代謝異常妊婦では食後を含めた頻回の血糖測定を行う必要があると考えられる。

糖尿病合併妊婦で妊娠中期・末期を通じた厳格な血糖管理により、各種の周産期合併症の頻度が低下すること、また妊娠初期に厳格な血糖コントロールした場合、有意に先天奇形の発生頻度の低下を認めることが知られている。これらのことは妊娠中の厳格な血糖コントロールおよび妊娠前血糖管理の重要性を証明するものである。

以上のことより糖代謝異常妊婦では妊娠前、妊娠中の完全血糖正常化を目標とするべきである。厳格な血糖コントロールを達成するための要点としては、まず頻回の血糖自己測定を行った上で適切な食事療法を行うことが重要である。目標血糖値が達成されない時は積極的にインスリン療法を行うべきである。

以下に妊娠時の血糖管理について概説する。

1. 血糖自己測定

妊娠時糖代謝の特徴である食後血漿グルコース濃度上昇は、糖代謝異常妊婦の糖代謝状態をさらに悪くする要因となり得る。したがって糖代謝異常妊婦では食後を含めた頻回の血糖測定を行う必要があると考えられる。当科では1日7回(食前および食後2時間と眠前)の血糖自己測定は厳格

表 1 糖尿病妊婦における 1 日摂取総エネルギー量の算定方式

(厚生省保健医療局健康増進栄養課, 1999⁷⁾・ADA, 1995⁹⁾)

1. 1 日摂取総エネルギー量	a. 非妊娠時の標準体重 (kg) × 30 + 妊娠・授乳期の付加量 (kcal)		
	b. 非妊娠時の日本人の栄養所要量 + 妊娠・授乳期の付加量 (kcal)		
2. 妊娠・授乳期のエネルギー付加量	a. 厚生省	妊娠期	+ 350
		授乳期	+ 600
	b. WHO	身体活動を十分行っている妊婦	+ 285
		身体活動を減じている妊婦	+ 200
		授乳期	+ 500

な血糖コントロール遂行のために必須と考え、実施している。目標血糖値は食前 70~100 mg/dl, 食後 2 時間値 120 mg/dl 以下である。

教育入院時などに血糖自己測定による血糖値と検査室での血糖値の相違が 10% 内外であることを確認しておくべきである。

2. 食事療法

糖代謝異常妊婦においては、食事療法は治療の根幹をなすものである。しかしながら、血糖コントロールの目的で摂取エネルギーを制限すべきではない。むしろ母と児の健全な発育にとって必要十分な栄養をとらせるべきである。厳格な血糖コントロールを達成するための要点としては、まず頻回の血糖自己測定を行った上で適切な食事療法を行うことが重要である。妊娠中は先述のとおり、妊婦として適正な栄養を摂取させるべきであり、表 1 に示したように非妊娠時栄養所要量に妊娠・産褥期の負荷量を加えて算定する。我が国における妊婦の 1 日エネルギー所要量については厚生省「国民栄養調査」の第 6 次改定による日本人の栄養所要量⁷⁾では、妊娠時は「生活活動強度 I (軽い) における栄養所要量」を基準に妊娠期間は 350 kcal, 授乳期は 600 kcal を負荷するという勧告がなされている。また 18~29 歳および 30~49 歳の生活活動強度 I の女性の 1 日エネルギー所要量はそれぞれ 1,550 kcal, 1,500 kcal と設定されている。したがって、例えば 25 歳の妊婦の 1 日エネルギー所要量は 1,550 + 350 = 1,900 kcal となる。なお、妊娠による蛋白質負荷量は 10 g (20 代および 30 代の妊婦の場合は 65 g), 脂質については全エネルギー量の 20~30% と設定されている。FAO/

表 2 肥満度別の妊娠中の 1 日エネルギー所要量と至適体重増加 (ADA, 1995)⁹⁾

妊娠前肥満度	妊娠前体重当たりの 1 日 エネルギー所要量 (kcal/kg/day)
理想体重 (90~120%)	30
120~150%	24
> 150%	12~18
< 90%	36~40

WHO/UNU 合同特別専門委員会⁹⁾では表 1 に示すように、身体活動によって負荷量に差を設けている。

血糖コントロールの際、3 回食で先述の目標血糖値を達成できない場合には各食事を 2:1 あるいは 1:1 に分割し、1 日 6 分割食にすることが有効とすることがある。

ちなみに、表 2 に米国糖尿病学会 (ADA) 勧告⁹⁾による妊娠前より糖尿病と診断されている糖尿病合併妊婦のための至適 1 日エネルギー所要量を示した。これによると、エネルギー所要量は、非妊時肥満度別に設定され、これは妊娠第 2 および第 3 三半期における適切な体重増加と飢餓によるケトosisの予防を目的としている。

また ADA では、栄養素の配分は炭水化物 40~50%, 蛋白質 20%, 脂肪 30~40% で、3 回の食事と 3 回の間食による分割食を推奨している。

GDM 妊婦の食事療法における至適カロリー設定については ADA は先述の糖尿病合併妊婦と同じ非妊時の肥満度に応じたエネルギー所要量を設定している。しかし正常妊婦に設定されている妊娠時の負荷量を GDM に適応してよいのか、また肥満 GDM に対するカロリー制限については、現在のと

ころ結論は得られていない。

3. インスリン療法

目標血糖値が達成されない時は積極的にインスリン療法を行うべきである。適正と考えられる食事療法とインスリン療法を行っても目標血糖値を達成できない時はさらに6分割食を行うことも一法であることは先にも述べた。

インスリン投与方法については、厳格な血糖コントロールを達成するためには、インスリンの血中濃度を生理的なインスリン分泌パターンに近づけること、すなわちインスリンの基礎分泌と食後分泌を念頭に入れ、中間型あるいは持続型と速効型を複数回注射する強化インスリン療法を行ったり、1型糖尿病で早朝に高血糖をきたすような暁現象を認める症例では持続皮下インスリン注入法 (continuous subcutaneous insulin infusion: CSII) を使用することが有効な場合がある。この際、用いられるインスリンポンプは preprogramable のものが望ましい。なぜならインスリンの基礎分泌量を自由に設定することができ、より正常なインスリン基礎分泌パターンに近づけることができるからである。

なお、2型糖尿病患者で経口糖尿病薬を使用していたなら中止し、インスリンに変更する。

また、子宮収縮抑制の目的で β_2 刺激剤である塩酸リトドリンを経静脈的に使用する際には、急速な血糖上昇やケトアシドーシスをきたす可能性があり、注意を要する。

おわりに

以上 GDM 妊婦に対する栄養管理指針については、適正摂取カロリーや栄養素別配分、肥満を伴った場合のカロリー制限などに関する明確なエビデンスはなく、諸施設によって異なっているのが現状である。今後、この分野におけるさらなる臨床研究が必要である。

文献

- 1) Freinkel N, et al: Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. In Sutherland HW, Stowers JM (ed), Springer-Verlag, New York, p 1, 1979
- 2) Rosso P: Nutrition and Metabolism in Pregnancy, Mother and Fetus, New York, p 43, 1990
- 3) Hytten FE, Leitch I: The Physiology of Human Pregnancy, Blackwell, Oxford, 1971
- 4) Kalhan S, Rossi K, Gruca L, et al: Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy. J Clin Invest **100**: 1775, 1997
- 5) Valcarce C, Cuezva JM, Medina JM: Increased gluconeogenesis in the rat at term pregnancy. Life Science **37**: 553, 1985
- 6) Herrera E, Knopp R, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy. VI. Plasma fuels, insulin, liver composition, gluconeogenesis and nitrogen metabolism during late gestation in the fed and fasted rat. J Clin Invest **48**: 2260, 1969
- 7) 厚生省保健医療局健康増進栄養課: 第6次改定日本人の栄養所要量, 第一出版, 東京, 1999
- 8) 井上五郎訳: 必須アミノ酸研究委員会編: エネルギー・蛋白質の必要量. FAO/WHO/UNU 合同特別専門委員会, WHO テクニカル・レポート・シリーズ 724, 医歯薬出版, 東京, 1989
- 9) American Diabetes Association: Clinical Education Series: Medical Management of Pregnancy Complicated by Diabetes, 2nd ed, pp 44-56, 1995

* * *