

## 糖尿病合併妊娠の薬物療法

豊田長康\*

## 糖尿病合併妊娠に関する一般的事項

## 1. 分類

妊娠時の耐糖能異常には大きく分けて妊娠糖尿病と糖尿病合併妊娠とがある。妊娠糖尿病は耐糖能異常が妊娠時に初めて発見された場合で、分娩後に正常化する比較的軽症のものが多いと考えられる。しかし中には妊娠前から見逃されていた糖尿病や妊娠中に発症した糖尿病が存在することもある。

糖尿病は大きくインスリン依存型糖尿病 (IDDM) とインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) の二つに分類される。IDDM は若年に急激に発症しやすく、やせ型で、ケトアシドーシスをきたしやすく、病因としては自己免疫の関与などによる膵β細胞の枯渇であると考えられている。生命の維持のためにインスリン投与の絶対的適応となる。NIDDM は比較的成人に多く緩徐に発症し、肥満型が多く、ケトアシドーシスをきたすことはまれで、病因としては遺伝的な要因と環境因子が加わり、膵β細胞のインスリン分泌が障害されるためであると考えられている。NIDDM はある程度インスリン分泌が保たれており、インスリンの絶対的適応ではない。多くの場合食事療法と経口糖尿病薬でコントロールされるが、インスリン分泌の障害が高度な場合、異常な高血糖をきたした場合、厳格な血糖コントロールを必要とする場合などはインスリンが用いられる。後述するように妊娠時もインスリンの適応と

表 1 糖尿病合併妊娠の合併症

- |              |
|--------------|
| 1. 母体合併症     |
| ケトアシドーシスの発症  |
| 巨大児による難産     |
| 糖尿病性網膜症の悪化   |
| 妊娠中毒症        |
| 早産           |
| 羊水過多症        |
| 流産           |
| 2. 胎児・新生児合併症 |
| 胎児仮死、胎児死亡    |
| 巨大児          |
| 胎児発育遅延       |
| 新生児低血糖症      |
| 新生児低カルシウム血症  |
| 新生児高ビリルビン血症  |
| 多血症          |
| 新生児仮死        |
| 新生児呼吸窘迫症候群   |
| 肥厚性心筋症       |
| 先天奇形         |

なる。

## 2. 糖尿病合併妊娠の血糖管理目標

糖尿病合併妊娠の母体および胎児・新生児合併症には表 1 に示した事項がある。これらの合併症特に周産期合併症を防止するためには、厳格な血糖コントロールが必要である。巨大児や新生児低血糖症を防ぐためには、我々のデータからは妊娠中期・末期を通じて食前 100 mg/dl 以下、食後 2 時間 120 mg/dl 以下、HbA<sub>1c</sub> 6.5% 以下、HbA<sub>1c</sub> 7.5% 以下というほとんど正常の血糖値にコントロールすることを目標とするべきであると考えている (表 2)。

また、先天奇形は妊娠初期の血糖コントロール不良によると考えられ、これを防止するためには、

\*とよだ ながやす 三重大学医学部産科婦人科学教室 (〒514 津市江戸橋 2-147)

表 2 糖尿病合併妊娠における血糖コントロール目標値

食前血糖値	100 mg/dl 以下
食後 2 時間	120 mg/dl 以下
HbA <sub>1c</sub>	6.5% 以下 (HbA <sub>1c</sub> 7.5% 以下)

妊娠前からの厳格な血糖コントロールが必要である。我々のデータでは HbA<sub>1c</sub> で 8%、HbA<sub>1</sub> で 9% 以上の群で奇形率が高く、妊娠前にそれ以下に抑えておく必要があると考えている。

### 3. 厳格な血糖コントロールのための管理方針

糖尿病合併妊娠において厳格な血糖コントロールを得るためには、表 3 に示した事項が大切であると考えている。まず第 1 は患者の教育であり、糖尿病合併妊娠においては厳格な血糖コントロールが必要である旨を十分に理解させる。通常、妊婦は生まれてくるであろう我が子のためという強い動機が与えられており、非妊娠時よりも良好な血糖コントロールが得られやすい。

次には、頻回の血糖自己測定である。食前 100 mg/dl 以下、食後 120 mg/dl 以下という厳格な血糖コントロールを得るためには、1 日 7 回という頻回の血糖自己測定が必須であると我々は考えている。また、簡易血糖測定器の正確性を確認しておく必要があり、検査室における静脈血漿グルコース値の ±10 mg/dl 程度の誤差に抑えることが望ましい。

第 3 には、適正な食事療法である。後述するインスリン療法を行うためにはしっかりとした食事療法が前提であり、食事療法がいかげんであった場合はインスリン療法の成功は考えられない。糖尿病合併妊娠の食事療法の目的は、正常妊婦にとって適正と考えられる栄養をコンスタントに摂取させることである。栄養士によるきめの細かい栄養指導が必要である。また、食後の血糖上昇をおさえるために分割食がしばしば行われる。

以上のような事項をきちんとした上で、以下に述べるインスリン療法が初めて生かされることになる。糖尿病合併妊娠では厳格な血糖コントロールが必要とされることより、IDDM では強化インスリン療法が行われ、NIDDM でも複数回のインスリン投与が行われることが多い。

表 3 厳格な血糖コントロールのための管理方針

1. 患者教育
2. 頻回の血糖自己測定  
1 日 7 回の自己測定  
検査室血糖値の ±10 mg/dl 以内の誤差に抑える
3. 食事療法  
妊婦として適正な栄養摂取  
摂取エネルギー量: (30 × 標準体重 + 200) kcal  
栄養士によるきめの細かい指導  
分割食
4. 強化インスリン療法  
速効型、中間型インスリンの頻回注射法  
持続皮下インスリン注入療法

(三重大学)

## 糖尿病合併妊娠の薬物療法

### 1. インスリン療法の適応

先述したように、IDDM はインスリン投与の絶対的適応であり、妊娠時にも当然適応となる。NIDDM の場合は、妊娠前は食事療法と経口糖尿病薬で治療されている場合が多いが、妊娠中はインスリンの適応となる。経口糖尿病薬を服用している場合は、その胎児に対する安全性はまだ確立していないので、直ちにインスリンに切り変える。

妊娠糖尿病などの比較的軽症と考えられる耐糖能異常では、まず適正な食事療法を行った後に、インスリン治療の適応になるかどうかを決める。適切な食事療法を行ってもこの目標値が達成できない場合はインスリンの投与を考慮する。

### 2. インスリン製剤

主な製剤を表 4 に示す。現在ではヒトインスリンが主として用いられている。インスリン製剤は大きくわけて速効型、中間型、遅効型に分かれる。あらかじめ速効型と中間型が混合された製剤もあり、ペン型注射器用カートリッジ製剤 (ペンフィル 30R, 40R, 50R) もある。

### 3. インスリン投与方法

健常人における内因性インスリン分泌のパターンは図に示したごとくで、空腹時の基礎インスリン分泌と食事摂取後の追加分泌に分けて考えることができる。インスリン製剤を投与する場合も、この自然のインスリン分泌にできるだけ近づけるように投与することが目的である。患者のインス

表 4 本邦で市販されているヒトインスリン製剤

分類	種類	一般名	商品名	1 ml 中の単位	作用時間 (時間) 〈皮下注の場合〉		
					発現	最大	持続
速効型	中性溶解製剤	半合成ヒト中性インスリン注射液	ノボリン R 40	40	約 0.5	2.5~5	約 8
			ノボリン R 100	100	約 0.5	2.5~5	約 8
			ペンフィル R (*)	100	約 0.5	2.5~5	約 8
		生合成ヒトインスリン注射液	ヒューマリン R 注 U-40	40	0.5~1	3~5	3~8
			ヒューマリン R 注 U-100	100	0.5~1	3~5	3~8
二相性	混合製剤	半合成ヒト二相性インスリン水性懸濁注射液	ノボリン 30R 40	40	約 0.5	2.5~12	約 24
			ノボリン 30R 100	100	約 0.5	2.5~12	約 24
			ペンフィル 10R (*)	100	約 0.5	2.5~12	約 24
			ペンフィル 20R (*)				
			ペンフィル 30R (*)				
			ペンフィル 40R (*)				
ペンフィル 50R (*)							
中間型	亜鉛懸濁製剤	半合成ヒトインスリン亜鉛水性懸濁注射液	モノタード・40	40	約 2.5	7~15	20~24
			モノタード・100	100	約 2.5	7~15	20~24
	NPH 製剤	生合成ヒトインスリン水性懸濁注射液	ヒューマリン N 注 U-40	40	1~1.5	8~12	16~24
			ヒューマリン N 注 U-100	100	1~1.5	8~12	16~24
		半合成ヒトインスリン水性懸濁注射液	ノボリン N	100	約 1.5	8~24	約 24
			ペンフィル N (*)	100	約 1.5	8~24	約 24
遅効型	亜鉛懸濁製剤	半合成ヒト結晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液	ノボリン U 40	40	約 4	8~24	24~28
			ノボリン U 100	100	約 4	8~24	24~28

(\*) ペン型注射器用カートリッジ

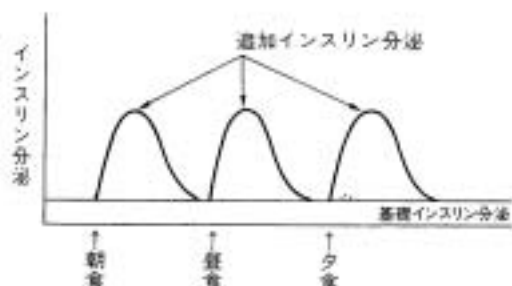


図 1 健康人のインスリン分泌パターン (概念図)

リン分泌能などに応じ各種のインスリン投与パターンを選択する。IDDM では、基礎、追加インスリン分泌が低下しており、良好なコントロールのためにはインスリンの頻回投与方法 (いわゆる強化インスリン療法) が必要である。NIDDM ではまず追加分泌量が低下するが、重症化すると基礎、追加分泌量ともに減少する。したがって、そのインスリン分泌能の程度により、中間型 1 回投与か

ら頻回注射を要するものまでさまざまである。

① 1 日 1 回投与方法 (中間型インスリン単独、または中間型+速効型インスリンを朝食前に皮下注)：軽症の妊娠糖尿病などでは 1 回投与ですむことも多い。

② 1 日 2 回投与方法 (中間型+速効型インスリンを朝食前と夕食前に皮下注)：多くの NIDDM では朝夕 2 回投与でコントロールできる。

③ インスリン頻回投与方法 (速効型インスリン眼前 1 回+速効型インスリン毎食前、または中間型インスリン朝食前、眼前 2 回+速効型インスリン毎食前に皮下注)：多くの IDDM 合併妊婦、一部の NIDDM 合併妊婦で用いられる。

④ 持続皮下インスリン注入療法 (速効型インスリンをポンプにより持続的に注入し基礎インスリン分泌を補うとともに、各食前に bolus でインスリンを注入し、食後の高血糖を抑える)：生理的なインスリン分泌に近い血中濃度が得られやすく、

強化インスリン療法を行ってもなお目標血糖値が得られない IDDM 合併妊婦で有用である。

#### 4. 初回インスリン使用量

インスリン初期投与量は体格、血糖値、インスリン予備能、妊娠週数などによって左右され、各種の方法が考案されている。この1例を以下に示す。

##### 1) 従来法

中間型インスリンの朝食前1回投与量の目安は、朝食前空腹時血糖 250 mg/dl 以上：14～16単位、200～250 mg/dl：10～14単位、150～250 mg/dl：8～12単位である。まず朝食前の中間型の投与により、夕食前血糖値を目標値に近づける。次に朝食前の血糖値を目安にして夕食前にも中間型を投与する。朝：夕=2：1程度とする。あらかじめ速効型と中間型が混合されている製剤を用いてもよい。

##### 2) 強化インスリン療法

インスリン頻回投与方法では、初回総インスリン量は IDDM では 0.4～0.5 U/kg、NIDDM では 0.2 U/kg 程度とする。持続型は総投与量の 20～25%、速効型インスリンは朝 1.2、昼 1、夕 1、程度の比率とする。朝多くする理由は暁現象 (dawn phenomenon) のために午前中に血糖が高くなりやすいからである。

#### 5. インスリン投与量の調節

各食前の血糖値が 60～100 mg/dl にくるように、インスリン量を1回につき2～4単位ずつ増減する。この際のコツは、朝の中間型は夕食前血糖を、夕または眠前の中間型は朝食前血糖を、朝の速効型は昼食前、昼の速効型は夕食前、夕の速効型は眠前血糖値をコントロールするつもりで上下させる。

朝食前血糖が下がらない場合に、深夜に低血糖を起こしている場合がある (Somogyi 効果)。こ

の場合は夕食前から眠前へ中間型インスリン投与を移動させたり、眠前に軽食をとらせたりして、深夜に低血糖の起こらないように配慮する。

なお各食前血糖値が目標に達し、食後血糖値が高い場合は、インスリン量の増減だけでは食後血糖値を下げることは困難であり、食事を2：1程度に分割するとコントロールされやすい。

#### 6. インスリン注射部位

大腿皮下または腹壁皮下に注射するが、注射部位によって吸収速度が異なる場合もあり、一定にしておいたほうがよい。毎回少しずつ注射部位をずらしていくことが大切である。

#### 7. 妊娠時のインスリン需要量の変化とその対策

妊娠時にはインスリン感受性の変化などにより、インスリン投与量を変化させなければならないことが多い。

妊娠初期は悪阻に注意し、低血糖を起こさないように細心の注意が必要である。妊娠末期になると、インスリン抵抗性のために、投与インスリン量を増量する。通常妊娠初期に比べて約2倍程度増量しなければならないことが多い。分娩後はすみやかに投与インスリン量を半量とする。

分娩時はインスリン需要量が急激に変化しやすく、また、食事摂取も不規則となる。我々は IDDM 合併妊婦に対しては約5%のグルコースを含む電解質液 100 ml/h の輸液と 0.5 U/h の速度でのインスリン経静脈投与を行い、2時間ごとの血糖測定値によって、インスリン投与速度を増減している。

#### 8. 合併症

低血糖の防止に努める。緊急時のために常に角砂糖や菓子類を携帯させておく。家族に常に注意しておくように教育し、応急処置と連絡方法を指示しておく。特に妊娠初期に悪阻のある時は低血糖の発生に細心の注意が必要である。

\* \* \*