

【特集】妊娠糖尿病

妊娠糖尿病の血糖管理法の実際

和栗 雅子

大阪府立母子保健総合医療センター母性内科

キーワード：食事療法，インスリン療法，血糖自己測定，HbA1c，グリコアルブミン

はじめに

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)であっても，妊娠中に高血糖状態が続いた場合，種々の母児合併症が生じやすくなるため，血糖はできるだけ健常人と同じレベルに維持しなければならない。

2010年にGDMの定義や診断基準が改訂され，OGTTで1点異常でもGDMと診断されることになった。そのため，管理する対象が約3~4倍に増え，産科でGDMの管理をせざるを得なくなった施設もあるのではないかと思われる。また「1点異常のGDMでも従来通りの管理法を行ったほうがいいのか，その必要はないのか」に関して，まだ統一された見解はなく，どの施設も試行錯誤しながら実際の指導を行っていると思われる。

本稿では，妊娠糖尿病の血糖管理法の実際について，従来より大阪府立母子保健総合医療センター(以下，当センター)で行っている方法を示し，解説する。

診断後の手順

GDMと診断した日に食事療法の簡単な説明と，血糖自己測定(Self-monitoring of Blood Glu-

cose；SMBG)を開始する。1~2週間内に次回の診察と栄養指導の予約をとり，栄養士による栄養指導後，診察室でSMBG結果を確認する。その後は，産科の通常の健診日にSMBGの値や体重・血圧を確認し，血糖値，HbA1c，GA値は1回/2~4週(2項目/月)測定する。外来受診は基本的には産科の健診日と同日だが，血糖コントロール不良時には1回/1~2週に回数を増やすこともある。軽度のGDM症例では外来で十分管理可能だが，重度の場合や早急に血糖の是正が必要と考えられる場合は教育入院とする。運動可能例は運動療法も取り入れ，食事・運動療法を励行しても管理不十分であれば，インスリン療法開始とする。

当センターでは，栄養士による個別指導をGDM全例に行うことが困難であり，1点異常のGDMの場合は原則として集団指導とし，必要に応じ個別指導としている。また，SMBGも全例行うことは困難で，1点異常のGDMでは，はじめはOGTTで陽性となった時間帯の血糖値を外来で測定し，高値を示すことがあればSMBGも開始している。但し，はじめに述べたように，1点異常のGDMの管理に関して統一された見解はなく現在検討中であるので，可能な施設は全例個別栄養指導とSMBGを行った方がいいのかもしれない。

表1 妊娠中の血糖管理目標値

血糖値	空腹時	70 ~ 100mg/dL	HbA1c, GA
	食後1時間	≤140mg/dL	
	食後2時間	≤120mg/dL	
	3:00am 前後	70 ~ 100mg/dL	
JDS* (NGSP**)		≤5.3 (5.7) %	GA ≤15.7%

*JDS: Japan Diabetes Society (従来のわが国の標準値)

**NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program (国際標準値)

妊娠中の血糖コントロール目標値

欧米の報告では、正常耐糖能妊婦の早朝空腹時血糖は平均75(51~99)mg/dL、食後最高値は約70分後で平均110(68~140)mg/dLと報告されている¹⁾。糖代謝異常妊婦において、空腹時血糖が95mg/dL以上で巨大児が増加した²⁾、平均血糖値86mg/dL以下で低体重児、105mg/dL以上で巨大児が増加した³⁾、食後1時間の血糖値が空腹時血糖値よりも巨大児発症の頻度に関与し、巨大児発症を減少させるには食後1時間値は120~140mg/dLまでに抑えるべきである⁴⁾、食後1時間値140mg/dL以下を目標にコントロールすると周産期合併症が減少した⁵⁾という報告もある。巨大児の発生率は妊娠32週までの食後血糖値に左右されるが、食後1時間値<130mg/dLの場合にはSGA (small for gestational age infants)の発生率が上昇する⁶⁾ことも報告されている。

わが国の正常妊婦の妊娠中の血糖値や血糖管理指標であるHbA1c値、GA値の推移については、「日本糖尿病・妊娠学会グリコアルブミンに関する調査検討委員会」より報告されており、正常妊婦における平均血糖値は80~90mg/dL、HbA1c (JDS値)4.1~5.3%、GA11.5~15.7%と考えられた⁷⁾。糖代謝異常妊婦における母児合併症とこれらの血糖管理指標の関連の検討では、HbA1c≥5.4%群ではHbA1c≤5.3%群に比して児の合併症に差

は認められなかったが、GA≥15.8%群ではGA≤15.7%群に比して、新生児低血糖・多血症・呼吸障害・large for date (LFD)児の頻度は高かった⁸⁾。

以上の結果とACOG⁹⁾や日本産科婦人科学会¹⁰⁾により推奨されている妊娠中の血糖コントロール目標値をまとめて表1に示す。

血糖自己測定

SMBGの回数や時間帯は表2に示すが、3回/日(毎食後)、4回/日(空腹時、毎食後)、7回/日(毎食前後、就寝前)など、血糖コントロール状態により症例毎に決める。SMBGを導入する場合、1日の日内変動把握のため、1回は7回/日測定するが、その後は4回/日・3日間行い、目標値を超える時間帯はその後も継続する。目標値内が3日間続いても、その後の妊娠経過とともに上昇する可能性も高いため1~2回/週は4回/日を測定するよう指導する。管理目標内に保っている場合は2~4週に1回程度の測定で済むことも多い。

従来、SMBGはインスリン使用症例のみ保険適用であったが、2012年4月からはインスリン不使用の糖代謝異常妊婦にも適用になった。ただし、妊娠して初めて診断されたovert diabetesやhigh risk GDMに対してのみであり、上記の条件を満たさないGDM症例は従来通り、自己負担あるいは施設負担であることに注意する。

食事療法

妊娠中の食事療法の特徴は、胎児の発育に必要なエネルギー量を付加することと、血糖の変動を少なくするために分割食を取り入れることである。

1) 摂取総カロリー量

1日の総カロリー量の設定は、標準体重(身長(m²)×22)×25~30kcal(×25はベッド上安静時、×30は日常生活時)を基本とし、肥満妊婦(非妊時

表2 妊娠中、および産褥期の管理

時間帯		朝食		昼食		夕食		眠前	夜間 3:00am頃
		前	後2h	前	後2h	前	後2h		
SMBG	3回/日		G		G		G		
	4回/日	G	G		G		G		
	7回/日	G	G	G	G	G	G	G	(G)
食事		① ¹ 2	: 1	2	: 1	2	: 1 ²		
		② ³ a	1単位	b	2単位	c	2単位 ²		
インスリン		① R/Q		R/Q		R/Q		N	
		② R/Q		R/Q		R/Q			
分娩中	SMBG ⁴ で確認しながら 皮下注射 朝にNを打っている場合は1/2量程度、毎食前または4～6時間ごとにR/Qを投与 静脈内投与 5%ブドウ糖液100mL/時間(点滴)+R0.5～1.0単位/時間(微量注入ポンプ)								

G:血糖測定, R/Q:速効型または超速効型(U), N:中間型(U)

¹朝・昼・夕食分をそれぞれ2:1に分ける。²症例に応じて夕食後2時間が眠前に補食。³a+b+c=1,280kcal(16単位)または1,440(18単位)kcalが多い。⁴SMBGは4～6時間ごと、血糖の変動の激しい場合は1～2時間ごと。

BMI \geq 25)は妊娠中は付加なく、授乳中に関しては個別指導となっている。非肥満妊婦(非妊時BMI<25)では、妊娠時期によって付加量を変更する。付加量に関しては、「日本人の食事摂取基準」¹¹⁾(妊娠初期+50, 妊娠中期+250, 妊娠末期+450, 産褥期+350kcalを推奨)や「産婦人科診療ガイドライン—産科編」¹²⁾(妊娠時期に関わらず+200kcalを推奨)を採用することが多い。胎児の発育状態から考え、筆者は前者で指導している。

2) 分割食

食後血糖を抑える方法として、食事を6回に分割してとることが有効である。その場合、朝昼夕とその2～3時間後に食事を2:1ないし1:1の割合に分割して摂取する。

ただし、食事を1/3あるいは1/2残して、残した分を間食として摂取することは難しい場合が多いことと、血糖上昇に強く影響するのは糖質であるため、3食の主食のご飯・パン類・麺類を減らし、間食としておにぎりやパン、食事時間にとらなかった果物、乳製品を摂取するように指導している。指示としては総カロリー量が1,680kcalの場

合1,280kcal+5単位(間食として1, 2, 2単位), 1,840kcalの場合1,440+5単位(間食として1, 2, 2単位)と表記するとわかりやすい。

なお、全例に分割食が必要というわけではなく、1日3回食で食後血糖が目標値を超えなければ、分割食にしなくてもよいが、食後の急峻な血糖上昇や食前の低血糖がみられる例では分割食を強く推奨する。「仕事や生活リズムでどうしても分割食にできない」といわれる場合もあるが、摂取しやすい時間をみつけることや栄養バランスも考えて作られ個包装されたクラッカー・ビスケット類なども利用し色々工夫するように指導する。

運動療法

1) 運動療法の効果

妊娠によって生じたインスリン抵抗性が主な原因で糖代謝異常が生じたような場合においては、運動は補助療法として安全で効果的といわれており¹³⁾、運動を取り入れることによってインスリン感受性が高まり、耐糖能が改善し、インスリン治療を回避できる場合も多い。

GDM患者での運動の急性効果として、軽・中等度運動群は30分の運動直後の血糖値は対照群に比し低下したという報告がある¹⁴⁾。また、GDM患者での運動の継続効果としては、食事療法のみと食事療法に加え毎回20分の上肢エルゴメータートレーニング(50%VO₂max)を週3回・6週間実施した群の糖代謝(HbA_{1c}値、空腹時血糖、糖負荷試験に対する反応)を比較し、いずれも食事群に比較して食事+運動療法群の方が明らかに有効であった¹⁵⁾。ADAも運動療法は食事療法のみでは正常血糖値を得られないGDM患者の補助的な治療になると推奨している¹⁶⁾。

ただし、運動療法を開始する前に、内科的・産科的・整形外科的に禁忌例でないか必ず確認する。

2) 運動内容や注意点

自覚的運動強度のスコアで「ややきつい」以下の運動であれば、妊娠することや流産、先天異常の頻度に影響ないことも知られており¹⁷⁾、日本臨床スポーツ医学会では、150bpm以下で自覚的運動強度で「ややきつい」を許容限度としている¹⁸⁾。しかし、妊娠前に運動していなかった妊婦や長時間の連続運動を行う場合はワンランク下げたほうが良いと考えられ、多くの症例においては、母体心拍数135bpm程度に相当する自覚的運動強度で「やや楽である」以下、週3~4回、1回の運動時間は60分以内を目安とすることが推奨される。

自然流産のほとんどは妊娠12週未満であるので、開始時期は原則として12週以降で妊娠経過に異常がないこととされる。しかし、安定期に入る16週頃に前値胎盤の診断も可能になることより、スポーツ開始を妊娠16週以降とする意見もある。終了時期は妊娠経過が順調であれば制限しない。子宮収縮の日内変動、陣痛発来周期の検討より子宮収縮出現頻度が少ない午前10時~午後2時ころが妊婦スポーツに適した時間帯と考えられている¹⁹⁾。

競技性の高い種目、炎天下や寒冷時に行うもの、関節の深い曲げ伸ばしや跳躍運動、瞬発力を要する運動、長時間立位のスポーツ、腹部に圧迫の加わるような動荷重運動は避ける²⁰⁾。もし子宮収縮を認めれば運動を中止する。

母体の血圧、胎児心拍数、子宮の活動性を監視しながら使用できる5種類の器具の使用経験が報告されており²¹⁾、上半身の筋肉を使用し、体幹・下肢に過度の荷重負荷をかけない器具—上肢エルゴメーター・半座位エルゴメータなど—を用いた運動は最も安全であると思われるが、専用の器具を設置している施設は少なく、手軽さの面からウォーキングやヨガ・妊婦体操などの運動が推奨される。

薬物療法

GDM例の多くは食事療法・運動療法で十分管理できることが多いが、これらを励行しても血糖が目標値を超えた場合、薬物療法を導入する。

1) 経口血糖降下薬

経口血糖降下薬は、胎盤通過性があり、児への種々の悪影響が指摘されていたり、発売間もなくして児への影響が不明であることが多い。最近一部の経口血糖降下薬でGDMや2型糖尿病妊婦に使用して問題なく有効であったという報告も増えてきているため、費用やQOLも含めて考慮すると今後使用されるようになるかもしれない。しかし、多くは胎児への安全性が確立されているわけではなく、児の長期予後に関しても不明であり、わが国においては現段階では経口血糖降下薬の使用は時期尚早と考えられているため、一般的に妊娠中は安全性が確認されているインスリン療法を行う。

2) インスリン製剤

現在日本で使用されているインスリン製剤には、発現時間の早い順に超速効型、速効型、中間型、持効型があり持続時間も異なり、個々の症例

に合わせた使用法が可能である。

超速効型製剤は、以前よりFDAのカテゴリーBであり、催奇形性、胎盤通過性、インスリン抗体や胎児・新生児の合併症に関しては速効型と差はなく、特に問題ないと考えられている。

持効型製剤は中間型製剤に比べ、持続時間が長く効果が安定しているため、血糖コントロールしやすい。しかし、グラルギンはIGF-1受容体への結合性が強く増殖作用もあることから、巨大児や糖尿病網膜症増悪の可能性などについて危惧されている。しかし、最近流産や奇形発生率は一般の発生率と変わらないことが報告され²²⁾、海外およびわが国でも使用報告は徐々に増えてきているが、現段階での使用は時期尚早と思われる。デテムルはIGF-1受容体への結合性がグラルギンに比しかなり低く、ケースコントロール研究において胎児への安全性が認められ²³⁾、2012年よりFDAのカテゴリーBになり妊婦へ使用しやすくなった。

3) インスリン療法の実際

GDMにインスリンを導入する場合、少量から開始するが、具体的には、空腹時血糖が100mg/dL以上であれば中間型インスリンを、食後2時間値が120mg/dL以上であれば超速効型インスリンを2~4単位くらいから開始することが多い。GDMでは超速効型3回のみで十分な場合も多いが、基礎分泌能が低下している例では超速効型3回+中間型1回の4回打ちが必要な場合もある。

表2にインスリン投与回数と製剤の組み合わせの例を示す。ある時間帯の血糖値を2~3日みて、毎食前後の対比で食前の超速効型あるいは速効型インスリンの量を、眠前と朝の空腹時血糖値の対比で中間型インスリンの量を変更し調節する方法の方が早期に安定しやすい場合が多い。1回の変更は超速効型は1~2単位、中間型は2~4単位が適当と考えられるが、体格・インスリン分泌や抵抗性の程度により個人差はある。

胎盤から産生されるヒト胎盤ラクトゲンやプロゲステロンなどのインスリン拮抗ホルモンの分泌量増加やアディポサイトカインの影響により、妊娠経過とともにインスリン必要量や回数が増えることが多いので、SMBGの値をみながらインスリン量を調節する。

分娩中の管理

分娩時母体高血糖は胎児・新生児仮死および新生児低血糖と関連する²⁴⁾。分娩中の母体血糖の目標値に関してはいくつかの報告があり70~120mg/dL²⁵⁾、70~110mg/dL²⁶⁾、70~90mg/dL²⁷⁾にするのがよいとされている。そのため分娩開始とともに1~3時間ごとに血糖を測定し必要に応じてインスリン投与量を調節する。耐糖能異常が軽度なGDM例ではインスリン皮下注射で十分管理可能な場合や、分娩中のインスリン投与が必要ない場合も多いが、なかには、微量注入ポンプを用いインスリンの静脈内投与による管理が必要な場合もあり、症例に合わせて選択する。

産褥期の管理

産褥期は、分娩により胎盤による影響が消失するため、インスリン必要量は低下し分娩前の約1/2~2/3あるいは妊娠前と同量になることが多い。GDM例ではインスリンが不要になる例も少なくないが、そうでない場合は最初は分娩前の半分量から開始しSMBGの値をみながら調節する。母乳哺育が終了するまでは経口血糖降下薬は使用せずインスリンを使用する。なお、授乳100mLあたり80kcalのエネルギーを消費すると言われていたので、授乳量を考慮し食事量を増やすが、それでもインスリン使用中では授乳後に低血糖を起こすことがある。初めはいつもよりSMBGの回数を増やし、その値をみながら必要に応じて、インスリンの減量や予防的な補食をとるように指導する。

おわりに

GDMの管理法として、SMBG、食事療法、運動療法、インスリン療法について述べた。GDMと診断したら、妊婦と胎児のために可及的早期に厳格な治療・管理を開始・継続しなければならない。SMBGやインスリン療法などは内科で管理し、個別栄養指導は栄養士が行うが、簡単な食事・運動療法は診断当日からでも開始したほうがよい。ため、本稿を参考にさせていただきたい。

文献

- 1) Yoge Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight non-diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 949—953
- 2) Langer O, Berkus M, Brustman L, et al. Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl 2): 186—190
- 3) Langer O, Levy J, Brustman L, et al. Glycemic control in gestational diabetes mellitus—how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 646—653
- 4) Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development—Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 103—111
- 5) de Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 1237—1241
- 6) Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, et al. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1251—1257
- 7) 平松祐司, 清水一紀, 大森安恵, 他. 正常妊婦におけるグリコアルブミン, ヘモグロビン A1c の基準範囲の設定. *糖尿病と妊娠* 2010; 10: 22—26

- 8) 清水一紀, 平松祐司, 大森安恵, 他. 糖尿病合併妊婦および妊娠糖尿病におけるグリコアルブミンと母児合併症に関する調査. *糖尿病と妊娠* 2010; 10: 27—31
- 9) ACOG Practice Bulletin. Number 60: Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675—685
- 10) 妊婦の糖尿病診断基準ならびに管理検討小委員会. 栄養代謝問題委員会報告: 妊娠糖尿病, 糖尿病合併妊娠の管理指針 (案). *日産婦誌* 1985; 37: 473—477
- 11) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会. 日本人の食事摂取基準[2010年版]. 東京: 第一出版; 2010, p. 43—61
- 12) 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. 東京: 日本産科婦人科学会; 2011, p. 142—146
- 13) Bung P, Bung C, Artal R. Therapeutic exercise for insulin-requiring gestational diabetics: effects on the fetus—results of a randomized prospective longitudinal study. *J Perinat Med* 1993; 21: 125—137
- 14) Avery MD, Walker AJ. Acute effect of exercise on blood glucose and insulin levels in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 52—58
- 15) Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 415—419
- 16) Jovanovic L. American Diabetes Association's Fourth International Workshop: conference on gestational diabetes mellitus: summary and discussion. *Therapeutic interventions* 1998; 21 (Suppl 2): B131—137
- 17) 落合和徳 (訳): 運動, 妊よう性および妊娠初期 (ジェームス・クラップ著, 目崎 登監訳: 妊娠中のハンドブック). 東京: 大修館書店; 2000, p. 59—69
- 18) 日本臨床スポーツ医学会. 妊婦スポーツの安全管理基準. *日本臨床スポーツ医学会誌* 2010; 18 (2): 216—218
- 19) 荒木良二. 妊婦日常生活の子宮収縮に及ぼす影響に関する研究. *日産婦誌* 1984; 36: 589—598
- 20) Artal R, Masaki DI, Khodiguian N, et al. Exercise

- prescription in pregnancy: weight-bearing versus non-weight-bearing exercise. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1464—1469
- 21) Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Comparative evaluation of uterine response to exercise on five aerobic machines. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 754—756
- 22) Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, et al. Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. *Diabet Med* 2008; 25: 993—996
- 23) 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* 2012; 35: 2012—2017
- 24) Mimouni F, Tsang RC. Pregnancy outcome in insulin-dependent diabetes: temporal relationships with metabolic control during specific pregnancy periods. *Am J Perinatol* 1988; 5: 334—338
- 25) Coustan D. Delivery: timing, mode, and management. In: Reece EA, Coustan DR, eds. *Diabetes Mellitus in Pregnancy*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995, p. 353—360
- 26) ACOG Practice Bulletin. Number 60: Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675—685
- 27) Jovanovic L. Glucose and insulin requirements during labor and delivery: The case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes. *Endocr Pract* 2004; 10 (suppl 2): 40—45

The Management of Gestational Diabetes Mellitus

Masako WAGURI

Department of Maternal Medicine, Osaka Medical Center and Research Institute
for Maternal and Child Health, Osaka

Key words: Diet Therapy, Insulin Therapy, Self-monitoring Blood Glucose; SMBG, Hemoglobin A1c; HbA1c, Glycoalbumin; GA