

Diabetes
Front

糖尿病妊婦、妊娠糖尿病に対する インスリン療法

超速効型インスリン治療の進歩をめぐって



座長

大森 安恵先生

東京女子医科大学名誉教授、
海老名総合病院・糖尿病センター長

ゲスト

加治屋 昌子先生

上ノ町・加治屋クリニック院長：鹿児島県



ゲスト

小浜 智子先生

群馬大学第一内科 非常勤講師
高崎健康福祉大学健康栄養学科 教授

ゲスト

杉山 隆先生

三重大学医学部産婦人科学 准教授



ゲスト

清水 一紀先生

愛媛県立中央病院糖尿病内分泌代謝内科 部長

大森 本日は、2009年3月26日～28日にイタリアで開催された「第5回 International Symposium on Diabetes and Pregnancy」の情報と、糖尿病妊婦、妊娠糖尿病に対するインスリン療法、そして計画妊娠について、糖尿病合併妊婦および妊娠糖尿病の臨床経験が豊富で、この分野でご活躍されているエキスパートの先生方にお話を伺い、読者の皆さま方のお役に立つことができればうれしいと思っています。

はじめに

大森 「第5回 International Symposium on Diabetes and Pregnancy」(DIP)は、イタリアとイスラエルが共同で行っている国際シンポジウムです。

国際糖尿病・妊娠学会(IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group)が、2008年にカリフォルニア州のパサデナで「妊娠糖尿病に関する Workshop-Conference」と共催の形で行われました。このときに有名なHAPO(Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) Studyの結果が発表されました。今回、「第5回DIP」はHAPO Studyの結果を世界に報告したわけです。この報告討議から妊娠糖尿病の定義、診断基準について、大体のコンセンサスが得られて、2009年秋の初めに『Diabetes Care』『Diabetologia』あるいは『American Journal of Obstetrics & Gynecology』のいずれかに掲載し、全

世界的なコンセンサスを得ようと計画されています。

HAPO Studyの結論として、GDM(Gestational Diabetes Mellitus)について2つの大きな変更がありました。まず、診断基準として空腹時血糖値92mg/dL(5.1mmol/L)、75g OGTTの1時間値180mg/dL(10.0mmol/L)、2時間値153mg/dL(8.5mmol/L)の3点のうち、1点以上該当する症例を「妊娠糖尿病」とすることでコンセンサスが得られました。

2つめは、顕性糖尿病(overt diabetes)が妊娠中に初めて見つかった時はGDMと分けて考えようということでした。すなわち、いままで妊娠前に糖尿病がある場合も、妊娠中に初めて糖尿病となった場合も同じようにGDMという定義になっていましたが、今回HAPO Studyの結果を踏まえて、分けて治療をしましょうということになりました。パネルディスカッションでこのことを一番強く主張したのは大森でしたが、IADPSGやDIPのパネルディスカッションに参加した多

くの人が賛成してくれました。妊娠糖尿病の定義、診断基準の公表は論文に発表されてから世界的になると思います。

インスリン治療をめぐって

大森 今回の第5回DIPに参加された先生のなかから、杉山先生はインスリン治療についてどんな印象をお持ちになりましたか。

杉山 妊娠中の糖代謝異常女性に対する管理に関して紹介させていただきます。これまで妊娠糖尿病に対して食事やインスリン療法といった治療介入について、ニュージーランドで2005年にrandomized control trial(RCT)が発表されました。その結論は、比較的軽い妊娠糖尿病でも妊娠中に治療介入すると、妊娠周産期予後を良くするというものです。

今回、米国を中心とするNICHD(National Institute of Child Health and Human Development)によって現在進行中のスタディの中間報告がなされまし

た。その結果、妊娠糖尿病の診断基準がニュージーランドのRCTとは違うのですが、妊娠糖尿病に対して治療介入を行うことにより予後が良くなるというもので、妊娠糖尿病に対する治療介入は、重要であることが再確認されました。

妊娠中の糖代謝異常の管理は、食事療法はもちろん、インスリン療法が重要です。米国の場合は妊娠糖尿病に対して食事療法はあまり行わず、血糖コントロールが図れない場合、インスリン療法が主体となります。今回の米国の中間報告により、糖代謝異常妊娠に対する血糖管理としてインスリン療法が重要となることが確認されたと思います。

大森 清水先生はいかがですか。
清水 持効型インスリンで、Dr. DiCianniが1型糖尿病患者にインスリン グラルギンを使用して安全であるという発表をしたところ、IGF-1の作用が問題ではないか、まだ安全と言えるまではいっていないのではないか、という討論がありました。もうひとつ興味があったのは、ポーラ

ンドの医師によるCSIIとインスリン頻回投与を比較したところ、頻回投与がCSIIに勝るとも劣らないという結果が出たため、無理にCSIIにする必要がないという発表です。

また、2007年に報告されたDr. Mathiesenの論文「Maternal Glycemic Control and Hypoglycemia in Type1 Diabetic Pregnancy」(図1~3、表1)のサブ解析の形で、フィンランドのDr. Kaajaが、インスリン抗体を測定し、胎児からは、ヒトインスリン、インスリン アスパルトの両者の比較で、抗体の発生率に差はなかったという報告がありました。さらに、朝食後高血糖は、ヒトインスリンよりもインスリン アスパルトのほうがより抑制していたという結果が出ています。

したがって、インスリン抗体という面からも超速効型インスリンの安全性が確立してきたと思います。しかし持効型インスリンに関しては、まだ疑問視されているというのが、今回の印象でした。

大森 ありがとうございます。

このシンポジウムは先進的なトライアルで、ワールドシナリオというのがあり、世界各国からケーススタディを報告するセッションがありました。私も演者の一人で、日本からのケーススタディを報告しました。2型糖尿病で妊娠を経た患者さんで長い経過を持っている方があり、この症例を報告しようと解析しているうちに、緩徐進行1型糖尿病(SPIDDM)であることを突き止め報告しました。SPIDDMは小林哲郎先生(山梨大学)が1983年に初めて報告しましたが、意外と世界で知られておらず興味を持って頂けました。

妊娠糖尿病は、妊娠によって糖代謝異常が起きることに注目して、中国をはじめ発展途上国でもスクリーニングを始めていることは印象的でした。先進国は以前から始めていますが、意外とどこでもフォローアップスタディができてないですね。そして、2型糖尿病がすごく増えているから、妊娠糖尿病は2型糖尿病のプレステージであることをみんな認めてきた感じがします。日本ではとくにそう思っていました。

妊婦の糖尿病治療はインスリンが第一義

大森 妊婦の糖尿病治療はインスリンが第一です。アメリカでは食事療法をあまり行いません。経口薬は胎盤通過性があるので、妊娠中には使用しないというの

がまだ成書にかかれています。Langer教授は、SU薬は胎盤通過性が少ないので、2型糖尿病であれば妊婦でも使っていると言っていますが、同意は得られていません。

妊娠が進むにつれてインスリン需要量が増えること、ケトアシドーシスになりやすくなることなど、インスリンはコントロールしやすいので、全体的に妊婦の治療にはインスリンが安全でとても良いと言われているので、皆さんもインスリンを使っていると思います。

超速効型インスリンをどのように使っているか、使用経験をお話して頂きたいと思います。

杉山 私どもの施設では、1型および2型糖尿病合併妊娠、妊娠糖尿病を含めて年間50例くらい管理していますが、そのうち40例ほどにインスリンを使用しています。私どもは、食事療法に加えてインスリン治療を行っています。以前は速効型インスリンを用いていました。速効型インスリンの場合には食事30分前に注射しますが、食後高血糖が抑えられない場合があるため、食事を調整し、4回ないし6回の分割食にすることが多かったです。

一方、超速効型インスリンに切り替えてからは、3食のまま食後の高血糖を抑えることが可能となり、患者のQOLが向上していると考えています。超速効型インスリンは当初、インスリン リスプロを使っていたのですが、インスリン アスパルトに全例切り替えました。

大森 切り替えた理由は何ですか。

杉山 Dr. MathiesenやDr. Hodが、インスリン アスパルトに関する根拠度の高い大規模スタディを行い、アスパルトの安全性を報告したからです(図1~3、表1)。

大森 加治屋先生はいかがですか。

加治屋 食事と食事の間が長くなり、つわりがひどくなる方には、分割食が良いので速効型インスリンにしています。

しかし、仕事をしている方は超速効型インスリン以外では難しい面があると思います。その患者さんの生活パターンにあったやり方をしています。

私どものクリニックでデータをまとめてみたところ、妊娠糖尿病を含め糖尿病合併妊娠の約68%はインスリンを使っています。外来インスリン導入が187例、入院でのインスリン導入が16例と、ほとんどが外来インスリン導入です。超速効型インスリンは作用時間が短く安心して使えるということがメリットです。

小浜 私は超速効型インスリンが発売になったと同時に、1型糖尿病患者には変更しました。

なぜならば、糖尿病妊婦の治療は、母体の血糖を非糖尿病妊婦と同じようにすることが目的であると考えているからです。食後血糖でさえ120mg/dLと低くしなければなりません。私は妊婦に食後1時間、2時間に血糖自己測定をしてもらっています。そうすると、超速効型インスリンでは1時間値が高くて、2時間値ではすでに下がってしまいます。したがって、すべて1時間値を測ったうえで、120mg/dL以下にしています。

私はヤングの会をやっていますが、1型糖尿病の彼らでさえも、速効型インスリンを30分前に打っていることはありません。そういう状況を踏まえて、超速効型インスリンは、1型糖尿病の治療に必然的に必要であることと、ヤングは引き続いて妊婦になりますから、そのまま超速効型インスリンが必須アイテムになると考えました。

大森 以前と比べて血糖コントロールはより良くなりましたか。

小浜 良くなりました。かつて一生懸命治療しても、1型糖尿病のHbA1cを1%下げられるインスリンはなかったと思います。しかし、超速効型インスリンと遅効型インスリンの上手な組み合わせで、1型糖尿病の若い人のHbA1cを1%下げ、その人たちを妊娠にもっていきます。それは画期的な、待ち望んでいたインスリンだと思います。

大森 産婦人科医でいらっしゃる杉山先生は、患者さんのつわりがひどい時にはどうされていますか。

杉山 つわりのときは食事量の推定がつかまないので、インスリンをどれだけ注射すればよいかわかりません。ですから、超速効型インスリンを食直後に打つように指導しています。食べる量が通常の半分だったら、インスリン量も通常の半分を直後に注射させる、そういう形で使用しています。

大森 これは子どもにも言えますね。小さいお子さんはどのくらい食べるかわからない。食べた量によって、お母さんが考えて、単位を変更できるという意味では便利なインスリンです。

清水先生はどのようにお使いですか。

清水 私は、食直後に注射して使えるということが、超速効型インスリンの大きなメリットと考えます。

それから、速効型インスリンと超速効型インスリンの大きな違いは、超速効型インスリンのピークは、単位を増やしても効く時間に変化はありません。したがって、単位の調整によって、食事量と血糖とのバランスがとりやすいというメリットがあります。

それから、速効型インスリンと超速効型インスリンの使い分けの大きなポイントとして、肥満者には超速効型インスリンのほうがよいと考えています。経験的に痩せた方では低血糖を起こしてしまう場合があり、痩せた妊婦、または食事の安定しない妊娠初期の方には、速効型インスリンを使う場合もあります。

大森 超速効型インスリンが出たときに、患者さんに「良かったですね。これが文明の進歩ですよ」と言ったら、「もうずっと前からインスリンは食事の直前に打っているの、ちっとも変わらない」と言われて、私はショックでした(笑)。

Dr. Mathiesenたちのインスリン アスパルトに関する大規模トライアルのように、大きなエビデンスがあることは、臨床家にとっては大事なことです。

持効型インスリンを妊婦に使用するか

大森 次に、最近定着しつつある持効型インスリンについて伺いたいと思います。はじめにグラルギン、次にデテムルが出てきて、かなり安全であることが学会では報告されています。しかし、一部にこの特性が、IGF-1の活性を高めるということで、母体の網膜症が悪化するのではないかと心配があります(表2)。加えて、胎児への通過性はないと考えていいと思います。持効型インスリンは、一般的には安全であるという何百という症例が、アメリカやヨーロッパ糖尿病学会で報告されていますので、安全だとは思いますが、杉山先生はどうしておられますか。

杉山 実地臨床の場合では、原則的に持効型インスリンは使っておりません。妊娠前に持効型インスリンを使っている方については、中間型インスリンに変更しています。ただし、妊娠途中に紹介された方については、「FDA薬剤胎児危険度分類」でヒトインスリン、超速効型インスリンがカテゴリー「B」、持効型インスリンは現時点では「C」の分類に属し、現時点では推奨されていないことを説明しています。

大森 小浜先生はいかがですか。

図1 試験デザイン

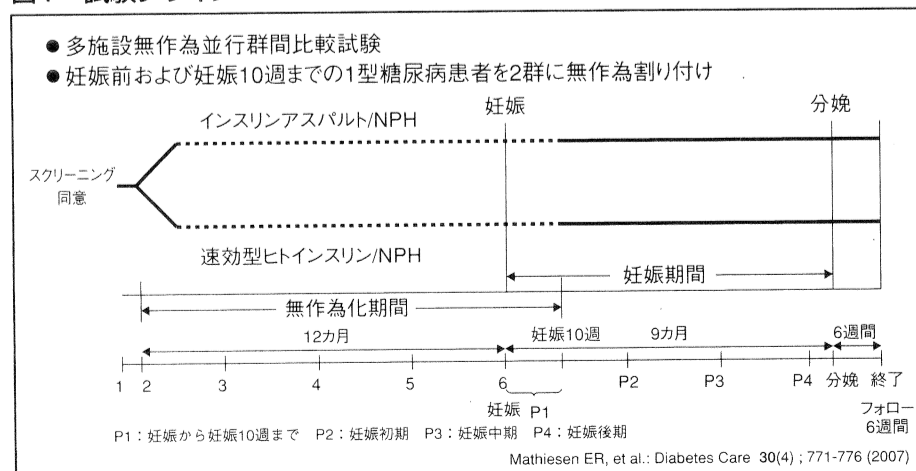


表1 結果 周産期への影響

	インスリン アスパルト群	速効型ヒトインスリン群	
胎児死亡(主に流産)	14例	21例	
治療が必要な新生児低血糖	46例	52例	
平均出生体重*	3,438±71.5g	3,555±72.9g	
平均出生身長	50.7±3.0cm	51.2±3.6cm	
分娩週**	37.6±1.5週	37.4±1.7週	
産科的合併症	緊急帝王切開	15.9%	12.7%
	子癇前症	8.3%	6.7%
	切迫早産	3.8%	4.2%
	早産(<37週)***	19.7%	29.8%

*: 妊娠期間に応じて補正 ** : 中央値 *** : 出生児に対する割合
Hod M, et al.: Am J Obstet Gynecol 198(2) : 186, e1-e7 (2008)
Mathiesen ER, et al.: Diabetes Care 30(4) : 771-776 (2007)

小浜 私は持効型インスリンを使っています。1型糖尿病の若い人たちがずっと診てきて、彼らがやっと結婚し、妊娠にいたるわけです。持効型インスリンが出たときに、HbA1cが1%も下がりました。それで妊娠したときに、安全性を言っ、もとのNPHなどに変えて、HbA1cを1%上げて妊娠状態を維持するという感覚は、私は持ち合わせていませんでした。

持効型インスリンが「こんなに良いインスリンが出た」と私自身が認識したうえで、妊娠時はこれを使うか否かを患者さんに聞きます。誘導尋問のようですけど、私も必死ですから、いままで使いたくないという患者さんは1人もいませんでした。

大森 清水先生はいかがですか。

清水 持効型インスリンはまだ使っていません。患者さんには、「中間型のほうがいまは安全性が確保されているけれど、血糖が悪くなるかもしれない」という話をすると、「まずは中間型に変えてください」と、皆さん言われますので、ちょっと誘導尋問が足りなかったかもしれません(笑)。

そのかわり、「中間型インスリンだったら2回、もしくは3回打ちになります」と話します。それで悪くなった方がいないので、まだ使っていません。

もう1つは、どうしても持効型インスリンを使わないとコントロールができな

い、でも安全性が確保されていないから怖いという方は、CSIIで超速効型インスリンを使うという方法を考慮します。

計画妊娠の重要性

大森 次に、計画妊娠のことを伺いたいと思います。いま問題になっているのは、全く計画妊娠がなされていないことで、それを先生方はどういうふうにしていらっしゃるか、今後どうしたらよいか伺いたいと思います。

杉山先生はいかがですか。

杉山 三重県の場合、ありがたいことに、小児糖尿病を診てくれる病院があり、小児に限らず妊娠可能年齢まで、比較的良好な状態で維持して頂いています。1型糖尿病でも大体HbA1c 7%台までで紹介されます。

7%は少し高いと思われるかもしれませんが、9~10%に及ぶことはまずありません。私たちが困るのは、2型糖尿病で治療を勝手に中断しているようなケースです。このような場合HbA1c値が10~11%ということも多々あります。

患者教育を徹底することが重要ですが、その手段がなかなか難しいです。

大森 そうですね。私が東京女子医科大学にいたとき、1型糖尿病は80%計画妊娠していますが、2型糖尿病は40%くら

いでした。コントロールの悪い状態で妊娠して紹介されて来院されるので、本当に2型糖尿病は困ります。

加治屋先生のところはいかがですか。

加治屋 半分ぐらいが計画妊娠です。ただ、計画妊娠も良いコントロールだったからといってすぐ妊娠するわけではありません。一番長かった方が、苦節8~9年です。2型糖尿病でインスリンを4回打って、8年間待つというのは、こちらもつらいです。

大森 しかし、奇形は大問題で絶対になくしたいですからね。小浜先生いかがですか。

小浜 計画妊娠に関しては、血糖コントロールが良くなければ妊娠してはいけないことを知ってほしいですね。私は、東京女子医科大学から群馬大学に移ったのですが、群馬大学病院で糖尿病と妊娠に関して学んだ産科医たちは、群馬県内すべての市中病院に行きます。したがって、群馬大学で計画妊娠についてきちんと修得していれば、彼らが行った先の病院で、計画妊娠の指導を行い、患者さんの血糖コントロールを良好にしてくれます。最近では、産科の医師が「良い血糖コントロールの人が多い」と言ってくれるようになったので、血糖値を下げないと妊娠をしてはいけないという概念が少しずつ普及しつつあり、私も20年近く群馬で頑張ってきた効果があるかなと思います。

大森 リーダーがしっかりしていれば、国はよくなりますね。引き続き、よろしくお願いします。清水先生の施設ではいかがですか。

清水 私どもの施設は救急病院なので、たとえば1型糖尿病の発症で初めて教育入院されたときに、講義として必ず、妊娠と糖尿病の話をする。外来では、初診時で40歳未満の女性には話をするようにしています。

最近では、サマーキャンプを卒業したOB、OGにバイキング形式のピアガーデンに集まってもらって、そこでどのような食事をとってインスリンを打つのかを見たり、彼らと恋愛や結婚の話をする。そのときに、妊娠について聞かれるので、話をするようにしています。

小浜 清水先生は、2008年の日本糖尿病学会で妊婦における過去10年の血糖コントロールの比較を出されて、「成績が上がった理由がよくわからない」とおっしゃったので、「それは治療の必要性を意識した清水先生がきちんと治療した成果ではないですか」と私は質問しました。意識を持っている医師がそこにいれば、成績は上がります。

大森 本当にそう思います。私も以前、埼玉県済生会栗橋病院に勤務しているときに、糖尿病性昏睡の人が1年間に10人ぐらい入って来ていました。次の年は1人に減少した経験があります。妊娠ではありませんが、糖尿病専門医の活動、知識普及の努力は大切ですね。

本日は貴重なお話を伺うことができました。ありがとうございました。

(DITN)

※本邦における超速効型インスリンの用法は「食直前」です。

図2 結果 出産結果の内訳

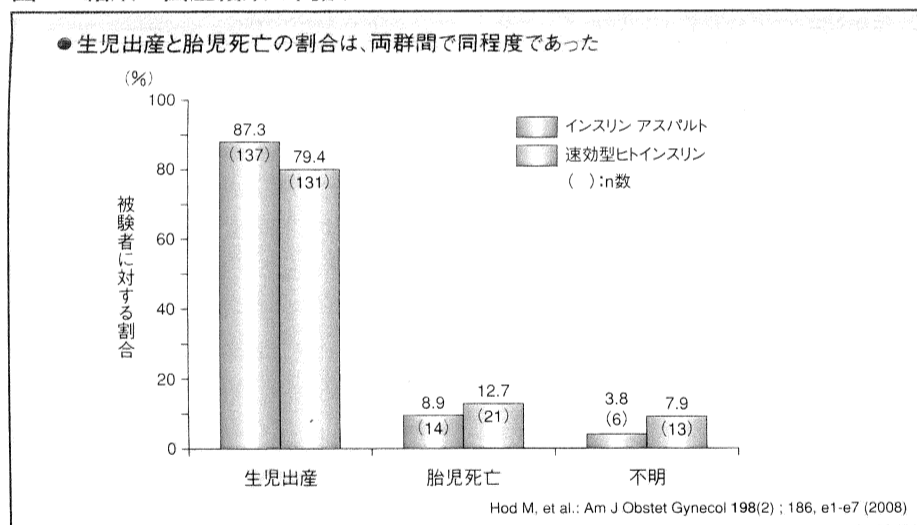


図3 結果 重症低血糖

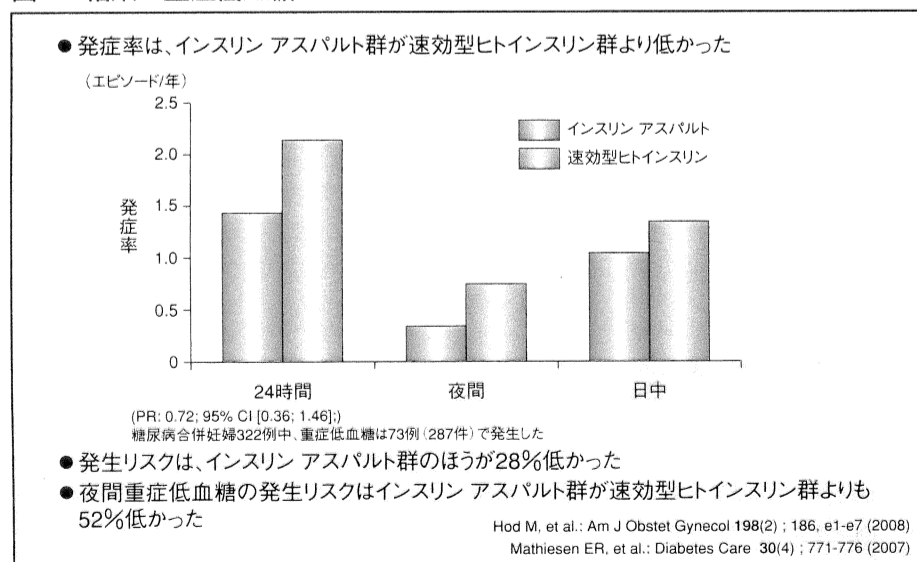


表2 IGF-I受容体親和性と細胞分裂促進作用

	IGF-I受容体親和性	細胞分裂促進作用
ヒトインスリン	=100	=100
B10Asp	587±50	975±173
インスリン アスパルト	81±9	58±22
インスリン リスプロ	156±16	66±10
インスリン グラルギン	641±51	783±13
インスリン デテムル	16±1	ca 11

Kurtzhals P, et al.: Diabetes, 49(6); 999-1005 (2000)

DITN Information

第19回 新潟糖尿病スタッフセミナー

- 日時: 2009年8月23日(日) 午前9時30分~午後4時10分
- 会場: 新潟テルサ (財)新潟勤労者福祉振興協会
〒950-1141 新潟市中央区鐘木(しゅもく)185-18
TEL:025-281-1888 FAX:025-281-1891
- プログラム(一部抜粋): テーマ: 糖尿病患者さんの思いを捉え社会で支える
- 参加費: 3,000円
- 参加対象: 医師、コメディカル、各種専門学校生
- 申し込み・問い合わせ先: ノボ ノルディスク ファーマ(株) 新潟オフィス
担当: 新潟糖尿病スタッフセミナー係
送付先: 〒951-8055 新潟県新潟市中央区礎町通二ノ町2077 朝日生命新潟万代橋ビル4F
FAX: 025-210-2361
- ※「日本糖尿病療養指導士認定更新のための研修会」として、<第2群>2単位を申請中。
- ※「日本病態栄養学会 日本糖尿病療養指導士認定更新のための研修会」として、<第1群>を申請中。
- ※「日本糖尿病教育・看護学会 日本糖尿病療養指導士認定更新のための研修会」として、<第1群>を申請中。

ADMS「生活習慣病指導員」認定研修会 だれでもなれるメタボのソムリエ

- 日時: 2009年8月27日(木)午後6時30分~午後8時
8月29日(土)午後1時~午後5時
- 会場: 足立区医師会館 〒121-0011 東京都足立区中央本町3-4-4
- プログラム:
8月27日(木)
1. ADMSの理念と生活習慣病指導医の役割・展望
2. 生活習慣病予防の指導に求められる基本的なアプローチ
8月29日(土)
3. 足立区における生活習慣病の状況と対策
4. 生活習慣病の概要(メタボリックシンドロームの概念)
5. 生活習慣病に使用される薬剤とその留意点
6. 歯と口の健康維持・食生活と生活習慣病予防
7. 生活習慣病の改善につなげるための指導のあり方
- 参加費: 認定代2,000円、テキスト代1,000円、1講義1,000円(資格認定が必要なく、知識としてお考えの方は無料)
- 参加対象: 医師、医療従事者
- 申し込み・問い合わせ先: 事前申込 特定非営利活動法人ADMS 担当: ADMS事務局
送付先 FAX: 03-3840-0202 問合せ先 TEL: 03-3840-2111
※ADMS認定 糖尿病療養指導士、ADMS認定 生活習慣病指導医