



図1 初回治療時の注意点と手順

## B

## 妊娠と糖尿病

- 妊娠中の糖代謝異常には、糖尿病が妊娠前から存在している糖尿病合併妊娠と、妊娠中に発見される糖代謝異常がある。後者には、妊娠糖尿病（GDM）と、妊娠時に診断された明らかな糖尿病の2つがある。
- 糖尿病合併妊娠は、GDMに比し胎児に奇形を生ずるリスクが高まる。
- GDMは「妊娠中に初めて発見または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常」で、明らかな糖尿病（20頁：図3の臨床診断で妊娠時に糖尿病と診断されるもの）は含まない。診断基準は非妊娠時と異なる（表25）。

〔表25〕 妊娠糖尿病の定義と診断基準

妊娠糖尿病の定義	妊娠中に初めて発見または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常.
診断基準	75g OGTTにおいて次の基準の1点以上を満たした場合に診断する. 空腹時血糖値 $\geq 92$ mg/dL 1時間値 $\geq 180$ mg/dL 2時間値 $\geq 153$ mg/dL ただし臨床診断において糖尿病と診断されるものは除外する.

日本糖尿病学会糖尿病診断基準に関する調査検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告.  
糖尿病53：461，2010より引用

## 糖尿病合併妊娠や妊娠糖尿病の場合

妊娠初期の空腹時高血糖は胎児奇形を招来する可能性があり、特に若年発症糖尿病女性の場合には、妊娠前の検診や計画妊娠および薬物療法としてインスリン製剤の投与が必要になってくる。

すべてのインスリン製剤が妊娠中に安全に使用できるわけではない。ヒトインスリン製剤が安全に使用できるのは周知の事実である。そのほかに米国 FDA 薬剤胎児危険度分類クラス B の製剤は、2012 年 4 月からレベミルが加わり、基礎インスリン製剤は現在 3 種類が使用できる。残念ながらランタスはまだクラス C、トレシーバは FDA 未承認、ヒューマログ N は米国未発売であり安全性に不安が残る。

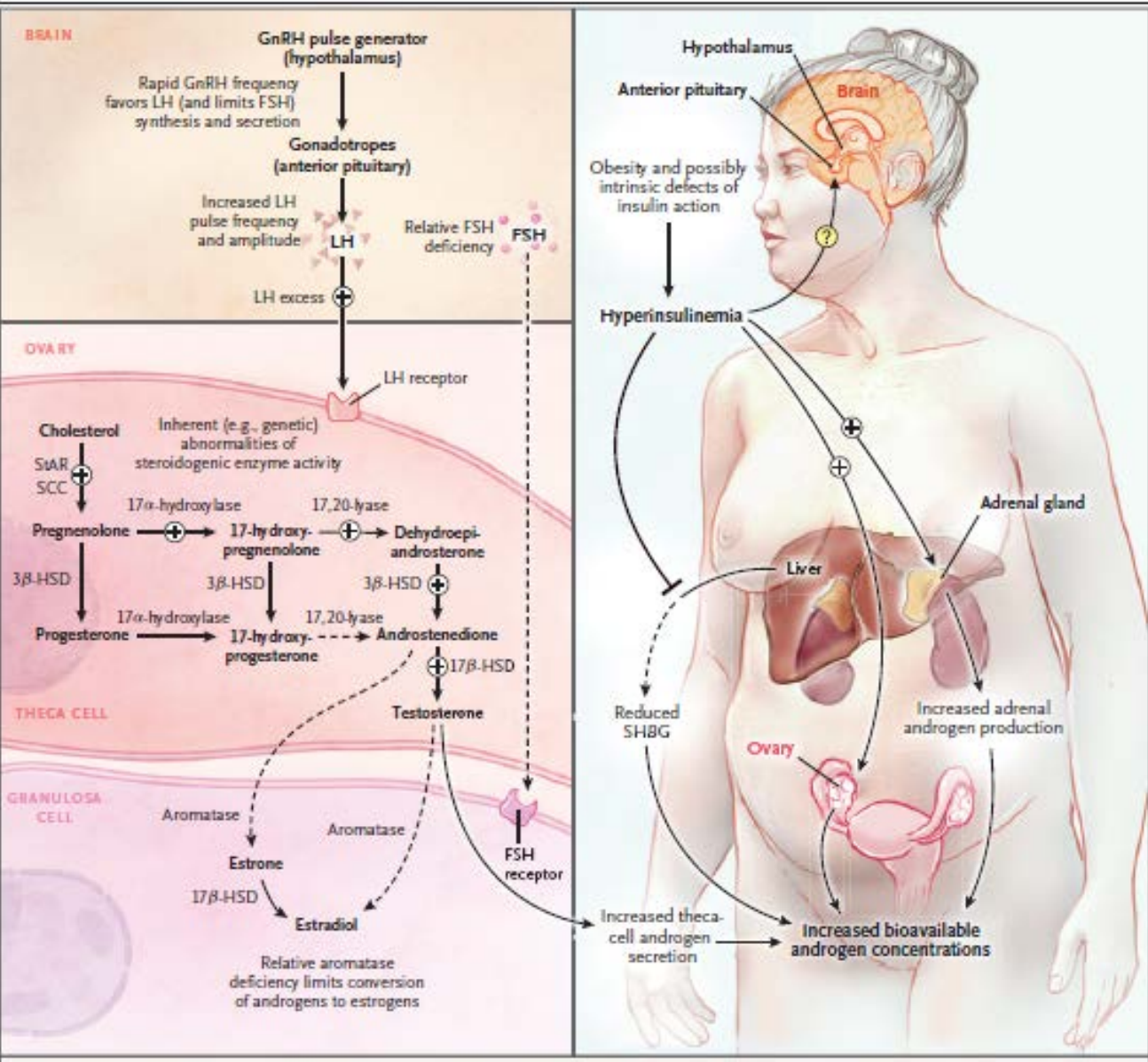
ランタスを用いて安定した血糖コントロールが得られていた患者でも、クラス B の製剤への変更が必要になる。たいていの場合、投与回数を 1 日 2 回として責任インスリンを考えて投与量を調整していく。切り替え後に十分にコントロールが得られない場合は、一時的にでもインスリンポンプ(CSII)療法への変更が必要と判断する。

- 高血糖は催奇形因子であり胎児奇形を誘発する.
- 妊娠を希望する糖尿病女性では、食前 100 mg/dl 以下、食後 2 時間値 120 mg/dl 以下、HbA1c 6.0% 未満にコントロールする.
- 血糖降下薬は催奇形性があり、妊娠中は禁忌である.
- ビグアナイド系の経口血糖降下薬メトホルミンを不妊治療の一環として服用させる場合がある.
- メトホルミン服用群でも先天奇形発生率は上昇しない.

## b. インスリン療法

血糖降下薬には多くの種類があるが、そのいずれもが催奇形性を有することから、妊娠中の投与は禁忌である。インスリン分泌促進薬(商品名: オイグルコン<sup>®</sup>, アマリール<sup>®</sup>, ファステック<sup>®</sup>, グルファスト<sup>®</sup> など)や $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬(グルコバイ<sup>®</sup>, ベイスン<sup>®</sup> など)を使用している場合には中止し、インスリンへの導入を行う。

産婦人科領域では、排卵障害をきたす多嚢胞卵巣症候群症例において、インスリン抵抗性を改善させる目的で、ビグアナイド系の経口血糖降下薬メトホルミン(グルコバイ<sup>®</sup>, メルビン<sup>®</sup>, メトグルコ<sup>®</sup>)を不妊治療の一環として服用させる場合がある。本治療の場合、尿中の妊娠反応が陽性となった段階で服用を中止している。しかし、受精の初期段階では卵はメトホルミンに曝露されているが、奇形の発生率は正常対照群に比べ増加しないことが知られている。



**Figure 1. Basic Pathophysiology of Hyperandrogenemia in the Polycystic Ovary Syndrome.**

Since ovarian steroidogenesis requires gonadotropin stimulation, luteinizing hormone (LH) is a key factor in the hyperandrogenemia of the polycystic ovary syndrome.<sup>2</sup> Progesterone is the primary regulator of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse frequency; however, in the polycystic ovary syndrome, the GnRH pulse generator is relatively resistant to the negative feedback effects of progesterone.<sup>3</sup> This resistance to progesterone negative feedback appears to be mediated by androgen excess (since it is reversed by the androgen-receptor blocker flutamide).<sup>4</sup> Resulting high GnRH pulse frequencies favor production of LH and limit production of follicle-stimulating hormone (FSH), which promote androgen production and interfere with normal follicular development. The polycystic ovary syndrome is associated with inherent abnormalities of ovarian (and adrenal) steroidogenesis: cultured ovarian theca cells from women with the polycystic ovary syndrome secrete excess androgens and precursors,<sup>5</sup> and women with the polycystic ovary syndrome have exaggerated ovarian steroidogenic responses to gonadotropin stimulation.<sup>6</sup> A recent study suggests that increased expression of a *DENND1A* splice variant drives a polycystic ovary syndrome-like steroidogenic phenotype in theca cells.<sup>7</sup> The polycystic ovary syndrome is associated with insulin resistance — which is at least partly independent of obesity — and compensatory hyperinsulinemia.<sup>8</sup> Hyperinsulinemia contributes to hyperandrogenemia in several ways: it augments LH-stimulated androgen production by ovarian theca cells, it potentiates corticotropin-mediated adrenal androgen production, and it inhibits hepatic synthesis of sex hormone-binding globulin (SHBG), which increases free testosterone levels. The precise effects of hyperinsulinemia on gonadotropin secretion remain unclear. 3β-HSD denotes 3β-hydroxysteroid dehydrogenase, 17β-HSD 17β-hydroxysteroid dehydrogenase, SCC cholesterol side-chain cleavage enzyme, and StAR steroidogenic acute regulatory protein.