

表2 母体背景、周産期結果、および75gOGTTの結果：GDM群と正常群の比較

	GDM(n=58)	正常群(n=608)	P値
母体年齢(歳)	32.9±5.5	31.9±5.0	ns
未産婦	25(43.1%)	284(46.9%)	ns
非妊時体重(kg)	59.3±13.8	55.3±11.3	<.05
非妊時BMI(kg/m ²)	24.1±5.4	22.4±4.3	<.05
妊娠中の体重増加(kg)	7.3±4.7	9.7±4.3	<.001
OGTT 施行週数(週)	28.9±3.5	30.5±4.0	<.01
空腹時血糖 (mg/dl)	89.7±13.3	79.4±6.8	<.001
1h-血糖 (mg/dl)	198.9±22.6	144.8±24.0	<.001
2h-血糖 (mg/dl)	172.4±24.3	122.6±22.3	<.001
空腹時IRI(μ U/ml)	8.4±4.6	7.6±5.3	ns
1h-IRI (μ U/ml)	68.8±42.6	72.4±41.9	ns
2h-IRI (μ U/ml)	87.8±54.1	60.4±35.8	<.001
HbA1c(%)	5.3±0.6	5.0±0.5	<.001
HOMA-IR	1.94 ± 1.29	1.53 ± 1.37	<.01
HOMA-β	129 ± 71	199 ± 234	<.001

OGTT, oral glucose tolerance test. BMI, body mass index. IRI, immunoreactive insulin. HOMA, homeostasis model assessment. IR, insulin resistance.

表3 妊娠糖尿病とインスリン抵抗性およびインスリン分泌能指標の関連：多変量ロジスティック回帰分析 (母体年齢、非妊時 BMI、OGTT 施行週数で補正)

	補正後オッズ比	95%信頼区間	P値
HOMA-IR	1.47	1.22-1.76	<.001
HOMA-β	0.99	0.98-0.99	<.001

BMI, body mass index. OGTT, oral glucose tolerance test. HOMA, homeostasis model assessment. IR, insulin resistance.

表4 妊娠糖尿病とインスリン抵抗性の上昇 (HOMA-IR>75th percentile) およびインスリン分泌能低下 (HOMA-β<25th percentile) との関連：多変量ロジスティック回帰分析 (母体年齢、非妊時 BMI、OGTT 施行週数で補正)

	補正後オッズ比	95%信頼区間	P値
HOMA-IR>75 th percentile	4.28	2.05-8.93	<.001
HOMA-β <25 th percentile	4.11	2.08-8.11	<.001

HOMA, homeostasis model assessment. IR, insulin resistance. BMI, body mass index. OGTT, oral glucose tolerance test.

人とやせの婦人を対象として耐糖能正常群と GDM 群について、それぞれ妊娠前、妊娠初期および妊娠後期と経時的に正常血糖グルコースクランプ法を行い、インスリン抵抗性の変化を評価した。いずれの群においても、妊娠初期に比べ妊娠後期にはインスリン抵抗性が有意に増大していることを示した。またやせおよび肥満の GDM 妊婦では、妊娠前からすでに耐糖能正常の妊婦よりもインスリン抵抗性が高いことを明らかにした。このように、GDM 妊婦ではインスリン抵抗性の過剰発現がその病態の根幹であることは多くの研究で裏付けられている。

一方、インスリン分泌に関して、前述した Catalano らの報告で⁸⁾ は、やせの GDM 妊婦では妊娠中のインスリンの初期分泌反応がやせの正常妊婦に対して低下していた。これに対し、肥満の GDM 妊婦ではインスリン第1期分泌反応は対照の肥満妊婦と差を認めなかったが、インスリン第2期分泌反応は GDM 群で有意に増大していたと報告している²⁾。つまり、欧米では一般に肥満を背景としたインスリン抵抗性の増大が妊娠糖尿病の主たる病因と考えられているが、肥満とやせの妊婦では GDM のインスリン分泌能に関して違いがあることを示している。

欧米と比較して肥満妊婦が少ない日本における GDM の病態に関する検討としては、Sakamaki ら³⁾ によるミニマルモデルを用いた検討がある。彼らは、分娩後6カ月以内に耐糖能が正常であることが確認された GDM 既往婦人8名と、妊娠中耐糖能異常を認めなかった非肥満婦人8名に対しミニマルモデルを用いてグルコース感受性、インスリン感受性および早期インスリン分泌反応について比較検討

した。インスリン感受性については両群で差を認めず、GDM 既往婦人では、インスリンの早期分泌反応の低下およびグルコース感受性の低下を認めた。つまり、日本人ではインスリン分泌能が低い婦人が、妊娠の負荷がかかることにより GDM を発症している可能性を示唆した。また安日は⁹⁾、日本人の GDM 妊婦では耐糖能正常妊婦に比べて insulinogenic index (II) が低下していることを報告している。

最近、Miyakoshi ら¹⁰⁾ は、妊娠中に施行した 75g OGTT の結果から β 細胞機能を反映するマーカーとして Disposition index (DI) を用いて妊娠中の GDM 患者の β 細胞機能を後方視的に検討した。彼らは、DM 家族歴、非妊時 BMI、耐糖能異常の程度で補正しても GDM は DI と負の相関があることを示した。つまり、日本人の GDM 患者では、Sakamaki やわれわれの検討結果と同様に β 細胞機能が耐糖能正常妊婦に比べ有意に低下していることを示した。一方、Morikawa ら¹¹⁾ は、overt diabetes in pregnancy 群では、耐糖能正常群に比べ HOMA-IR が亢進し II が低下したものの、overt diabetes in pregnancy を除く GDM 群では、耐糖能正常群と比較して HOMA-IR は高値を示したものの、II は差を認めなかったと報告している。

こうした日本人 GDM 妊婦を対象としたインスリン抵抗性とインスリン分泌能に関する検討では、いずれもインスリン抵抗性の亢進は一致した結果であるものの、インスリン分泌能に関しては結果が異なっている。結果の不一致の一因は、インスリン分泌能の指標として HOMA- β 、Disposition index、あるいは II など用いたインスリン分泌簡易指標が異なっている点が指摘される。HOMA- β はインスリン基礎分泌を、II はグルコース負荷時のインスリンの早期分泌能を、また DI は、インスリン抵抗性でインスリン分泌機能を補正して β 細胞機能をそれぞれ反映した指標である。それぞれの指標が反映するインスリン分泌能の違いが異なる結果の一因となった可能性がある。またインスリン分泌能はインスリン抵抗性と同様に、肥満や妊娠週数などの交絡因子が存在するが、Morikawa らの報告¹¹⁾ では交絡因子の補正が行われていない。

今回われわれは、日本人における GDM 発症の病因として、単にインスリン抵抗性の増大のみならずインスリン分泌能の低下が、年齢、非妊時 BMI、OGTT 施行週数で補正してもなお、おのおの独立して関与していることを明らかにした。こうした病態は日本人の 2 型糖尿病の発症病態そのものである。今回対象としたのは旧診断基準による GDM 妊婦であるが、Miyakoshi ら¹⁰⁾ は新基準¹²⁾ による日本人 GDM 妊婦で DI の低下、

すなわちインスリン分泌能の低下を報告している。日本人においても GDM 既往女性の将来の糖尿病発症のリスクが高いことの病態を裏付けるものであり、糖尿病発症予防の観点から GDM 既往女性の分娩後のフォローアップが重要であることを改めて認識すべきであろう。

文 献

- 1) Buchanan TZ, Metzger BE, Fienkel N, Bergman RN: Insulin sensitivity and β cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 162: 1008-1014, 1990
- 2) Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC: Longitudinal change in obese glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 180: 903-916, 1999
- 3) Sakamaki H, Yamasaki H, Matsumoto K, et al.: No deterioration in insulin sensitivity, but impairment of both pancreatic beta-cell function and glucose sensitivity, in Japanese women with former gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*, 15: 1039-1044, 1998
- 4) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28: 412-419, 1985
- 5) 前畑英介, 矢野正生, 柴 輝男, 他: インスリン抵抗性の評価法: インスリン抵抗性指数 (HOMA-R 法). *日本臨床*, 60 (suppl.8): 341-350, 2002
- 6) 妊娠耐糖能異常の診断と管理に関する検討小委員会: 周産期委員会報告 (妊娠糖尿病について). *日産婦会誌*, 47: 609-610, 1995
- 7) Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS: Insulin action during pregnancy. *Studies with the euglycemic clamp technique*. *Diabetes*, 34: 380-389, 1985
- 8) Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, et al.: Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol*, 264 (1 Pt1): 60-67, 1993
- 9) 安日一郎: 妊娠糖尿病の診断基準に関する一考察: 妊婦耐糖能異常軽症例の検討から. *日産婦会誌*, 43: 1501-1507, 1991
- 10) Miyakoshi K, Saisho Y, Tanaka M, Itoh H, Yoshimura Y: Pancreatic β cell function in women with gestational diabetes mellitus defined by new consensus criteria. *Diabetes Care*, 34: e8. doi:10.2337/dc10-1725, 2011
- 11) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, et al.: Characteristics of insulin secretion patterns in Japanese women with overt diabetes and gestational diabetes defined according to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *J Obstet Gynaecol Res*, 38: 220-225, 2012
- 12) Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al.: International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33: 676-682, 2010

● 症例報告 ●

妊娠中に発現した抗インスリン抗体のため 血糖コントロールが不安定化した妊娠時に診断された 明らかな糖尿病の1例

A case of overt diabetes in pregnancy associated with unstable glucose control due to insulin antibody induced by insulin treatment during pregnancy

橋本 崇史¹⁾ 山下 洋¹⁾ 厨 源平²⁾ 山内 祐樹³⁾
Takashi Hashimoto Hiroshi Yamashita Genpei Kuriya Yuki Yamauchi
楠田 展子¹⁾ 安日 一郎¹⁾
Nobuko Kusuda Ichiro Yasuhi

- 1) 国立病院機構長崎医療センター産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, NHO Nagasaki Medical Center
2) 同・代謝内分泌内科
Department of Metabolism and Endocrinology, NHO Nagasaki Medical Center
3) 対馬いづはら病院産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Tsushima Izuhara Hospital

受付日 2013年2月12日 採択日 2013年5月30日

【要約】 症例は25歳、未産婦。妊娠前の健康診断で糖尿病の疑いを指摘されるも精査を受けていなかった。妊娠13週時に前医で妊娠糖尿病と診断され当科紹介受診した。初診時HbA1c 6.5% (NGSP値)より「妊娠時に診断された明らかな糖尿病」と診断し、食事療法および血糖自己測定開始した。血糖コントロール不良のため妊娠14週から中間型インスリンによるインスリン治療を開始し、さらに妊娠16週よりインスリンリスプロを追加した。妊娠19週時にインスリンリスプロの注射部位の発赤を認めたため、インスリンリスプロから速効型インスリンへ変更した。血糖コントロール不良のため、今回の妊娠中に2度の入院管理を必要とした。妊娠36週の2回目の入院では速効型インスリンからインスリンアスパルトに変更し血糖コントロールを試みたが、夜間の低血糖発作を頻回に認め、インスリンの減量を行うも日中200 mg/dl台の高血糖や深夜の30 mg/dl台の低血糖を認めるなど、血糖の大きな変動を繰り返し、不安定型糖尿病の様相を呈した。妊娠38週4日より分娩誘発を開始し、妊娠39週0日に3320gの男児を経陰分娩した。血糖の乱高下から妊娠中の1型糖尿病の発症も疑い精査を施行したところ、GAD抗体は陰性であったが抗インスリン抗体 $> 5000 \mu\text{U/ml}$ および結合率66%と異常高値であり、抗インスリン抗体の発現が血糖コントロールを不安定化させた原因と考えられた。抗インスリン抗体は血糖コントロールへ影響することはあるといわれるが、妊娠中においても血糖コントロール中に高血糖と低血糖を繰り返し、血糖コントロールが困難な症例では抗インスリン抗体を測定する必要があると考えられた。

● キーワード：妊娠時に診断された明らかな糖尿病、抗インスリン抗体、インスリン療法、低血糖、不安定型糖尿病

結 言

抗インスリン抗体は、1956年にインスリン使用糖尿病患者の血中に初めて証明された¹⁾。さらに、1972年にはインスリン非使用患者において、自発性重症低

血糖発作を頻発し、血中にインスリン自己抗体が証明されるインスリン自己免疫症候群 (insulin autoimmune syndrome: IAS) の存在が明らかとなった^{2,3)}。一方、インスリン治療中の糖尿病患者において出現する抗インスリン抗体は、高親和性かつ低結合能であるため血糖コントロールへの影響はほとんどないとされてい

た4⁶⁾。しかし最近、高血糖や低血糖を繰り返すいわゆる Brittle 型糖尿病を引き起こす IAS に類似した病態を示す症例報告⁷⁻¹⁰⁾が増えている。しかし、妊娠中に抗インスリン抗体で血糖不安定性を認めた報告に関しては、内因性インスリンに対する自己抗体が発現するインスリン自己免疫症候群合併妊娠の症例報告が1例あるのみである¹¹⁾。また妊娠中にインスリン治療で生じた外因性の抗インスリン抗体により血糖不安定性をきたした症例の報告はわれわれの調べた限りではない。今回われわれは、妊娠中のインスリン治療後に発現した抗インスリン抗体が、血糖コントロール不安定化の原因と考えられた妊娠時に診断された明らかな糖尿病の1例を経験したので報告する。

症 例

症例は25歳、0経妊0経産。身長151cm、非妊時体重42.8kg、非妊時BMI18.8。家族歴に母方祖父、母、妹に糖尿病を認めた。既往歴は特記事項なし。現病歴は2010年の健康診断でHbA1c 6.5% (NGSP 値)を指摘されるも放置していた。2011年1月を最終月経として同年3月に近医産婦人科で妊娠と診断された。妊娠10週で尿糖3+、随時血糖136mg/dlを認めたため妊娠11週に施行した75g経口糖負荷試験(OGTT)は、空腹時血糖値105mg/dl、1時間血糖値184mg/dl、および2時間血糖値134mg/dlで妊娠糖尿病(GDM)と診断され、妊娠13週に当院紹介初診となった。初診時のHbA1c値が6.5%(NGSP 値)であり「妊娠時に診断された明らかな糖尿病」と診断した。1800kcal/日の栄養指導を行い、血糖自己測定(SMBG)を開始した。

血糖コントロール不良と判断し、妊娠14週から中間型インスリン(インスリンN)を(6-0-0-0)で開始し徐々に増量した。妊娠15週からインスリンN(14-0-0-0)に速効型インスリン(インスリンR)(4-0-4-0)を追加し、さらに妊娠17週からは、食事摂取が一定しないためインスリンRをインスリンリスプロ(8-0-8-0)に変更した。インスリンの増量にもかかわらず血糖コントロールが不良のため、妊娠18週に血糖コントロール目的で入院管理となった。入院後も夜間の低血糖および食後の高血糖を認めるためにインスリン量を調節した。妊娠19週には6回分食とし、インスリンN(8-0-0-8)およびインスリンリスプロ(18-4-4-0)まで増量した。この頃インスリンリスプロ注射部位に硬結と発赤を認め、インスリンアレルギーが疑われたため同日よりインスリンRへ再び変更した。非特異的IgEおよび抗インスリン抗体はいずれも陰性であった。妊娠20週ごろには分食の時間の調整などにより血糖コントロールが比較的良好となり外来管理とした。以後外来で血糖管理および胎児発育の評価を行った。妊娠27週ごろから、児はややlarge-for-gestational age(LGA)傾向を認めた(図1)¹²⁾。一方、羊水量は妊娠27週時にAFI 26.3cmと軽度の羊水過多を認めた以外は正常羊水量で推移した。妊娠33週ごろから夜間の低血糖や空腹時高血糖および夕食後の高血糖を認め、インスリン量の調節にもかかわらず血糖コントロールが徐々に増悪したため、妊娠36週に分娩前の血糖コントロール目的で再入院となった。入院後、食後高血糖および夜間低血糖の改善目的で、インスリンRをインスリンアスパルトに変更した。妊娠37週にはインスリンN(30-6-0-12)、インスリンアスパルト(36-12-20-0)まで増量した。

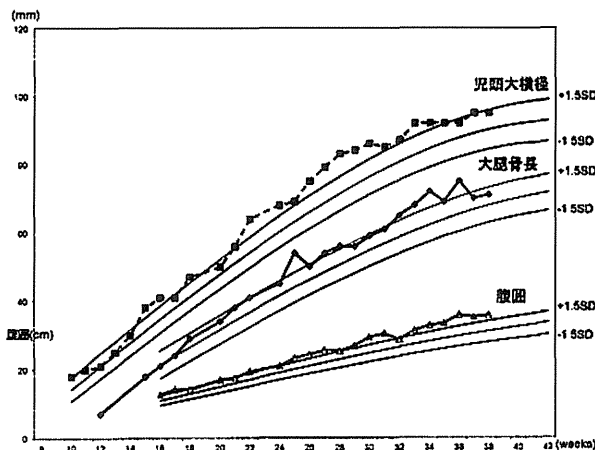


図1 胎児超音波プレグノグラム (基準値は超音波医学 30 (3): J415-438, 2003 から引用⁹⁾)

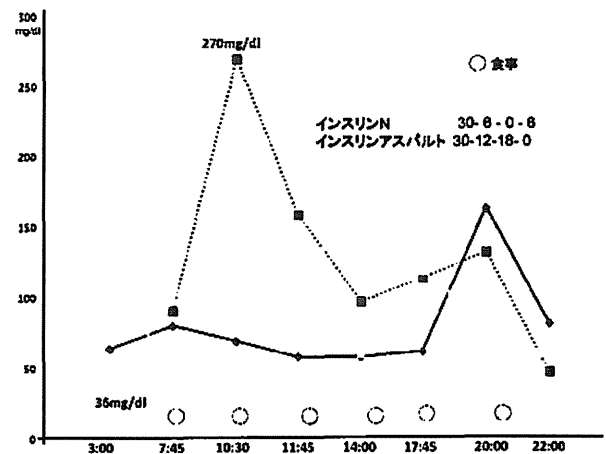


図2 同量の摂取カロリー、同量のインスリン投与下での3日間の血糖変動(妊娠37週)

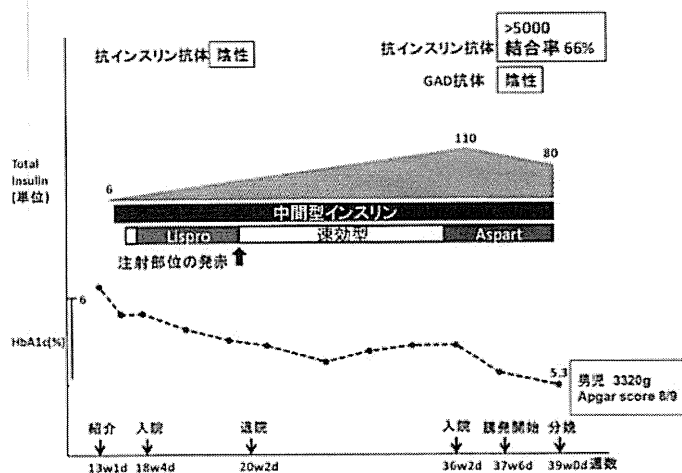


図3 投与インスリン量およびHbA1c値(NGSP値)の妊娠中の推移

その頃より夜間の低血糖を認めるようになり、インスリンを減量した(図2)。しかし、同量のインスリン投与にもかかわらず夜間に30 mg/dl 台の低血糖発作を起し、一方、朝食後血糖は250 mg/dl を超える高血糖から60 mg/dl 台となるなど血糖は大きく変動した(図3)。そのため、血糖コントロール困難と判断し分娩誘発の方針とした。子宮前壁付着胎盤であったため羊水穿刺による胎児肺成熟の確認は行わなかった。妊娠38週4日より分娩誘発を開始し、妊娠39週0日に経膈分娩となった。児は3320gのappropriate-for-gestational age (AGA)の男児でApgar score 9点(1分)/9点(5分)、臍帯動脈血pH 7.249、明らかな奇形を認めなかった。また呼吸障害、低血糖、高ビリルビンなどの新生児合併症も認めなかった。妊娠中に発症した1型糖尿病を疑い分娩前に測定したGAD抗体は陰性であった。一方、同時に測定した抗インスリン抗体は5000 nU/ml以上、結合率は66%と異常高値を示した。分娩直後からインスリンN(8-0-0-0)、インスリンアスパルト(4-3-3-0)に減量したところ、産褥3日目には血糖コントロール良好となり、産褥5日目に母子ともに退院した。分娩後は、当院代謝内分泌内科で外来管理中であるが、産褥7カ月でインスリンを中止し食事療法のみでHbA1c値6.8~7.0%(NGSP)、食前血糖100~130 mg/dlで推移している。一方、インスリン抗体価はインスリン中止後9カ月経った現在も依然として5000 nU/ml以上であるが、結合率19.3%と低下している。

考 察

妊婦以外の抗インスリン抗体により血糖不安定性をきたした症例の報告が増えているが⁷⁻¹⁰⁾、その機序と

しては、抗インスリン抗体にも低親和性と高結合能を示す場合があると報告されている¹³⁾。つまり、そのような症例ではインスリン作用が阻害され重度のインスリン抵抗性を示し日中の高血糖を誘発する一方で、親和性の低さから日中に結合した大量のインスリンが夜間に徐々に遊離され、早朝の低血糖を起こすと考えられている。今回の症例では抗インスリン抗体5000 nU/ml以上と高値で、66%という極めて高い結合率を示していた。抗インスリン抗体の高親和性分画のインスリンとの結合能や親和性は、Scatchard解析でより精密な評価が可能である⁶⁾。今回、Scatchard解析は行っていないものの、同様の食事内容およびインスリン量にもかかわらず、同じ時間帯で血糖値が60 mg/dlから270 mg/dlと大きく変動したこと、夜間の低血糖を認めたこと、妊娠中に発現した抗インスリン抗体が異常高値を示し高い結合率を示したことなどから、抗インスリン抗体の発現が血糖コントロールを困難にしたものと推測された。

抗インスリン抗体陽性症例で血糖コントロール困難な場合の治療としては、ステロイド療法、血漿交換、免疫抑制剤治療、インスリンの変更などが有効だと報告されている^{6, 8, 10, 14)}。今回の症例では、妊娠中であったためインスリンの種類を変更して血糖コントロールを試みたが血糖は安定せず、不安定な血糖の胎児への影響を最小限にするために分娩誘発を行った。幸いに見はAGAで呼吸障害、低血糖、高ビリルビンなどの糖尿病性の新生児合併症を認めなかった。母体の高い結合能を有する抗インスリン抗体と新生児合併症との関連については、今回臍帯血や児から直接抗インスリン抗体の測定を行っておらず不明である。しかし、母体血中のインスリン抗体と臍帯血中インスリン抗体は相関しているが、胎児の血糖とは相関関係を認めなかったという報告もあり¹⁵⁾、今回の結果とも矛盾しない。

また抗インスリン抗体高値が持続しているにもかかわらず産褥期に血糖値のコントロールが妊娠中と比べて著しく改善した理由は、妊娠の終了(胎盤の娩出)により、妊娠によって亢進したインスリン抵抗性の負荷がなくなったこと、そのインスリン感受性の回復によってインスリン必要量が著明に減少したために抗インスリン抗体の影響が少なくなったと推測される。抗インスリン抗体の血糖コントロールへの影響は、ある程度多量のインスリンを必要とする場合に限定される

のかもしれない。また妊娠によるインスリン抵抗性の増大は、その契機となるのかもしれない。

まとめ

妊娠中のインスリン使用患者に抗インスリン抗体が発現し、血糖コントロールが不安定となった妊娠時に診断された明らかな糖尿病の1症例を経験した。インスリンによる血糖コントロール時に、一定の食事およびインスリン量にもかかわらず血糖が大きく変動を繰り返すような症例では、妊娠中でも抗インスリン抗体の発現の有無について検討すべきである。

参考文献

- 1) Pav J, Jezkova Z, Skrha F: Insulin antibodies. *Lancet*. 2: 221-222, 1963
- 2) 平田幸正, 西村ひろみ, 富永将人, 他: インスリン自己免疫を示す低血糖症について. *日内会誌*, 61: 28-36, 1972
- 3) Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y: Drug induced insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*, 83: 19-20, 2009
- 4) Davidson J, De Bra D: Immunologic insulin resistance. *Diabetes*, 27: 307-318, 1978
- 5) Kurts A, Nabarro JD: Circulating insulin-binding antibodies. *Diabetologia*, 19: 329-334, 1980
- 6) 野崎 晃, 立古雅浩, 米井泰治, 他: アナログインスリンの変更が有効であったインスリン抗体陽性糖尿病患者の1例. *Progress in medicine*, 30: 1711-1715, 2010
- 7) 田中秀樹, 内淵安子, 藤岡三鈴, 他: 超速攻型インスリン使用後にインスリン抗体を産生し血糖変動が激しくなった1例. *糖尿病*, 52: 561-567, 2009
- 8) 関谷健一, 栗原 進, 八木慎次, 他: 混合型インスリンアナログ製剤治療中に生じたインスリン抗体による血糖不安定性を来した糖尿病の2症例—成因に関する考察を含めて— *糖尿病*, 54: 361-368, 2010
- 9) Iizuka K, Tomita R, Horikawa Y, et al.: A case of glycemic instability and insulin allergy due to anti-insulin antibodies in a patient with type 2 diabetes. *Diabetology International*, 3: 233-238, 2012
- 10) 保科早里, 近藤智子, 藤岡三鈴, 他: インスリン抗体による夜間低血糖に長期的なステロイド治療が奏功したリウマチ性多発筋痛症併発糖尿病の1例. *糖尿病*, 55: 470-476, 2012
- 11) 浅見政俊, 高木紀美代, 遠藤方哉, 他: インスリン自己免疫症候群合併妊娠の1例. *日産婦会誌*, 48: 853-856, 1996
- 12) 日本超音波医学会 平成14・15年度用語・診断基準委員会: 超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値の公示について. *超音波医学*, 30: J415-438, 2003
- 13) 江口洋子: インスリン自己免疫症候群におけるインスリン自己抗体のScatchard解析について. *東京女子医科大学雑誌*, 59: 1296-1305, 1989
- 14) 秋田悦子, 山田祐也: 抗インスリン抗体陽性者の臨床的背景. *内分泌・糖尿病科*, 20: 606-612, 2005
- 15) Weiss PA, Kalner F, Pürstner P, Zehelleitner G: Anti-insulin antibodies and birth weight in pregnancies complicated by diabetes. *Early Hum Dev*, 53: 145-154, 1998

10

特集 妊娠糖尿病の最先端

産後のフォローアップ

宮越 敬¹⁾, 税所芳史²⁾, 吉村泰典²⁾

1) 慶應義塾大学 医学部 産婦人科 専任講師
2) 慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科 助教
3) 慶應義塾大学 医学部 産婦人科 教授

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus ; GDM) 既往女性は、将来的な糖代謝異常発症のリスクが高い。産後数年以降のみならず1年以内に耐糖能異常を呈することもあるため、GDM既往女性には分娩後の耐糖能評価を含む定期的なフォローアップが推奨される。しかし、現状ではフォローアップ体制は確立されておらず、受診率は十分ではない。“妊娠”はインスリン抵抗性が増大した環境における膵β細胞の機能を評価する“生理的負荷試験”とも換言できる。妊娠を契機に、妊婦および医療従事者が将来的な糖代謝異常のリスクを認識するとともに、アドヒアランスの高いフォローアップ体制を構築することが、2型糖尿病の発症予防に繋がると期待される。

はじめに

GDMは「妊娠中の(生理的)インスリン感受性低下に対し、代償的なインスリン分泌の増加が不十分なために発症する糖代謝異常」である¹⁾。GDM既往女性は、運動不足や肥満などインスリン感受性の低下を生じる種々の環境要因により、糖代謝異常を呈する可能性が高い。

本稿では、GDM既往女性における①糖代謝異常発症のリスク、②産後のフォローアップに関する知見、③産後早期糖代謝異常発症の予測因子、および筆者らの施設における診断基準改訂後のGDMの臨床像について概説する。

GDM既往女性における糖代謝異常のリスク

GDM既往女性は2型糖尿病のハイリスク群である。たとえば、1960～1980年代におけるO'Sullivanらの追跡調査報告では、GDM既往女性における産後20年の2

型糖尿病発症率が約50%であることが示された^{2,3)}。また、Bellamyらはメタ解析により、GDM既往女性の2型糖尿病発症に関する相対リスクが約7倍であることを報告している⁴⁾。さらに、1995～2009年に行われた大規模コホート研究では、GDM既往女性の産後10年時の2型糖尿病発症率は約16%であった(コントロール群:1%) (■表1-A)⁵⁾。この研究では、100g OGTTの異常点数が増えるにしたがって2型糖尿病発症リスクが上昇することも示されている(図1-B)。日本における和栗らの検討では、平均5年の追跡期間におけるGDM既往女性の糖代謝異常発症率は70%であった(2型糖尿病:40%、耐糖能異常:30%)⁶⁾。GDMの診断基準などは報告ごとに若干異なるが、既報をまとめると、産後5～10年における2型糖尿病発症率は約20～60%と推測される。

GDM既往女性では、産後早期における糖代謝異常の進展にも注意を要する。たとえば、Retnakaranらの後ろ向き研究では、妊娠中と産後1年以内の耐糖能の関連が検討されている^{7,8)}。具体的には、GDMおよび軽度耐糖能異常合併妊婦では、正常例に比べて産後3ヵ月時の糖代謝異常の発症頻度が高いこと(■表2)、産後1年時に膵β細胞機能の低下を呈する傾向にあることが明らかとなった。

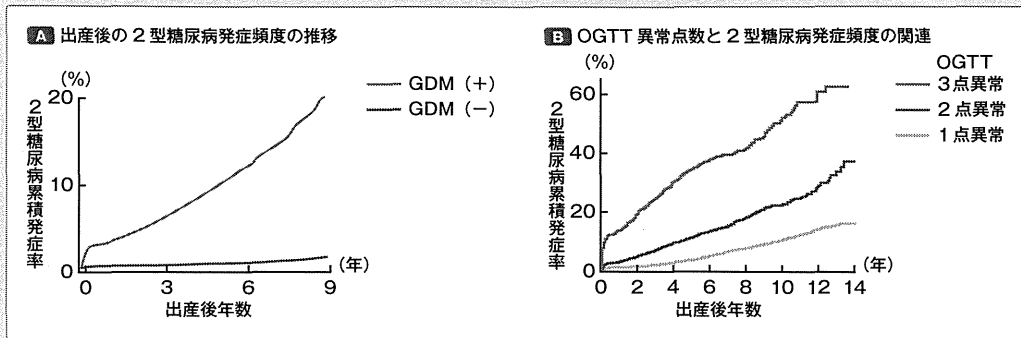


図1 GDM既往女性の2型糖尿病発症リスク(文献5一部改変)

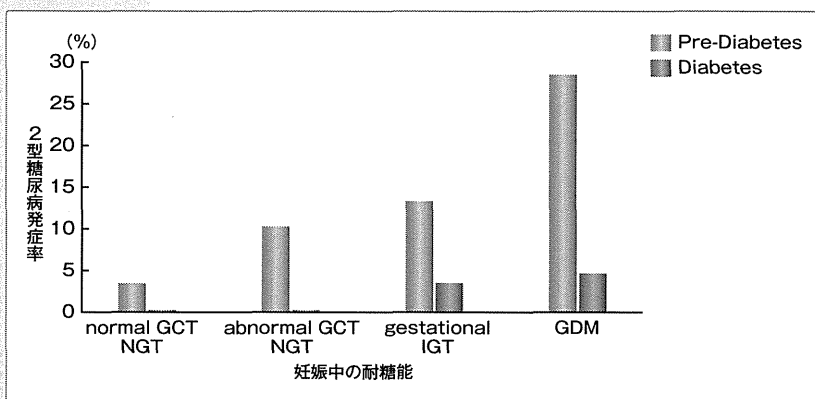


図2 妊娠中の耐糖能と産後3ヵ月時における糖代謝異常発症リスクの関連(文献7一部改変)

Diabetes: 空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl or 75 g OGTT2時間値 ≥ 200 mg/dl
 Pre-diabetes: 空腹時血糖値 110 ~ 125 mg/dl and/or 75 g OGTT2時間値 140 ~ 200 mg/dl
 GCT: glucose challenge test, NGT: normal glucose tolerance, IGT: impaired glucose tolerance,
 GDM: 3-h 100 g OGTTで判定

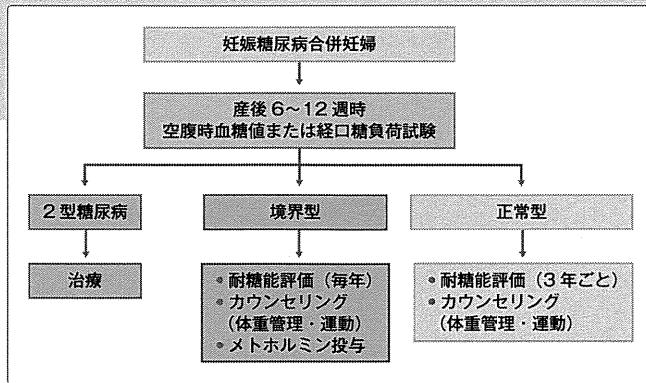
GDM既往女性では、以後の妊娠においてGDMを呈する可能性が高いことも指摘されている。1991～2008年に2回の出産を経験した6万5132名の周産期データを解析した結果、第1子妊娠時GDM例における第2子妊娠時のGDM合併率は41.3%であった(調整オッズ比:13.2, 95% CI 12.0～14.6)⁹⁾。したがって、前回妊娠時にGDMを呈した妊婦に対しては、妊娠初期の耐糖能スクリーニングが必須と考えられる。

2010年、周産期合併症の発症リスクに基づいたGDM診断基準が発表され、日本ではこの新基準がいち早く導入された¹⁰⁾。新基準では、旧基準より軽度の糖代謝異常でもGDMと診断されるが、基準改定後のGDM合併妊婦が産後に糖代謝異常を発症するリスクに関する知見は少ない。たとえば、和栗らの旧基準に基づいたデータ再解析では、新基準GDM既往女性における産後5年時および10年時の2型糖尿病発症率はそれぞれ約20%および約30%

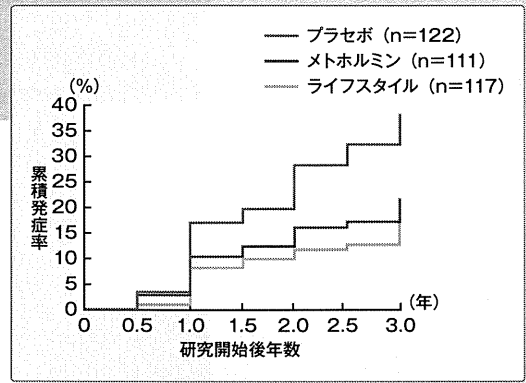
であること、また、OGTT異常点数の増加に伴い2型糖尿病への進展リスクが増大することが判明した¹¹⁾。また、筆者らの施設の周産期データを用いた検討では、OGTT異常点数の増加に伴い膵 β 細胞機能不全の重症度が増大し、産後糖代謝異常の発症リスクが上昇する可能性が示唆された¹²⁾。したがって、基準改訂後のGDM例においても、出産後の定期的な経過観察が望ましいと考えられる。

産後フォローアップおよび早期治療介入

糖代謝異常への進展のリスクを考えると、GDM例では産後早期からの定期的フォローアップが望ましい。たとえば、米国では産後6～12週時にOGTTもしくは空腹時血糖値による耐糖能再評価を行い、その結果に基づいた



■図3 米国におけるGDM合併妊婦の産後フォローアップガイドライン(文献13一部改変)



■図4 GDM既往女性においてライフスタイル介入およびメトホルミン投与が2型糖尿病発症に与える影響(文献18一部改変)

フォローアップが提唱されている(■図3)¹³⁾。一方、日本産科婦人科学会の診療ガイドラインでは産後6~12週時にOGTTによる耐糖能再評価が推奨されているが、現時点では初回耐糖能評価後のフォローアップ間隔などについては言及されていない^{14,15)}。

GDM既往女性では、運動および食生活に注意を払い、インスリン感受性の低下を防ぐことが2型糖尿病発症の予防に繋がる。ヒスパニック系GDM既往女性を対象としたBuchananらの後ろ向き研究では、インスリン感受性改善薬(トログリタゾン)投与が2型糖尿病発症の予防および膵β細胞機能の維持に寄与することが明らかとなった¹⁶⁾。また、耐糖能異常(IGT)患者を対象としたライフスタイル介入およびメトホルミン投与の効果を検討したDiabetes Prevention Program(DPP)には350名のGDM既往女性が含まれており、GDM既往女性に関するサブグループ解析が報告されている^{17,18)}。3年間の追跡調査の結果、対照群に比べて、ライフスタイル介入群およびメトホルミン投与群では2型糖尿病発症率が約50%低下することが明らかとなった(■図4)。したがって、GDM既往女性においても、IGT患者と同様にライフスタイル介入とメトホルミン投与の両方が2型糖尿病発症予防に有効であった。

産後フォローアップの現状

欧米・アジアを中心に、肥満および2型糖尿病の人口

増加が社会的問題となっている。GDM既往女性における注意深いフォローアップは肥満および2型糖尿病の予防策とされるが、産後耐糖能検査の受診率は決して高くはない。たとえば、米国西海岸の医療グループであるKaiser Permanente Northern Californiaにおける調査では、1995年に約20%であった産後耐糖能検査の受診率は年々上昇傾向を示したものの、2006年の受診率は約60%にとどまった¹⁹⁾。また、2008~2010年の臨床研究報告のsystematic reviewでは、産後の受診率は34~73%であることが示されている²⁰⁾。フォローアップ率が低い理由として、医療従事者や産婦自身の認識不足、医療費の問題、またフォローアップ体制の不備などが指摘されている。実際に、産婦や医療従事者への教育、電話や郵便・メールを用いたGDM既往女性への積極的な働きかけがフォローアップ率の向上に有効であった臨床研究も報告されている²¹⁾。

これまで日本では、GDM診療に関する全国レベルでの実態調査は行われていなかった。そこで筆者らは、日本周産期・新生児医学会専門医制度研修施設(研修施設:650施設)および日本産婦人科医会所属の産婦人科医療施設(医会施設:2072施設)を対象に、糖代謝異常スクリーニングおよびGDM診療に関するアンケート調査を施行した²²⁾。調査では1140施設(研修施設:338施設、医会施設:802施設)から回答が得られた(回答率42%)。1140施設のうち、GDM例に対してOGTTによる産後耐糖能評価を行っている施設は593施設であった。糖尿病専門医勤務の有無別にみると、専門医勤務施設のほうが不在施設よりもフォローアップに対する認識が高い傾向を認

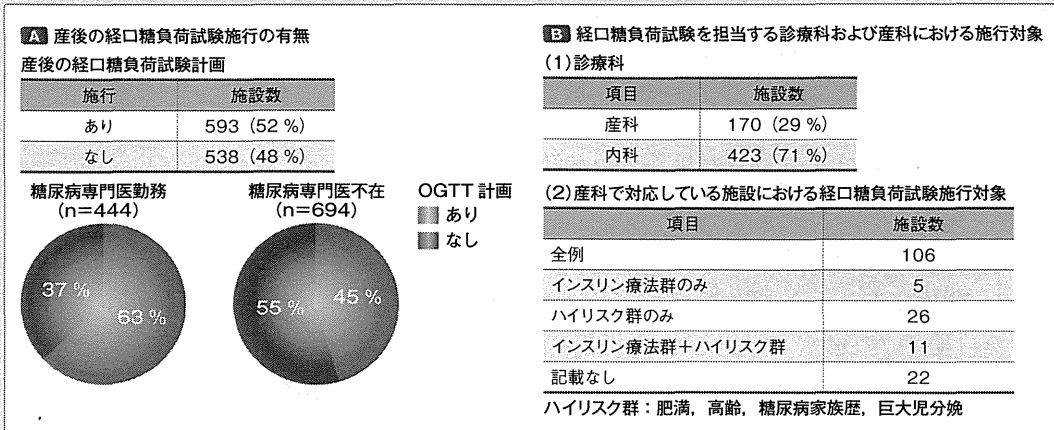


図5 GDM合併妊婦における産後耐糖能検査の現状(文献22一部改変)

表1 GDM既往女性における糖尿病への進展に関する因子

肥満(BMI ≥ 25)
妊娠初期に診断されたGDM
インスリン療法導入
糖尿病家族歴
複数回の妊娠におけるGDM

表2 75g OGTTを用いた膵β細胞機能の評価法(oral disposition index) (文献24一部改変引用)

1. $IS_{OGTT} \times AUC_{ins}/glu$
2. $insulinogenic\ index \div fasting\ plasma\ insulin$

● IS_{OGTT} : insulin sensitivity index from OGTT
 $= 10000 / \sqrt{(FPG \times FPI) \times (mean\ G \times mean\ I)}$

● AUC_{ins}/glu : area-under-the-insulin-curve to area-under-the-glucose-curve
 $= AUC_{ins} \div AUC_{glu}$

● $insulinogenic\ index = (Insulin_{30\ min} - Insulin_{0\ min}) \div (PG_{30\ min} - PG_{0\ min})$

FPG : fasting plasma glucose (mg/dl), FPI : fasting plasma insulin (μ U/ml)
 mean G, mean I : mean value during OGTT, calculated using the trapezoidal rule
 Use measurements at 0, 60, 120 min
 Oral disposition indexとして, $IS_{OGTT} \times AUC_{ins}/glu$ および $Insulinogenic\ Index / fasting\ plasma\ insulin$ が提唱されている。

めた(図5-A)。また, OGTTによる産後耐糖能評価を行っている593施設のうち170施設では産科医がフォローアップを担当し, そのうち過半数の施設で「GDM全例」をOGTT施行対象としていることが判明した(図5-B)。今回のアンケート調査からは, 日本においても産後の耐糖能検査の重要性に関する産科医の認識は決して十分とはいえず, フォローアップ体制の構築には産科医と内科医の連携が必要とされる現状が明らかとなった。

産後糖代謝異常発症のハイリスク群

表1に, GDM例において2型糖尿病進展と関連するリスク因子を示す。最近では, Baptiste-Robersらが一定基準を満たす臨床研究報告のsystematic reviewを行い, ①肥満, ②妊娠初期診断, ③インスリン療法の導入が2

型糖尿病進展のリスク因子であることを示している²³⁾。

2型糖尿病の病態に関する膵β細胞機能の評価を目的として, OGTTを用いた指標(oral disposition index ; oral DI)が提唱されている(表2)²⁴⁻²⁶⁾。Utzschneiderらの検討によると, $insulinogenic\ index / fasting\ plasma\ insulin$ はOGTT施行10年後の2型糖尿病の発症予測に有用であった²⁷⁾。そこで, 筆者らは自施設において診療した旧基準時のGDM例(51例)を対象とし, 膵β細胞機能指標による産後早期の糖代謝異常発症予測を試みた^{12, 28)}。Oral DIとして $IS_{OGTT} \times AUC_{ins}/glu$ を用いた場合, receiver-operating characteristic (ROC) 解析から感度および特異度がそれぞれ61%および80%であることが明らかになった(図6)。一方, $insulinogenic\ index / fasting\ plasma\ insulin$ も同等の予測能を示したが(感度および特異度: 67%および83%, カットオフ値: 0.064), BMIおよび糖尿病家族歴で調整した結果, $IS_{OGTT} \times AUC_{ins}/glu$ のほうが産後早期の糖代謝異常発症予測に

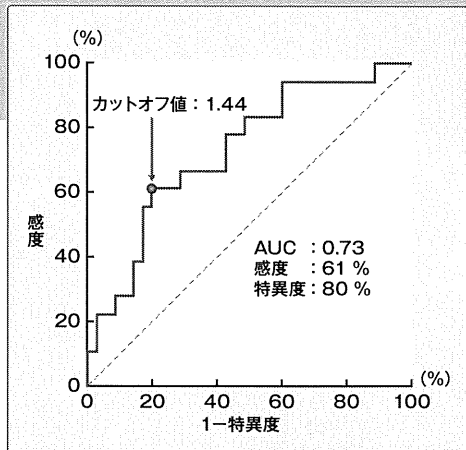


図6 GDM診断時の膵β細胞機能指標による産後糖代謝異常の発症予測(文献12改変)
膵β細胞機能指標としてIS_{OGTT} × AUC_{Ins/glu}を用いた場合のreceiver-operating characteristic解析結果を示す。

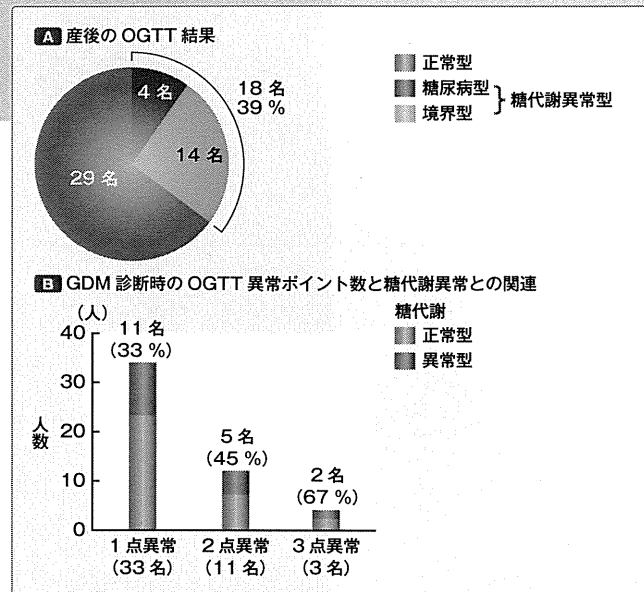


図7 基準改定後のGDM合併妊婦の産後耐糖能(文献29)

有用な指標であると考えられた。

診断基準改定後のGDM合併妊婦の臨床像と産後早期糖代謝異常発症の予測指標

筆者らの施設では、産科と内科が連携して糖代謝異常合併妊娠の周産期管理を行っている。具体的には、GDM例には原則として血糖自己測定を行い、食事療法のみで血糖コントロールが不良の場合は積極的にインスリン療法を導入する。また、産後1ヵ月ごろに内科外来を再診し、体調を確認したうえで内科での耐糖能検査の日程を決定している。基準改定後の2011年1月～2012年5月に周産期管理を行ったGDM合併妊婦90名のうち47名が産後4～6ヵ月に耐糖能評価を受けた(産後フォローアップ率:52%)。具体的には、糖代謝正常29名、糖代謝異常型18名(境界型14名、糖尿病型4名)であった(図7-A)²⁹⁾。また、GDM診断時のOGTT異常点数別に検討すると、OGTT1点、2点および3点異常例のそれぞれ33%、45%、67%において糖代謝異常を認めた(図7-B)。以上より、約40%のGDM既往女性に糖代謝異常を認め、OGTT異常点数の増加に伴い糖代謝異常を示す頻度が高くなる可能性が示唆された。

「産後糖代謝異常発症のハイリスク群」で示したように、筆者らの解析では、膵β細胞機能の指標は「旧基準GDM例」の産後早期糖代謝異常の予測に有用であった。そこで、同様の手法を用いて「基準改定後のGDM例」の産後早期糖代謝異常の予測指標を検討した²⁹⁾。まず、糖代謝正常型および異常型におけるGDM診断時の臨床像を比較したところ、OGTT1時間・2時間値、インスリン分泌(AUC_{Ins/glu})および膵β細胞機能指標(Oral DI)に関して両群間で有意差を認めた(表3)。なお、両群の母体背景(年齢、糖尿病家族歴、BMI、肥満など)は同等であった。さらに、ROC解析では、OGTT1時間値およびOral DIがほぼ同等の予測能を示した(カットオフ値:160 mg/dlおよび1.72)(表4)。このように、基準改定後でも妊娠中のOGTT結果を用いた発症予測は産後早期の糖代謝異常発症者の抽出に有用と考えられ、今後多数例を用いて検討予定である。

おわりに

GDM既往女性は将来的な糖代謝異常のハイリスク群である。産後に耐糖能評価を行うことが推奨されているが、現状ではその受診率は決して十分ではない。フォローアッ

特集 妊娠糖尿病の最先端

表3 妊娠糖尿病診断時の血糖プロフィールおよびmetabolic phenotype (文献29一部改変)

A 血糖プロフィール

		産後糖代謝正常群 (n=29)	産後糖代謝異常群 (n=18)
OGTT (血糖値)	0分値 (mg/dl)	88.6 ± 8.4	87.7 ± 7.8
	1時間値 (mg/dl)	157.2 ± 33.9	185.6 ± 21.3*
	2時間値 (mg/dl)	137.8 ± 32.6	160.3 ± 23.9**
OGTT2/3点陽性(例)	7 (24%)	7 (39%)	
ハイリスクGDM (例)	0 (0%)	1 (5.6%)	

B metabolic phenotype

	産後糖代謝正常群 (n=29)	産後糖代謝異常群 (n=18)
IS _{OGTT}	6.01 ± 3.49	6.41 ± 3.25
AUC _{ins} /glu	0.47 ± 0.24	0.32 ± 0.13*
Oral DI	2.19 ± 0.10	1.74 ± 0.12**

ハイリスクGDM : OGTT2時間値 > 200 mg/dl かつ HbA1c (JDS) < 6.1%

Oral DI = IS_{OGTT} × AUC_{ins}/glu

*p < 0.01, **p < 0.05

表4 GDM診断時の臨床像を用いた産後糖代謝異常の予測 (文献29一部改変)

OGTT (血糖値)	感度 (%)	特異度 (%)	ROC曲線下面積
1時間値	94	48	0.74
2時間値	89	51	0.70
Oral DI	72	71	0.74
AUC _{ins} /glu	61	67	0.68

プ率の向上には、①妊婦・産褥婦に適切な医療情報を提供すること、②GDM診療に携わる医療従事者(産科・内科医師、助産師、看護師)がフォローアップの重要性を再認識すること、③アドヒアランスの高いフォローアップ体制を確立すること、などが必要である。産科と内科が積極的に連携してGDM診療にあたることで、フォローアップ率の向上に寄与すると考えられる。

文献

- Buchanan TA *et al.*, Nat Rev Endocrinol. 2012; 8(11): 639-49.
- O'Sullivan JB, Diabetes. 1991; 40 Suppl 2: 131-5.
- O'Sullivan JB, In: Diabetes mellitus in pregnancy. 2nd ed. Churchill Livingstone; 1995.
- Bellamy L *et al.*, Lancet. 2009; 373(9677): 1773-9.
- Chodick G *et al.*, Diabet Med. 2010; 27(7): 779-85.
- 和栗雅子 他, 日本未病システム学会雑誌. 2006; 12: 148-51.
- Retnakaran R *et al.*, Diabetes Care. 2008; 31(10): 2026-31.
- Retnakaran R *et al.*, Diabetes Care. 2010; 33(8): 1798-804.
- Getahun D *et al.*, Am J Obstet Gynecol. 2012; 203(5): 467 e461-6.
- 糖尿病の分類と診断基準に関する調査検討委員会, 糖尿病. 2010; 53: 450-67.
- 和栗雅子, 新診断基準による妊娠糖尿病合併女性の糖代謝予後に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金「女性における生活習慣病戦略の確立—妊娠中のイベントにより生活習慣病ハイリスク群をいかに効果的に選定し予防するか」. 平成23年度 総括・分担研究報告書. 2012; 44-50.
- 宮越 敬, 日本産科婦人科学会雑誌. 2012; 64 (11): 2265-78.
- Landon MB *et al.*, In: Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 6th ed. Saunders; 2012.
- 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会, 産婦人科診療ガイドライン産科編. 2011; pp16-20.
- 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会, 産婦人科診療ガイドライン産科編. 2011; pp142-6.
- Buchanan TA *et al.*, Diabetes. 2002; 51(9): 2796-803.
- The Diabetes Prevention Program Research Group, Diabetes Care. 1999; 22(4): 623-34.
- Ratner RE *et al.*, J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(12): 4774-9.
- Ferrara A *et al.*, Diabetes Care. 2009; 32(2): 269-74.
- Tovar A *et al.*, Prev Chronic Dis. 2011; 8(6): A124.
- Vesco KK *et al.*, Am J Obstet Gynecol. 2012; 207(4): 283.e1-6.

- 宮越 敬, 妊婦健診時の糖代謝異常のスクリーニングと妊娠糖尿病管理に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金「妊娠を起点とした将来の女性および次世代の糖尿病・メタボリック症候群発症予防のための研究」. 平成24年度 総括・分担研究報告書. (本年6月頃報告書発刊予定)
- Baptiste-Roberts K *et al.*, Am J Med. 2009; 122(3): 207-14.e4.
- 宮越 敬 他, 産科と婦人科. 2012; 79: 39-43.
- Retnakaran R *et al.*, Obesity (Silver Spring). 2008; 16(8): 1901-7.
- Retnakaran R *et al.*, Diabet Med. 2009; 26(12): 1198-203.
- Utzschneider KM *et al.*, Diabetes Care. 2009; 32(2): 335-41.
- Saisho Y *et al.*, Diabetes Care. 2012; 35(4): e32.
- 宮越 敬 他, 糖尿病と妊娠. (学会記録として投稿中)

Profile

宮越 敬 (みやこし けい)

1992年 慶應義塾大学 医学部 卒業

2009年 慶應義塾大学 医学部 産婦人科 専任講師, 現在に至る。

税所芳史 (さいしよ よしふみ)

慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科 助教

吉村泰典 (よしむら やすのり)

慶應義塾大学 医学部 産婦人科 教授

- sensitivity to glucose during pregnancy. *J Endocrinol* 183: 469-476, 2004.
- 13) 金子和真, 植木浩二郎: 膵β細胞増殖を調節するシグナル—インスリンシグナル (1) インスリン/IGF-1受容体—PI3キナーゼ. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 30: 3-14, 2010.
- 14) Rieck S, et al: The transcriptional response of the islet to pregnancy in mice. *Mol Endocrinol* 23: 1702-1712, 2009.
- 15) Schraenen A, et al: Placental lactogens induce serotonin biosynthesis in a subset of mouse beta cells during pregnancy. *Diabetologia* 53: 2589-2599, 2010.
- 16) Ekholm R, et al: Monoamines in the pancreatic islets of the mouse. Subcellular localization of 5-hydroxytryptamine by electron microscopic autoradiography. *Diabetologia* 7: 339-348, 1971.
- 17) Kim H, et al: Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med* 16: 804-808, 2010.
- 18) Georgia S, et al: Pregnancy hormones boost beta cells via serotonin. *Nat Med* 16: 756-757, 2010.
- 19) Nadal A, et al: The role of oestrogens in the adaptation of islets to insulin resistance. *J Physiol* 587: 5031-5037, 2009.

2 インスリン感受性の観点から

1. はじめに

「インスリン感受性」は標的組織におけるインスリンの作用効果(効き具合)を意味する。正常妊娠では、胎児の主なエネルギー源であるグルコース供給の確保のために妊娠に伴いインスリン感受性が低下する。本稿では妊娠時のインスリン感受性の変化とその要因, 妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus; GDM)におけるインスリン感受性-インスリン分泌反応を中心に概説する。

2. 妊娠の進行に伴うインスリン感受性の変化

生体内におけるインスリンの主な作用臓器は肝臓と末梢組織(主に骨格筋および脂肪組織)である。具体的に、インスリンの主な作用は肝臓ではグリコーゲン合成促進・分解抑制, 糖新生の抑制, 解糖系の促進, 蛋白や脂肪の合成促進, 骨格筋ではグルコースやアミノ酸の取り込み促進, 脂肪組織では中性脂肪の分解抑制, 脂肪の合成促進, グルコースの取り込み促進である。

1990年代, 最も精度の高い手法であるグルコースクランプ法を用いて妊婦のインスリン感受性が検討された¹⁾。本法では, 一定量のインスリン持続静注下で血糖値を一定状態に維持するために追加注入しなければならないブドウ糖量を用いてインスリン感受性が評価される。Catalanoらのlongitudinal studyは妊娠時のインスリン感受性に関する代表的臨床研究である²⁻⁴⁾。この研究では, 妊娠時, 特に妊娠後期には肝臓における糖新生の亢進を認めることから, 妊娠に伴う肝臓のインスリン感受性低下が示された。また, 標準体重・正常耐糖能例において, 末梢組織も含む全身のインスリン感受性は, 非妊娠時に比べ妊娠初期(妊娠12~14週)には約10%, 妊娠後期(妊娠34~36週)には約50~60%低下することが明らかとなった(図1)。また, 肥満・正常耐糖能例においても

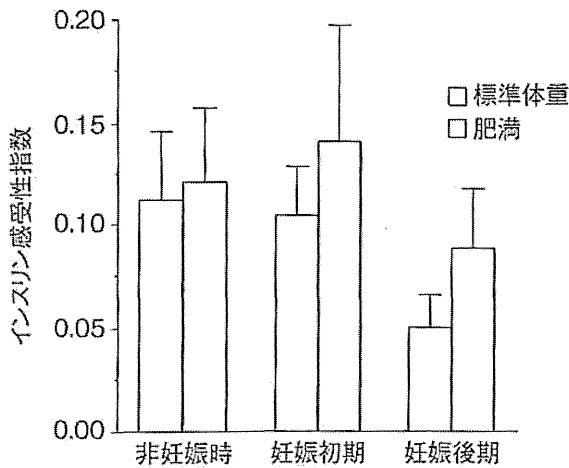


図1 正常耐糖能におけるインスリン感受性の推移 (文献1改変)

グルコースクランプ法を用いて、正常耐糖能の非妊娠時、妊娠初期（妊娠12～14週）、妊娠後期（妊娠34～36週）のインスリン感受性が標準体重と肥満に分けて検討された。

非妊娠時に比べ妊娠後期にはインスリン感受性は低下傾向を示した。興味深いことは、肥満妊婦では非妊娠時に比べ妊娠初期にはインスリン感受性が軽度上昇傾向を示すことである。このインスリン感受性上昇の原因の1つとしては妊娠成立後の栄養管理の寄与が考えられている。なお、妊婦のインスリン感受性の検討にあたっては妊娠の進行に伴い増加する胎児・胎盤系へのグルコース供給量も考慮する必要がある。したがって、グルコースクランプ法で得られたインスリン感受性の低下率は実際よりもやや過大評価となっている可能性にも注意すべきである。

グルコースクランプ法はインスリン感受性評価法の“gold standard”であるが、妊婦にとっては侵襲的、かつ手技と解析が煩雑な検査である。そのため、多数例を対象とした臨床疫学研究へのグルコースクランプ法の導入は極めて困難である。そこで、日常臨床で行われる経口糖負荷試験（OGTT）に基づいたインスリン感受性指標が提唱された。頻用される指標は、全身のインスリン感受性を反映する Insulin sensitivity index from OGTT (IS_{OGTT})、主に肝臓におけるインスリン感受性を反映する Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) と Homeostasis model of assess-

表1 経口糖負荷試験を用いたインスリン感受性指標

$\frac{10000}{\sqrt{(FPG \times FPI) \times (\text{mean G} \times \text{mean I})}}$
Insulin sensitivity index from OGTT: IS _{OGTT}
$\frac{1}{\log(FPG) + \log(FPI)}$
Quantitative insulin sensitivity check index: QUICKI
$\frac{FPG \times FPI}{405}$
Homeostasis model of assessment of insulin resistance: HOMA-IR

FPG: 空腹時血糖値 (mg/dl), FPI: 空腹時インスリン値 (μU/ml)
 mean G, mean I: OGTT時の平均血糖・インスリン値(台形法を用いて算出)

ment of insulin resistance (HOMA-IR) である(表1)⁵⁾。Kirwanらの検討によると、妊婦においてはQUICKIおよびHOMA-IRに比べると、IS_{OGTT}の方がグルコースクランプ法とより高い相関を示した⁶⁾。したがって、OGTT指標の中では、妊婦のインスリン感受性評価にはIS_{OGTT}が有用とされている。最近発表されたQvigstadらのIS_{OGTT}を用いた臨床研究では、妊娠初期に比べ後期ではインスリン感受性が低値を示すことが報告されている⁷⁾。また、日本人妊婦を対象とするOGTT指標を用いた研究においても、妊娠初期～後期にかけてのインスリン感受性の低下が認められた⁸⁾。

3. 妊娠時のインスリン感受性に影響を与える因子

これまでの検討から、妊娠後期に増加する胎盤由来ホルモン、コルチゾールやプロラクチン、脂肪組織からの遊離脂肪酸・トリグリセリド、サイトカインなどが妊娠時のインスリン感受性の変化に関与すると考えられている¹⁾。

human placental lactogen (hPL) は妊娠時のインスリン感受性への関与が示唆されている胎盤由来ホルモンの代表例である。hPLは合胞体絨毛細胞で産生されるポリペプチドホルモ

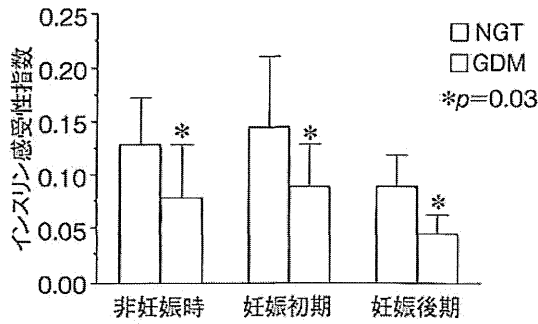


図2 正常耐糖能および妊娠糖尿病におけるインスリン感受性の推移 (文献4を改変)

グルコースクランプ法を用いて、正常耐糖能および妊娠糖尿病の非妊娠時、妊娠初期(妊娠12~14週)、妊娠後期(妊娠34~36週)のインスリン感受性が比較検討された。

ンであり、妊娠5週頃から母体血中に検出され、その血中濃度は妊娠34~36週にかけて増加する。このhPLは、(1) 絨毛細胞からのレプチン分泌抑制作用、(2) 抗インスリン作用、(3) 脂肪分解作用を有しているため、妊娠の進行に伴うインスリン感受性低下の主因と考えられてきた。このほか高濃度のエストロゲンやプロゲステロンもインスリン感受性の低下を惹起することが報告されている^{9,10}。

トリグリセリドの母体血中濃度は、非妊時に比べ妊娠後期には2~3倍に増加する¹¹。増加したトリグリセリドの分解産物である遊離脂肪酸は肝臓における解糖系およびグリコーゲン

合成阻害に関与し、さらに骨格筋ではグルコース取り込み抑制を介して、妊娠時のインスリン感受性低下に関与することが予想される。

胎盤由来ホルモン、コルチゾール、プロラクチンやサイトカインを総合的に検討したKirwanらの検討では、脂肪組織に浸潤するマクロファージや絨毛細胞から分泌される tumor necrosis factor- α (TNF- α) がインスリン感受性低下に強く関与することが明らかとなった¹²。具体的には、非妊娠時、妊娠初期および後期におけるインスリン感受性および母体血中TNF- α 濃度に関する解析では、妊婦のインスリン感受性は胎盤由来のTNF- α と高い相関を示した。したがって、hPLのみならずTNF- α もインスリン感受性変化の中心的役割を果たすと考えられている。

4. 妊娠糖尿病におけるインスリン感受性

Catalanoらによるグルコースクランプ法では、GDM合併妊婦のインスリン感受性は正常耐糖能に比べ有意に低値を示した(図2)^{3,4}。興味深いことに、正常耐糖能に比べGDM発症妊婦では非妊娠時よりインスリン感受性の低下が認められた。その後の研究においても同様の結果が得られ、正常耐糖能に比べGDM発症妊婦のインスリン感受性はより低値を示すことが

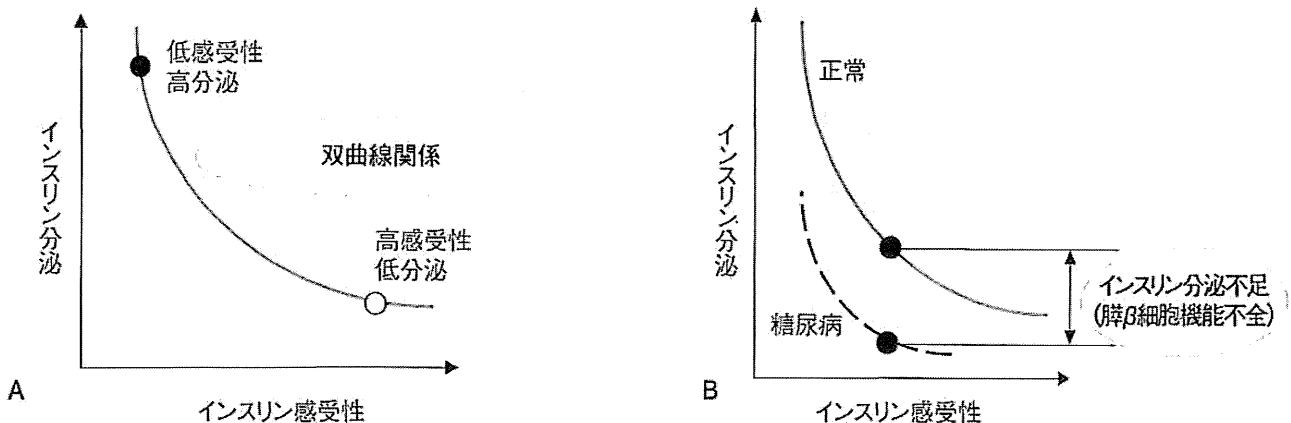


図3 インスリン感受性-インスリン分泌反応

- A. インスリン感受性-インスリン分泌反応：インスリン分泌はインスリン感受性の影響を受け、両者は双曲線関係(hyperbolic relation)にある。
- B. 健常および耐糖能異常でのインスリン感受性-インスリン分泌反応：同じインスリン感受性であっても、健常例に比べ糖尿病ではインスリン分泌が不足している、すなわち膵 β 細胞機能不全(β cell dysfunction)の状態にある。

判明した。

5. インスリン感受性-インスリン分泌反応からみた GDM の病態

一般に、インスリン感受性が高い状態では膵β細胞からのインスリン分泌量は少なく、またインスリン感受性が低い時にはインスリン分泌は増加する。このように、膵β細胞からのインスリン分泌はインスリン感受性の変化に影響を受け、両者は負のフィードバックを介した双曲線関係 (hyperbolic relation) にある (図 3A)¹³⁾。したがって、妊娠時のインスリン感受性の変化を考えると、妊娠後期にはインスリン分泌が増加するものと推測される。実際、グルコースクランプ法を用いた検討では、妊娠経過に伴うインスリン分泌の増加が確認された¹⁾。

非妊婦を対象にしたこれまでの検討では、健常例から 2 型糖尿病への耐糖能異常の進展に伴い、インスリン感受性-インスリン分泌反応曲線が左下方にシフトすることが判明した (図 3B)^{13, 14)}。このことから、同じインスリン感受性であっても、健常例に比べ糖尿病例ではインスリン分泌が不足している、すなわち膵β細胞機能不全 (β cell dysfunction) の状態にあると考えられる。

この膵β細胞機能に着目した考え方は GDM についても応用されている。Buchanan らは、グルコースクランプ法を用いて妊娠後期と産褥期のインスリン感受性-インスリン分泌反応を検討した¹⁵⁾。その結果、健常妊婦に比べ GDM 合併妊婦ではインスリン感受性-インスリン分泌反応曲線が左下方にシフトすること、すなわち膵β細胞機能不全が存在することが示された。その後、OGTT 指標を用いた検討も行われ、欧米人では GDM における膵β細胞機能不全の関与が提唱された¹⁶⁾。

インスリン感受性-インスリン分泌反応が双曲線関係を示すことから、Bergman らは両者の積を Disposition Index (DI) と称し、これを膵β細胞機能指標として提唱した¹³⁾。OGTT 指標を用いた DI (Oral DI) も検討され、

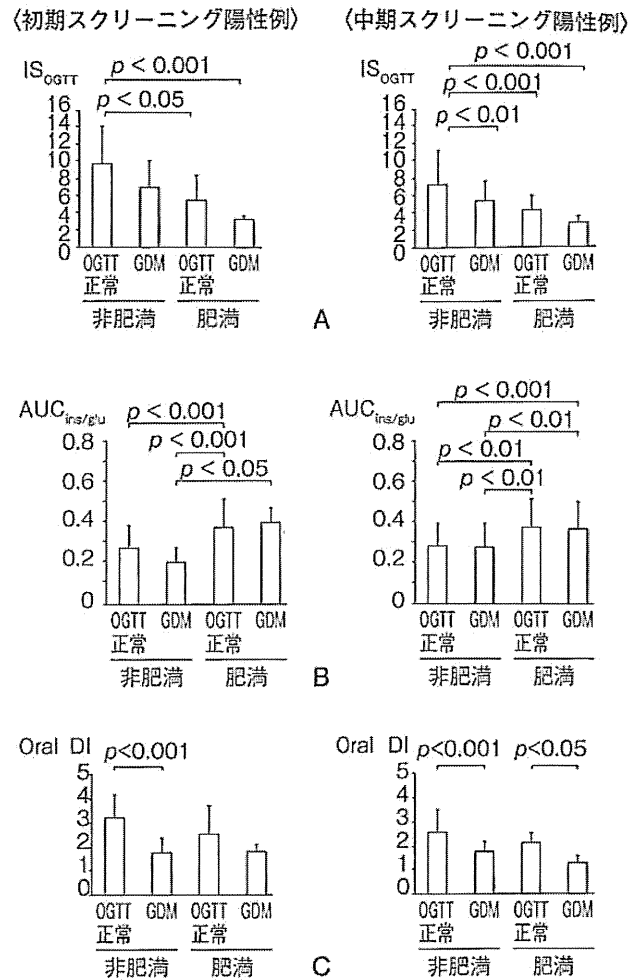


図 4 正常耐糖能および妊娠糖尿病におけるインスリン感受性、インスリン分泌、膵β細胞機能の比較 当院で妊娠初期および中期にそれぞれ危険因子 (肥満、糖尿病家族歴、巨大児出産既往、GDM 既往) および glucose challenge test (カットオフ値: 140 mg/dl) によるスクリーニングが陽性となり OGTT を受けた日本人単胎妊婦を対象とし、インスリン感受性、インスリン分泌、膵β細胞機能をそれぞれ IS_{OGTT}、AUC_{ins/glu} および Oral DI (= IS_{OGTT} × AUC_{ins/glu}) を用いて検討した。

- A. インスリン感受性: IS_{OGTT} は非肥満・OGTT 正常 > 非肥満・GDM > 肥満・OGTT 正常 > 肥満・GDM の順に低値を示した。非肥満群および肥満群内では、OGTT 正常に比べて GDM の IS_{OGTT} は低値を示した。
- B. インスリン分泌: AUC_{ins/glu} は非肥満群に比べ肥満群では高値を示した。また、非肥満群および肥満群内では OGTT 正常群と GDM 群の AUC_{ins/glu} は同等であった。
- C. 膵β細胞機能: 診断時期や肥満の有無に関係なく OGTT 正常群に比べ GDM 群の oral DI は低値を示した。

Retnakaran らは Oral DI として $IS_{OGTT} \times$ the ratio of area-under-the-insulin-curve to area-under-the-glucose-curve ($IS_{OGTT} \times AUC_{ins}/glu$) が有用であると報告している¹⁷⁾。筆者らの施設における日本人妊婦を対象とした検討においても、妊娠時期や母体の体格に関係なく、OGTT 正常例に比べ GDM 例ではインスリン感受性の低下を代償するインスリン分泌の増加が認められなかった (図 4A, 4B)。また、Oral DI を用いて膵 β 細胞機能を評価したところ、欧米人同様に GDM では膵 β 細胞機能不全を呈することが明らかとなった (図 4C)¹⁸⁾。

〈2章□B. 1〉

6. おわりに

妊娠成立後、胎児へのグルコース供給を目的として、TNF- α や hPL などの作用により母体のインスリン感受性は低下傾向を示す。一方で生体内の糖代謝の恒常性維持のため、母体におけるインスリン分泌は代償的に増加する (インスリン感受性-インスリン分泌反応)。しかしながら、この代償機能が不十分な場合には母体血糖値は上昇し GDM を呈することになる。2型糖尿病と同様に GDM の病態における膵 β 細胞機能不全の関与が推察される。

文 献

- 1) Landon MB, et al: Diabetes mellitus complicating pregnancy. In: Gabbe SG, et al, editors. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*, 6th ed, Philadelphia, Saunders, p.887-921, 2012.
- 2) Catalano PM, et al: Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 165: 1667-1672, 1991.
- 3) Catalano PM, et al: Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 264: E60-E67, 1993.
- 4) Catalano PM, et al: Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 180: 903-916, 1999.
- 5) Matsuda M: Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20: 79-86, 2010.
- 6) Kirwan JP, et al: Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 24: 1602-1607, 2001.
- 7) Qvigstad E, et al: Overweight is associated with impaired beta-cell function during pregnancy: a longitudinal study of 553 normal pregnancies. *Eur J Endocrinol* 162: 67-73, 2010.
- 8) Endo S, et al: Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 22: 343-349, 2006.
- 9) Nagira K, et al: Altered subcellular distribution of estrogen receptor alpha is implicated in estradiol-induced dual regulation of insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 147: 1020-1028, 2006.
- 10) Wada T, et al: Progesterone inhibits glucose uptake by affecting diverse steps of insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298: E881-E888, 2010.
- 11) Gordon MC: Maternal physiology. In: Gabbe SG, et al, editors. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*, 6th ed, Philadelphia, Saunders, p 42-65, 2012.
- 12) Kirwan JP, et al: TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 51: 2207-2213, 2002.
- 13) Bergman RN, et al: Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes* 51: S212-S220, 2002.
- 14) Kahn SE: The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 46: 3-19, 2003.
- 15) Buchanan TA: Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 989-993, 2001.
- 16) Di Cianni G, et al: Normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: what is in between? *Diabetes Care* 30: 1783-1788, 2007.
- 17) Retnakaran R, et al: Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. *Diabet Med* 26: 1198-1203, 2009.
- 18) Saisho Y, et al: Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. *Endocr J* 57: 973-980, 2010.

4

周産期分野

糖尿病, 妊娠糖尿病

税所 芳史*¹ 菅越 敬*² 吉村 恭典*² 伊藤 裕*¹

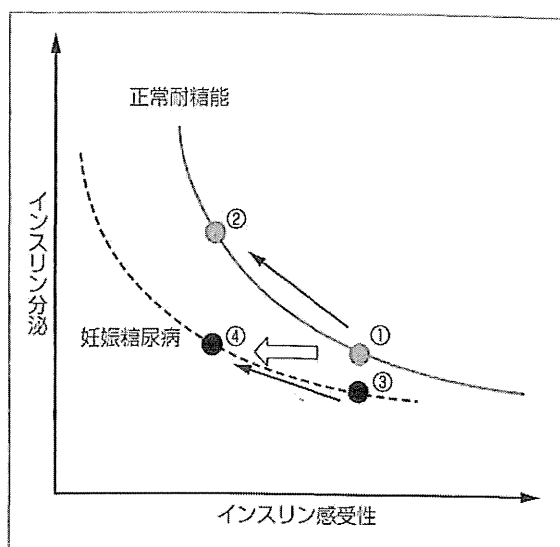
*¹慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 *²慶應義塾大学医学部産婦人科

はじめに

糖尿病, 妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus : GDM) は, インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とする. 2010年のGDM診断基準の改定により, 全妊婦の約10%がGDMと診断されるものと推定されている. また, 近年の糖尿病患者の増加に伴い, 糖尿病合併妊娠例も増加傾向にある. 母体高血糖は巨大児や新生児低血糖などの周産期合併症発症の原因となるため, 産婦人科医と内科医の連携に基づく適切な周産期管理が望まれる.

妊娠中の糖代謝の変化

胎児へのグルコース供給を目的として, 妊娠の成立とともに糖代謝は大きく変化する. 一般に非妊娠時に比べ妊娠初期には約10%, 妊娠後期には約50~60%のインスリン感受性低下が生じる (生理的インスリン抵抗性の発現)¹⁾. これまでの研究から, この妊娠に伴うインスリン感受性の低下は, 胎盤由来のヒト胎盤性ラクタゲン (human placental lactogen : hPL), tumor necrosis factor- α (TNF- α), エストロゲン, プロゲステロンなどの複数の液性因子の働きによるものとされている²⁾³⁾. なお, 妊娠中に増加す



【図1】 インスリン感受性-分泌反応

正常耐糖能では, 妊娠中のインスリン感受性低下に対し, インスリン分泌が代償性に増加することで正常血糖が維持される (①→②). 正常耐糖能に比べ, 妊娠糖尿病のインスリン感受性-分泌反応曲線は左下方にシフトする. したがって, 妊娠糖尿病の病態のひとつとして, 「非妊時からの耐糖能異常が妊娠時のインスリン感受性低下を契機に顕性化すること」があげられる (③→④). また, 自験例からは「妊娠初期には正常耐糖能であるもインスリン感受性低下に対するインスリン分泌の代償性増加が得られず妊娠糖尿病の発症に至る症例」も存在するものと考えられる (①→④).

〔文献4より引用〕

る体脂肪のインスリン感受性低下への関与も推測されるが, 産後速やかにインスリン感受性が改善することから, その関与は比較的少ないものと考えられる.

健常者では, インスリン感受性低下に対して

表1 妊娠糖尿病の定義および診断基準(2010年改定)

妊娠中に発見される耐糖能異常(hyperglycemic disorders in pregnancy)には、

- 1) 妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus : GDM)
 - 2) 妊娠時に診断された明らかな糖尿病(overt diabetes in pregnancy)
- の2つがあり、次の基準により診断する。

改定点：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をGDMとする。

1) 妊娠糖尿病(GDM)

75gOGTT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。

- ①空腹時血糖値 ≥ 92 mg/dL (5.1 mmol/L)
- ②1時間値 ≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
- ③2時間値 ≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/L)

2) 妊娠時に診断された明らかな糖尿病(overt diabetes in pregnancy)

以下のいずれかを満たした場合に診断する。

- ①空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL
- ②HbA1c $\geq 6.5\%$ (HbA1c (JDS) $\geq 6.1\%$)^{註1}
- ③随時血糖値 ≥ 200 mg/dL あるいは 75gOGTT で 2時間値 ≥ 200 mg/dL の場合
いずれの場合も空腹時血糖が HbA1c で確認^{註2}
- ④確実な糖尿病網膜症が存在する場合

註1. 国際標準化を重視する立場から、新しいHbA1c値(%)は、従来わが国で使用していたJapan Diabetes Society (JDS)値に0.4%を加えたNational Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)値を使用するものとする。

註2. HbA1c < 6.5% 未満 (HbA1c (JDS) < 6.1% 未満) で 75gOGTT 2時間値 ≥ 200 mg/dL の場合は、妊娠時に診断された明らかな糖尿病とは判定し難い。そのため、「ハイリスクGDM」として妊娠中は糖尿病に準じた管理を行い、出産後は糖尿病に移行する可能性が高いので厳重なフォローアップが必要である。

[文献12より引用・改変]

代償的にインスリン分泌の増加が得られるため、インスリン感受性-分泌反応は双曲線関係を示す(図1)⁴⁾。したがって、正常耐糖能妊婦では、妊娠中のインスリン感受性低下に対して代償性にインスリン分泌が増加することで血糖値が正常域に保たれる。事実、これまでの検討において健常妊婦ではインスリン分泌が妊娠成立後徐々に増加し、妊娠後期には非妊娠時の2~3倍となることが報告されている⁵⁾。一方、糖代謝異常ではインスリン感受性低下を代償するだけのインスリン分泌が得られず、その結果インスリン感受性-分泌反応は健常者に比べ左下方にシフトする⁶⁾⁷⁾。同様の傾向はGDMにおいても指摘されている⁸⁾⁹⁾(図1)。われわれの検討によると、妊娠中期に診断されたGDM例では、妊娠の進行に伴いインスリン感受性が低下しているにもかかわらず、インスリン分泌の増加が得られていないことが示された⁴⁾。これまでの諸家の報告をまとめると、GDMは「妊娠中の

インスリン感受性低下に対し、インスリン分泌の代償性増加が不十分であるために発症する糖代謝異常」と考えられる。

GDM 診断基準の改定

2008年、世界9カ国、25,505名の妊婦を対象に、血糖値と周産期合併症の関係を前向きに検討した大規模試験Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Studyの結果が発表された¹⁰⁾。この中では、母体血糖値の上昇に伴い、過体重児(heavy-for-dates : HFD)、胎児の高インスリン血症、帝王切開、新生児低血糖などの周産期事象の発症頻度が上昇することが示された。ただし、予想に反して各事象の発症頻度が急増する変曲点(閾値)は認められなかった。そこで、2010年3月、国際糖尿病・妊娠学会(IADPSG)はHAPO Studyにおける各合併症のリスクが1.75倍となる血糖値の平均値を用い

て、周産期合併症の発症リスクに基づく妊娠時の高血糖に関する診断基準案を作成・提唱した¹¹⁾。こうした動きを受け、わが国においても2010年7月の糖尿病の診断基準の改定に伴い、IADPSGのGDM診断基準が採用されることとなった(表1)¹²⁾。おもな改定点は、①75g経口糖負荷試験(OGTT)空腹時、2時間値の基準値が修正されたこと、②これまでと異なり、OGTT1点異常もGDMと診断されること、③明らかな糖尿病(overt diabetes in pregnancy)というカテゴリーを設けGDMと区別して扱うこと、である。

GDMの診断基準がより厳格化されたことにより、GDMと診断される妊婦数は2~4倍に増加すると予想されている¹³⁾。ただし、既存のデータベース解析からは増加するGDMの大部分はOGTT1点異常例と推定される。OGTT2点/3点異常例に比べてOGTT1点異常はいわゆる“軽度糖代謝異常”に該当する。臨床研究ごとに定義がやや異なるものの軽度糖代謝異常における適切な血糖管理は、HFDおよび妊娠高血圧腎症の発症予防に有効であることが示されている¹⁴⁾。したがって、OGTT1点異常例に対しても適切な血糖管理を要すると推測されるが、日常診療における管理法については費用対効果を含め今後の検討課題である。

GDMスクリーニング

日本産科婦人科学会は、全妊婦を対象として妊娠初期には随時血糖を、中期には50g Glucose challenge test(GCT)を用いた耐糖能異常のスクリーニングを推奨している¹⁵⁾。当院では、妊娠初期時に全妊婦に随時血糖の測定と危険因子の間診を行い、一項目以上該当する場合にはOGTTを行う(図2)。妊娠初期スクリーニング陰性例およびOGTT正常型例に対しては、妊娠中期(妊娠24~26週)にGCT(カットオフ

値:140mg/dL)を行い、陽性例にOGTTを施行する。なお、当院ではGDMあるいはovert diabetes in pregnancy合併妊婦の血糖管理にあたっては全例内科併診としている。

糖代謝異常合併妊娠の血糖管理

糖尿病およびovert diabetes in pregnancyに対しては、原則として内科専門医との連携診療が望ましい。Overt diabetes in pregnancyの大部分は2型糖尿病に該当すると予想されるが、1型糖尿病やその他の特殊な病型にも留意する必要がある。また、妊娠中には糖尿病網膜症が進行しやすいことも指摘されており、定期的な眼底検査が必要となる。

1. 妊娠中の血糖管理目標

血糖管理目標は、正常妊婦の血糖変動幅とされる「食前血糖100mg/dL以下、食後2時間血糖120mg/dL以下」である¹⁶⁾。また、糖尿病合併妊娠ではHbA1c<6.2%(HbA1c[JDS]<5.8%)を維持することが望ましい。ただし、HbA1cは貧血の影響を受け、特に妊娠後期で鉄欠乏の状態では偽性高値となることに注意する必要がある¹⁷⁾¹⁸⁾。一方、グリコアルブミン(GA)はHbA1cに比べより短期(1~2週間)の血糖を反映し、かつ貧血の影響を受けない。さらに、HbA1cに比べGAの方が周産期合併症の発症と強く関連したという学会報告もある。したがって、妊娠中にはHbA1cに加えGAを併用した血糖管理も提唱されている¹⁸⁾。

2. 自己血糖測定(SMBG)

食前血糖100mg/dL以下、食後2時間血糖120mg/dL以下という厳格な血糖コントロールを目指す場合、外来での随時採血のみで血糖コントロールを評価することは困難である。現在当院では、GDMも含め糖代謝異常合併妊婦全員に原則として自己血糖測定(self-monitoring of blood glucose:SMBG)を用いた血糖管理を