

Table 1 正常妊娠のエネルギー所要量

		妊娠第 1 三半期	妊娠第 2 三半期	妊娠第 3 三半期	授乳期
日本	2010 ²⁾	50 kcal	250 kcal	450 kcal	350 kcal
英国	1991 ³⁾	付加なし	付加なし	200 kcal	
米国	1989 ⁴⁾	付加なし	300 kcal	300 kcal	

Table 2 日本の耐糖能異常合併妊娠に於ける経験的カロリー制限食

		妊娠前期	妊娠後期
日本産科婦人科学会 (1985) ¹²⁾		25 ~ 30 kcal/kg + 150 kcal	25 ~ 30 kcal/kg + 350 kcal
東京女子医大*	非肥満妊婦	30 kcal/kg + 350 kcal	
	肥満妊婦	30 kcal/kg	
長崎医療センター	非肥満妊婦	35 kcal/kg	
	肥満妊婦	30 kcal/kg	

*佐中真由実, 妊婦の栄養・食事指導の実際: 糖尿病合併妊娠, 周産期医学 31: 227-230, 2001

Table 3 妊娠中の至適体重増加: 正常妊婦の非妊時体重別推奨体重増加量

「妊産婦のための食生活指針」(2006) ²⁰⁾			米国 IOM ガイドライン (2009) ¹⁴⁾		
非妊時体重区分	至適体重増加	妊娠中期以降の 推奨体重増加量/週	非妊時体重区分	至適体重増加	第 2-3 三半期/週
正常体重 (BMI 18.5-24.9)	7 ~ 12 kg	0.3 ~ 0.5 kg	正常体重 (BMI 18.5-24.9)	11.5 ~ 16 kg	0.4 ~ 0.5 kg
やせ (BMI < 18.5)	9 ~ 12 kg	0.3 ~ 0.5 kg	やせ (BMI < 18.5)	12.5 ~ 18 kg	0.5 ~ 0.6 kg
肥満 (BMI ≥ 25.0)	個別対応	個別対応	過体重 (BMI 25.0-29.9)	7 ~ 11.5 kg	0.2 ~ 0.3 kg
			肥満 (BMI ≥ 30.0)	5 ~ 9 kg	0.2 ~ 0.3 kg

糖降下作用があることを報告した。米国の GDM 妊婦の食事療法の推奨の根拠となっているのはこの Knopp らの報告であるが、他にこのような食事療法におけるケトン体産生を検討した報告はほとんどない。

日本産科婦人科学会は、1985 年に耐糖能異常妊婦の至適カロリー設定を提案 (Table 2) したが、妊婦の肥満度を考慮したものではなく¹²⁾、その後四半世紀の間、改訂に至っていない。そのため日本では各施設によって経験的な食事療法が設定されている現状である。日本で行われている経験的食事療法の 1 例を Table 2 に示した。これらの経験的食事療法は、非肥満妊婦で約 20 %、肥満妊婦は概ね 30 ~ 33 % 程度のカロリー制限食となり、奇しくも既述の Knopp らの報告¹¹⁾と同等である。このカロリー設定で実際に血糖値と総ケトン体値産生への影響を検討したところ、血糖値は有意に改善しケトン体産生は有意な亢進には至らなかった。しかしながら、肥満妊婦では食事療法のみではケトン体産生が著明に亢進する例が観察された。一方、食事療

法に低用量のインスリンを併用した症例では、空腹時の血中総ケトン体値の有意な低下が観察された¹³⁾。これらの自験例の検討からは、現在日本で経験的に行われている GDM 妊婦のカロリー制限食 (1,400 ~ 2,000 kcal/日) は、概ね「正常血糖達成食事療法」である。しかし、ケトン体産生亢進傾向の強い肥満 GDM 症例では、食事療法のみではなく、低用量のインスリン療法を併用することによって総合的に糖・脂質代謝バランスを改善できる可能性が示唆される¹³⁾。

肥満耐糖能異常妊婦の体重管理

肥満と過剰の体重増加が GDM 妊婦の予後不良因子であることは疑いがない。肥満耐糖能異常妊婦では、IOM ガイドライン (2009) (Table 3)¹⁴⁾を越える体重増加は、明らかな周産期予後不良因子であるという報告は多い¹⁵⁻¹⁹⁾。しかしながら、肥満耐糖能異常妊婦の至適体重増加がどの程度であるのかという観点からの臨床研究は少なく、IOM ガイドラインの妥当性についても

議論の多いところである^{17,19}。日本の「妊産婦のための食生活指針」でも、肥満妊婦については個別対応としていて数値目標は設定されていない²⁰。

肥満耐糖能異常妊婦の体重管理は、血糖値モニタリング、ケトン体モニタリング、そして胎児発育モニタリングを総合的に判断しながら個別に対応する必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：特になし

文 献

- 1) Reader DM, Thomas AM, Gunderson EP (2008) Medical nutrition therapy. In: Managing Preexisting Diabetes and Pregnancy. Technical Reviews and Consensus Recommendations for Care. Kitzmiller JL, Jovanovic L, Brown F, Coustan D, Reader DM (eds) American Diabetes Association, Alexandria, VA, p 15-89
- 2) 厚生労働省(2010)日本人の食事摂取基準(2010年版). 東京
- 3) Committee of Medical Aspects of Food Policy (1991) Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom. Her Majesty's Stationary Office, London
- 4) Food and Nutrition Board (1989) Recommended Daily Allowances, 10th edn, National Academy, Washington, DC, p 59-62
- 5) Algert S, Shragg P, Hollingsworth DR (1985) Moderate caloric restriction in obese women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 65: 487-491
- 6) Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN (1990) Insulin sensitivity and b-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
- 7) Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K (1991) Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 325: 911-916
- 8) Jovanovic-Peterson L, Peterson M (1990) Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes. *J Am Coll Nutr* 9: 320-325
- 9) Dornhorst A, Nicholla JS, Probst F, Paterson CM, Hollier KL, Elkeles RS, Beard RW (1991) Calorie restriction for treatment of gestational diabetes. *Diabetes* 40 (suppl 2): 161-164
- 10) Magee MS, Knopp R, Benedetti T (1990) Metabolic effects of a 1,200 caloric diet in obese pregnant women with gestational diabetes. *Diabetes* 39: 234-240
- 11) Knopp RH, Magee MS, Raisys V, Benedetti T, Bonet B (1991) Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women. *J Am Coll Nutr* 10: 649-667
- 12) 栄養問題委員会報告. 妊娠糖尿病, 糖尿病合併妊娠の管理指針(案)(1985)日本産科婦人科学会雑誌 37: 473-477
- 13) 安日 一郎, 岡 智, 山下 洋, 赤澤昭一, 石丸忠之 (2000)糖代謝異常妊娠, とくに妊娠糖尿病の食事療法. 産婦人科の実際 49: 195-200
- 14) Institute of Medicine (2009) Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. The National Academies Press, Washington, DC
- 15) Ouzounian JG, Hernandez GD, Korst LM, Montoro MM, Battista LR, Walden CL, Lee RH (2011) Pre-pregnancy weight and excess weight gain are risk factors for macrosomia in women with gestational diabetes. *J Perinatol* 31: 717-712
- 16) Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, Schmidt MM, Mullen JA, Le Blanc ES, Pettitt DJ (2008) Excess Gestational Weight Gain Modifying Fetal Macrosomia Risk Associated With Maternal Glucose. *Obstet Gynecol* 112: 1007-1014
- 17) Cheng YW, Chung JH, Kurbisch-Block I, Inturrisi M, Shafer S, Caughey AB (2008) Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 112: 1015-1022
- 18) Morisset AS, Tchernof A, Dubé MC, Veillette J, Weisnagel SJ, Robitaille J (2011) Weight gain measures in women with gestational diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt)* 20: 375-380
- 19) Park JE, Park S, Daily JW, Kim SH (2011) Low gestational weight gain improves infant and maternal pregnancy outcomes in overweight and obese Korean women with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 27: 775-781
- 20) 厚生労働省,「健やか親子21」推進検討会 (2006) 妊産婦のための食生活指針:「健やか親子21」推進検討会報告書

妊娠糖尿病における 血糖自己測定法 (SMBG) の有用性

Self-monitoring of blood glucose in gestational diabetes

安日 一郎
Ichiro Yasuhi

国立病院機構長崎医療センター産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

受付日 2013年2月28日 採択日 2013年6月10日

【要約】 妊娠前糖尿病と同様に、妊娠糖尿病 (GDM) においても血糖自己測定法 (SMBG) が周産期合併症の予防に有用であることを背景として、2012年の診療報酬改定で初めて GDM に SMBG の一部適応が認められた。GDM における SMBG の意義は、(1) GDM 診断時のインスリン治療導入判定、(2) インスリン療法例の血糖コントロール指標、および (3) 食事療法症例の妊娠経過中のインスリン導入判定という3つの意義をもっている。また SMBG は従来の入院型管理に代わる外来ツールである。GDM の血糖管理においても、従来型の入院によるインスリン療法導入から、外来でのインスリン導入を可能とする外来管理ツールとして、その意義を発揮するものと期待される。

●キーワード：妊娠糖尿病、SMBG、巨大児、リスク因子

はじめに

2012年の診療報酬改定で、これまで適応のなかった妊娠糖尿病 (gestational diabetes: GDM) 患者を対象にした血糖自己測定法 (self-monitoring of blood glucose: SMBG) が一部、保険収載された。その適応は「妊娠中に診断された明らかな糖尿病」と「ハイリスク GDM」に限定されているものの、妊娠中に初めて耐糖能異常を指摘された妊婦にとっては朗報である。ここでは、GDM 妊婦における SMBG の有用性について概説する。

I. 妊娠中の耐糖能異常と糖尿病性胎児病

妊娠中の耐糖能異常はさまざまな母児の周産期合併症と関連している (表1)。糖尿病合併妊娠は、歴史的には児の周産期死亡の克服が大きな課題であり、子宮内胎児死亡と新生児呼吸窮迫症候群 (RDS) の合併

表1 耐糖能異常合併妊娠の周産期合併症

母体合併症	胎児・新生児合併症		
	胎児	分娩時	新生児
妊娠高血圧症候群 (妊娠高血圧腎症)	先天奇形	肩甲難産	新生児呼吸窮迫症候群
早産	巨大児	分娩外傷	低血糖
羊水過多症	胎児機能不全	死産	高ビリルビン血症
肩甲難産	(“胎児仮死”)		多血症
帝王切開	子宮内胎児死亡		
糖尿病性ケトアシドーシス			
尿路感染症			

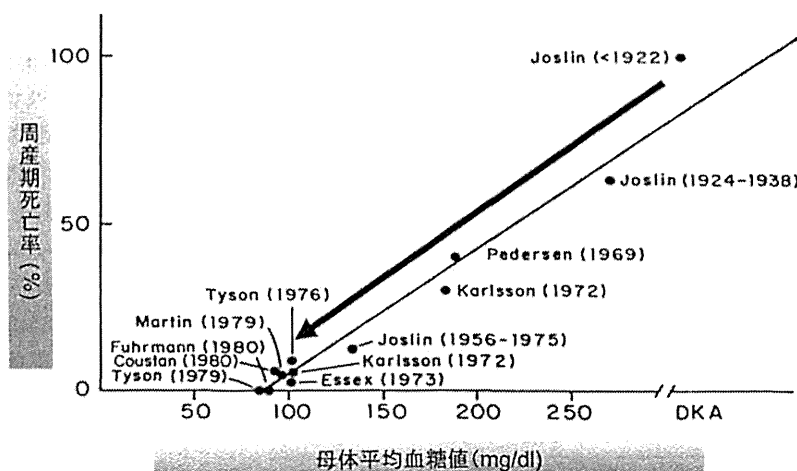


図1 母体の血糖管理の向上と周産期死亡率の改善（文献1を改変）

がその最大の要因であった。これらの古典的な周産期合併症は、1970年代に登場した胎児心拍数モニタリングや胎児肺成熟検査法による胎児評価法のイノベーションによって1980年代には耐糖能正常妊婦に匹敵するレベルへと劇的に改善したが、その周産期死亡率の低下に貢献したもう一方の主役は母体血糖管理の向上である¹⁾。図1は、母体平均血糖値と周産期死亡率との関係を報告ごとにプロットした Jovanovic and Peterson の有名な図である¹⁾。インスリン発見以来の周産期死亡率は年代を追うごとに低下し、その低下には母体の平均血糖値の改善が貢献していることを明確に示している。とくに1970年代末には、母体の平均血糖管理は正常妊娠の日内変動を目標にするレベルへと強化された。同時期の胎児評価法と新生児医療の向上と相まって、その後、子宮内胎児死亡と正期産児のRDSという古典的合併症はおおむね克服された。一方、今日的な胎児・新生児の代表的合併症は巨大児(macrosomia)である。巨大児は分娩時に肩甲難産の原因となり、肩甲難産はいったん発生すると新生児外傷や分娩時死亡にも至る重症の合併症である。今日の耐糖能異常合併妊娠の母児管理の目標はこの巨大児の予防である。

II. 妊娠前糖尿病における SMBG の展開

糖尿病患者における SMBG の臨床応用は1978年にさかのぼるが、この年すでに1型糖尿病合併妊娠への応用が報告されている^{2,3)}。池田の報告²⁾がその一角をなしており、わが国における妊婦への SMBG 導入は先駆的な歴史をもっている。その後、1型糖尿病合併

妊娠における SMBG の有用性に関する論文が相次いで報告され^{1,4,5)}、1980年代には妊娠前糖尿病の標準管理ツールとしての地位を確立した。SMBG は、妊婦に入院管理を強いることなく家庭での血糖管理を可能とし、妊娠前糖尿病の妊婦のケア全般の著明な改善に貢献した。

III. SMBG の GDM 管理への拡大

1980年代後半にはすでに SMBG の GDM への適応拡大が検討されはじめた。Goldberg ら⁶⁾は GDM 管理における SMBG の有用性について、従来型管理を行った群と比較した。SMBG の導入によって、インスリン療法の適応を2倍以上に増加させ、巨大児発症も有意に減少したと報告している。その後、GDM 症例に SMBG を導入することによって、児の平均出生体重や巨大児の発症率を正常妊婦と差がないレベルに改善できたとする報告^{7,9)}が続いた。Langer ら⁹⁾は、7回/日の SMBG を導入した SMBG 群(1316例)と従来型管理(外来で週1回の空腹時および食後2時間値測定)を行った群(1145例)を前方視的に検討し、SMBG 群は従来型群に比べてインスリン導入率が高く(66% vs. 36%)、巨大児(≥ 4000 g)(7.1% vs. 13.6%、オッズ比 0.48 [95%信頼区間 0.36-0.63])および新生児低血糖(3.8% vs. 20.0%、 $p < 0.001$)の発症率はいずれも有意に低頻度であったと報告している。このように、GDM 妊婦においても、SMBG は従来の外来での血糖値測定に比べて周産期合併症の予防に効果的であることが報告されている。GDM 妊婦における SMBG の意義は、①インスリン療法導入の適応判定、②イン

スリン治療例における血糖コントロール指標、さらに、③診断時は食事療法でコントロール良好だった症例の妊娠経過中のインスリン療法導入判定の3点である。GDMにおけるSMBGのこうした意義は、軽症GDMの治療的介入に関するランドマーク研究として知られる2つの大規模無作為対照試験(RCT)^{10,11)}でも発揮された。いずれのRCTもGDM全例に1日4回のSMBGが妊娠全期間を通して施行された。

このようにGDMにおけるSMBGの意義はすでに確立されたものともいえるが、いくつかの課題が指摘されている。その1つは、「食事療法のみでコントロール可能な症例にSMBGがはたして必要か?」という点である。第3回国際GDMワークショップ・カンファレンスでは、SMBGは参加型の自己血糖管理としては有効ではあるものの、食事療法のみで軽症例についてのその有効性は未確定であるとしている¹²⁾。Langerら¹³⁾はSMBGによる血糖自己管理効果の方が、SMBGを連日施行することによって生じるストレスを上回る効果があると報告している。一方、Homkoら¹⁴⁾は、食事療法のみでコントロール可能なGDMでは、SMBG導入による周産期予後改善効果は認めなかった。より大規模な症例数を検討した最近の報告¹⁵⁾では、食事療法のみでコントロール可能なGDMにおいても、SMBGの導入によって母体の体重増加抑制効果と巨大児の発症を予防する効果が認められている。

IV. GDM新診断基準への戦略的アプローチとしてのSMBG

1. GDM管理上の問題点

GDMの新国際標準診断基準の導入によって、GDMの頻度は2～5倍に増加し、新たに増加するGDM症例の90%以上は旧診断基準ではGDMと診断されなかった診断基準の1ポイント異常例、すなわちより軽症例である¹⁶⁾。こうした増加する軽症例をどのように管理するのか、という課題は依然未解決である。同様に未解決な課題としてGDMの管理上のいくつかの問題点が指摘される。例えば、たとえ軽症例であっても適切な管理が行われずに母体の過剰な体重増加を生じれば、それは明らかな増悪因子として1ポイント異常から2ポイント異常へ、ときには“妊娠中に診断された明らかな糖尿病”のレベルへ増悪する。とくに肥満妊婦にそうした傾向が強い。一方、遅くとも妊娠32週までに目標血糖値を達成できなければ、それ以降に血糖コントロールが正常化しても巨大児の予防はできないという治療達成適正時期(therapeutic window)

があることが知られている¹⁷⁾。こうしたジレンマを考慮すると、GDMの管理は単に1ポイント異常、2ポイント異常と分けて管理するという発想には合理性がない。われわれは、GDMの管理は周産期予後に関与する種々のリスク因子を用いたリスク指向型管理がより合理的であると考えている¹⁸⁾。

2. SMBGは入院管理に代わる外来ツール

1型糖尿病合併妊娠におけるSMBG導入の歴史をみても、SMBGは外来ツールであるということが最も優れた点である。当院ではその最大の利点を生かすために、GDMと診断された妊婦には外来でのSMBG導入を基本としている。図2に妊娠中期のGDM診断からインスリン導入までのアルゴリズムを示した。GDMと診断された症例はすべて外来で1日5回(早朝空腹時、各食後2時間、就寝前の5回)のSMBG測定を現在の食事の下で5～7日間測定するように指導する。1週間後にそのSMBGを評価し、初期治療としてのインスリン導入の必要性を判断する。平行して栄養指導を開始する。インスリン療法も外来での導入を基本とする。

インスリン療法を含めた初期治療の導入後も外来での血糖コントロール評価にSMBGを併用する。図3は初期治療導入後のGDM管理アルゴリズムである。初期治療時からインスリン療法を導入した場合は1日5回の連日のSMBGを継続してインスリン量を随時増量し、できるだけ早く、遅くとも妊娠32週までには目標血糖値の達成を行う。外来受診時にはHbA1c値(目標HbA1c値5.4%未満)¹⁹⁾やグリコアルブミン(GA)値(目標GA値15.8%未満)¹⁹⁾を併用して血糖コントロール評価を行うとともに、胎児発育と羊水量の評価を行う。こうした産科的評価は、単に母体の血糖値管理という一元的な評価のみではなく、母体高血糖の

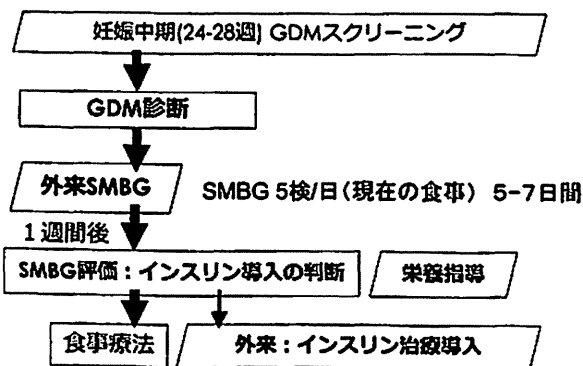


図2 GDM診断時の外来SMBGによる初期治療の決定

胎児への影響を含めた多面的評価をもとに、糖尿病性胎児病 (diabetic fetopathy) の予防のタイミングを逸することなく GDM 妊婦の個別的な管理を可能とする。血糖コントロール状況と産科的評価を加味しながら、インスリン治療例についてはインスリン量の増量を行うとともに、初期治療が食事療法のみであった症例についても、その後のインスリン治療導入の必要性を検討する。

3. リスク因子トリアージによる GDM 管理

新診断基準の導入によって増加する GDM 症例にどのように対応するかという臨床命題について、われわれはかねてよりリスク因子トリアージを用いた GDM 管理を提案している¹⁸⁾。GDM の周産期予後不良と関連するリスク因子を表 2 に示した。自験例の後方視的検討から、large-for-gestational age 児 (LGA) 発症あるいはインスリン治療と関連するリスク因子は、①肥満関連因子、②高血糖関連因子、および③周産期異常関連因子の 3 つである¹⁸⁾。SMBG とこれらの周産期予後不良関連リスク因子を組み合わせることで GDM 症例をトリアージすることによって、より合理的な周産期管理が可能となると考えている (図 4)。妊娠中期に診断された GDM 症例は、前述した外来 SMBG を全例に施行しインスリン治療導入の必要性を検討する (図 2)。この初期治療選択のプロセスでインスリン療法が必要ないと判断された症例のうち、周産期予後不良因子を有する症例は、その後の妊娠経過中に LGA 発症あるいはインスリン療法導入のリスクが高く、周産期センターでの妊娠・分娩管理が望ましい。一方、初期治療が食事療法のみで、かつ周産期予後不良リスク因子を認めない場合は、一次医療機関での管理を可能とするアルゴリズムである。このリスク因子トリアージ法の有用性について、現在、自験例で前方視的に検討中である。

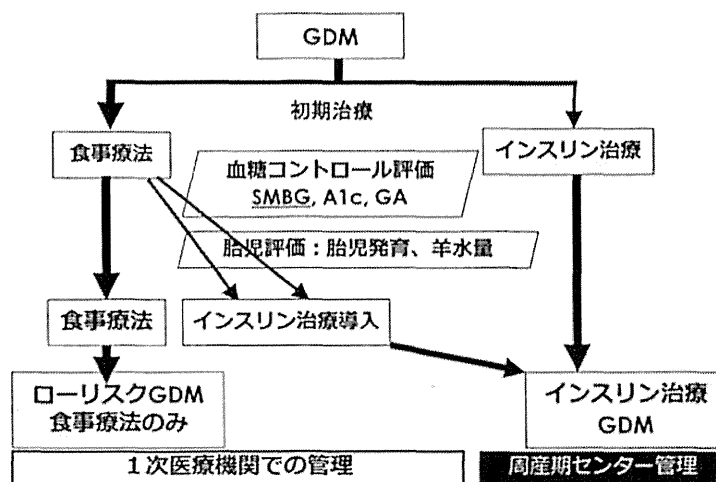


図 3 初期治療決定後の GDM 管理アルゴリズム

表 2 GDM 予後不良関連因子：インスリン治療の必要性を考慮するハイリスク因子

① 肥満関連因子	非妊時肥満(BMI ≥ 24) 妊娠中の体重過増加
② 高血糖関連因子	75gGTTで2時間値 ≥ 200 mg/dl 空腹時高血糖 ≥ 92 mg/dl (特に ≥ 95 mg/dl) 診断時HbA1c値 $\geq 5.3\%$
③ 周産期異常関連因子	巨大児あるいはLGA児($\geq 3,500$ g)分娩既往 診断時すでにLGAあるいは羊水過多を認める症例

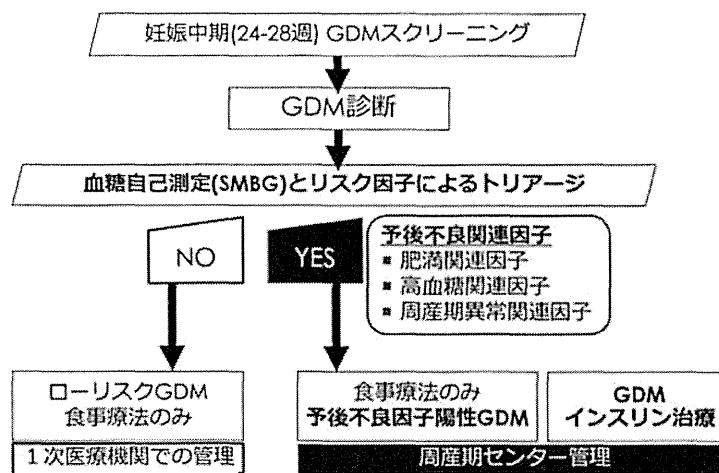


図 4 SMBG とリスク因子トリアージを併用した GDM 管理

4. GDM 管理における SMBG の問題点

かつては測定誤差が大きく、その操作の習熟にも時間を要した SMBG 測定器も、今日では初体験でも誤作動なくすぐに測定でき、いまだ一定の誤差は認められるものの、その精度も臨床的には遜色のないレベルへと向上した。SMBG の今日の問題点はそのコストであ

る。SMBG 測定器はかなり廉価となって普及しているものの、測定センサーのコストは穿刺針やアルコール綿などの付随コストも合わせて高額である。耐糖能異常妊娠における SMBG 適応が、妊娠中に診断された明らかな糖尿病およびハイリスク GDM に限定して認められたが、そのさらなる適応拡大が望まれる。

患者による虚偽報告も SMBG の課題の1つである。GDM 妊婦の虚偽報告に関して、Kendrick ら²⁰⁾ は食事療法例もインスリン治療例のいずれも 20% 強の虚偽報告率であることを報告している。妊婦に SMBG 測定器のメモリー機能を通知することによって劇的に改善したという報告²¹⁾もある。われわれも最近、虚偽報告例が増加している印象をもっており、妊婦自身の SMBG の記録と、HbA1c 値や GA 値との乖離、あるいは産科の評価との矛盾がある場合は SMBG 測定器のメモリーチェックを行う必要がある。

終わりに

1980 年代に始まった SMBG の導入は、糖尿病合併妊娠にける母児の周産期予後と妊娠母体の QOL の改善に貢献し、今日では妊娠前糖尿病妊婦の血糖管理の標準ツールである。GDM 妊婦の血糖管理にもその適応が拡大され、GDM 診断時のインスリン治療の導入判定や、妊娠中の血糖コントロール指標として、その有用性が評価されている。とくに周産期予後不良と関連するリスク因子を有する GDM 症例では、食事療法例においてもその有用性が期待され、今後の保健適応の拡大が課題である。

文 献

- 1) Jovanovic L, Peterson CM : Management of the pregnant, insulin-dependent diabetic women. *Diabetes Care*, 3 : 63-68, 1980
- 2) Ikeda Y, Tajima N, Minami N, Ide Y, Yokoyama J, Abe M : Pilot study of self-measurement of blood glucose using the Dextrostix-Eyetone system for juvenile-onset diabetes. *Diabetologia*, 15 : 91-93, 1978
- 3) Walford S, Gale EA, Allison SP, Tattersall RB : Self-monitoring of blood-glucose. Improvement of diabetic control. *Lancet*, 1 : 732-735, 1978
- 4) Peacock I, Hunter JC, Walford S, et al. : Self-monitoring of blood glucose in diabetic pregnancy. *BMJ*, 2 : 1333-1336, 1979
- 5) Hanson U, Persson B, Enochsson E, et al. : Self-monitoring of blood glucose by diabetic women during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 150 : 817-821, 1984
- 6) Goldberg JD, Franklin B, Lasser D, et al. : Gestational diabetes : impact of home glucose monitoring on neonatal birth weight. *Am J Obstet Gynecol*, 154 : 546-550, 1986
- 7) Wechter DJ, Kaufmann RC, Amankwah KS, et al. : Prevention of neonatal macrosomia in gestational diabetes by the use of intensive dietary therapy and home glucose monitoring. *Am J Perinatol*, 8 : 131-134, 1991
- 8) Thompson DM, Dansereau J, Creed M, Ridell L : Tight glucose control results in normal perinatal outcome in 150 patients with gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 83 : 362-366, 1994
- 9) Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, McFarland MB, Berkus MD, Arredondo F : Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 170 : 1036-1074, 1994
- 10) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. : Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 352 : 2477-2486, 2005
- 11) Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. : A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*, 361 : 1339-1348, 2009
- 12) Metzger BE : Proceedings of the third International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes*, 40 (Suppl 2) : 1-201, 1991
- 13) Langer N, Langer O : Emotional adjustment to diagnosis and intensified treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 84 : 329-334, 1994
- 14) Homko CJ, Sivan E, Reece EA : The impact of self-monitoring of blood glucose on self-efficacy and pregnancy outcomes in women with diet-controlled gestational diabetes. *Diabetes Educator*, 28 : 435-443, 2002
- 15) Hawkins JS, Casey BM, Lo JY, Moss K, McIntire DD, Leveno KJ : Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 113 : 1307-1312, 2009
- 16) 安日一郎, 山下 洋, 釘島ゆかり, 他 : 妊娠糖尿病の新診断基準(案)によって新たに追加診断される症例の周産期予後. *日本産科婦人科栄登・代謝研究会誌*, 17 : 19-23, 2011
- 17) Sameshima H, Kamitomo M, Kajiya S, Kai M, Furukawa S, Ikenoue T : Early glycemic control reduces large-for-gestational-age infants in 250 Japanese gestational diabetes pregnancies. *Am J Perinatol*, 17 : 371-376, 2000
- 18) 山下 洋, 釘島ゆかり, 楠目晃子, 他 : 妊娠糖尿病の管理に関する新たな提案 : リスク因子を考慮した管理指針. *糖尿病と妊娠*, 12 : 61-67, 2012
- 19) 清水一紀, 平松祐司, 大森安恵, 中林正雄 : 糖尿病合併妊娠および妊娠糖尿病におけるグリコアルブミンと母体合併症に関する調査. *糖尿病と妊娠*, 10 : 27-31, 2010
- 20) Kendrick JM, Wilson C, Elder RF, Smith CS : Reliability of reporting of self-monitoring of blood glucose in pregnant women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 34 : 329-334, 2005
- 21) Langer O, Langer N, Piper JM, Elliott B, Anyaegbunam A : Cultural diversity as a factor in self-monitoring blood glucose in gestational diabetes. *J Assoc Acad Minor Phys*, 6 : 73-77, 1995

シンポジウム：糖尿病合併妊娠における臨床研究の行方

海外における臨床研究の現状： 妊娠糖尿病のエビデンスを中心に

Evidence-based clinical issues in gestational diabetes

安日 一郎
Ichiro Yasuhi国立病院機構長崎医療センター産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

受付日 2013年2月28日 採択日 2013年6月10日

【要約】 妊娠糖尿病（GDM）はもともと「GDM 既往女性が将来高率に糖尿病を発症する」というエビデンスをもとに登場した「疾患」である。一方、「妊娠前糖尿病よりも軽症の母体高血糖が、果たして周産期の母児の合併症と関連があるのか」という GDM の周産期疾患としての意義は、これまで長い間の論争の的であった。HAPO 研究は「軽症の母体高血糖が母児の種々の周産期合併症の発症と関連がある」ことを質の高いエビデンスとして提供し、GDM の周産期疾患としての概念を確立した。HAPO 研究と期を同じくして、軽症 GDM の治療に関する RCT も初めて登場し、その治療的意義を確立した。HAPO 研究の成果は、HAPO 研究の第 2 の目的である新しい国際標準診断基準の策定へと発展した。こうした海外における GDM 研究の新たな展開について概説し、今後の臨床研究の方向性を展望する。

●キーワード：妊娠糖尿病、エビデンス、臨床研究、HAPO 研究、RCT

はじめに

妊娠糖尿病（GDM）はもともと「GDM 既往女性は将来、高率に糖尿病を発症する」という糖尿病発症リスク因子という疾患概念として登場した。

O'Sullivan という内科医が GDM 既往女性を 20 年以上にわたってフォローアップしたボストン GDM 研究^[1]がその諸端である。将来の糖尿病発症の強力なリスク因子であるという点に関しては、その後、多くの追試研究によってそのエビデンスは確固としたものとなった。一方、「GDM は果たして周産期予後に関連しているのか」という周産期疾患としての概念は、長い間そのエビデンスが確立されないままであった。この周産期疾患としてのエビデンスの欠如に関して Hunter and Kierse^[2]は、「臨床研究という目的以外には、妊婦

にすべての糖負荷試験は中止すべきである」と批判し、「妊娠中の糖尿病より軽度の母体高血糖と関連する真のリスクを確立するための population-based study が必要である」ことを提唱した。こうした批判が HAPO (hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes) 研究^[3]の契機となった。本稿では、周産期疾患としての GDM に関する海外の臨床研究の動向に焦点を当ててみたい。

I. HAPO 研究の成果：周産期疾患としてのエビデンスの確立

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) が主導して 2000 年に開始された HAPO 研究は、9 カ国、15 周産期センター、25,000 人を超える妊婦の登録を得て、2008 年 6 月、NEJM の巻頭論文として報告^[3]された。研究参加の同意を得

た妊婦に妊娠 24 ~ 32 週に全例に 75g OGTT を施行し、空腹時血糖値 < 105 mg/dl かつ 2 時間値 < 200 mg/dl の妊婦を対象に非公開未介入観察試験を施行した。この対象妊婦の血糖値設定によって、妊娠前糖尿病に匹敵するより重症の母体高血糖は対象から除外され、正常血糖妊婦とともに「糖尿病より軽症の母体高血糖」だけが含まれるという点が担保された。対象妊婦の OGTT の結果は妊婦本人や担当医はもとより、参加施設にも一切非公開とされ、ルーチンな周産期管理を行うという徹底した非公開研究であった。なお、倫理的配慮として、妊娠経過観察の途中で耐糖能の重症化をチェックして治療を開始するレスキュープロトコルが設定され該当妊婦は対象から除外された。

HAPO 研究の成果は多くのレビューですでに紹介されており、ここではその詳細は省略するが、第 1 結果指標である巨大児（出生体重 > 90 パーセンタイル値）、初回帝王切開、症候性新生児低血糖、および臍帯血高 C ペプチド血症、さらに第 2 結果指標である早産、肩甲難産あるいは新生児分娩外傷、NICU 入院、新生児高ビリルビン血症、および妊娠高血圧腎症のいずれも 75g OGTT の母体血糖値が上昇するにつれて、その発症頻度が増加するという結果であった³⁾。すなわち、HAPO 研究は、糖尿病よりも軽症の母体高血糖が周産期の胎児・新生児合併症（巨大児、肩甲難産とそれに関連した分娩外傷、低血糖、高ビリルビン血症）および母体合併症（帝王切開、早産、妊娠高血圧腎症）の発症に関連しているという、GDM の周産期疾患としての概念を確立するエビデンスを提供した。

II. 軽症 GDM 治療に関する 2 つの RCT

HAPO 研究が進行している中、GDM の歴史上初めての治療に関する 2 つの RCT が相次いで報告された^{4,5)}。いずれも糖尿病より軽症の血糖レベルである GDM を対象としたものであり、記述した「周産期疾患としてのエビデンスの欠如批判」に対して画期的なエビデンスを提供している。最初の RCT は 2005 年にオーストラリアから報告された ACHOIS 研究（2005 年）⁴⁾で、次いで米国の母体胎児医療センター（MFMU）ネットワーク研究（2009 年）⁵⁾が報告された。前者は WHO 基準、後者は従来の 100g OGTT 3 時間法と用いている診断基準は異なるものの、いずれも空腹時は正常血糖である症例を対象として、糖尿病より軽症のレベルの母体高血糖であることを担保したものとなっている。両報告とも、妊娠中期に軽症 GDM と診断された妊婦を対象に、GDM として血糖自己測定とイン

スリン療法も含めた治療的介入を行う治療群と、血糖管理を行わず産科ルーチンケアだけを行う対照群に分け、両群の周産期予後を比較するという極めて類似した RCT である。その詳細は割愛するが、いずれの報告も、LGA 児および 4000 g 以上の巨大児、妊娠高血圧腎症などの GDM 関連合併症の発症は治療介入群が有意に低頻度であり、軽症 GDM 症例における治療的介入の意義を証明する初めてのエビデンスを提供した。

III. 新国際標準診断基準の策定へ

糖尿病よりも軽症の母体高血糖でも母児の周産期合併症の増加との関連を証明した HAPO 研究と、軽症 GDM を治療することで周産期予後が改善するというエビデンスを提供した 2 つの RCT は、GDM にとって積年の課題であった周産期疾患としての疾患概念を確立する質の高いエビデンスを提供した。これを受けて IADPSG は、国際標準診断基準の策定を開始した。これまで国や地域によってバラバラであった GDM の診断基準を、75g OGTT による 2 時間法に標準化することは HAPO 研究の第 2 の目的であった。

HAPO 研究のデータから導きだされた母体の高血糖レベルと周産期有害事象との関連は、母体の血糖値が上昇するにつれて有害事象の発症が直線的に増加するという結果であった³⁾。母体血糖値のどこかのレベルで有害事象が有意に増加するというような明らかな変局点は見いだされず、従来から考えられていたように両者は極めて直線的な関連であることが改めて確認されたのである。そこで、HAPO 研究を主導した IADPSG は GDM の新診断基準を策定するにあたり、IADPSG のメンバーを中心に産科医、糖尿病内科医、基礎研究者などの専門家による国際的なコンセンサスパネルを組織し、1 年間を越える議論を経て現在の新診断基準としての合意に達した。その議論の内容は IADPSG 勧告⁶⁾に詳しいのでここでは割愛するが、75g OGTT を用いた新診断基準の各基準値（カットオフ値）を策定するにあたって合意に達した基本事項は、①母体血糖値との関連が最も有意であった巨大児（出生体重 > 90 パーセンタイル値）、新生児肥満（皮下脂肪量で定義）、および臍帯血高 C ペプチド血症の 3 つの結果因子を用いること、および、②それらの異常発症オッズ比が 1.75 倍となる血糖値をカットオフ値として設定するということであった⁶⁾。このようにして設定された 75g OGTT のそれぞれの基準値は、従来の診断基準におおむね類似した値であった。

この新診断基準が従来の診断基準と最も異なる点は、米国で汎用されている 100g OGTT 3 時間法、あるいはわが国の 75g OGTT 2 時間法のいずれにおいても 2 点以上の異常値で初めて GDM と診断していたのに対し、新診断基準では 1 点のみの異常値で GDM と診断する点である。このため従来の診断基準では GDM と診断されなかった 1 点のみの異常例が、新診断基準を用いることによって新たに GDM と診断されることになった。この 1 ポイント異常が採用されたのは、75g OGTT の空腹時値、1 時間値、および 2 時間値のいずれの血糖値も、独立して周産期有害事象の発症に関連しているという HAPO 研究の結果に基づいたものである。

IV. 新診断基準の導入によって増加する GDM

新診断基準を導入することによって、いったい GDM の頻度はどの程度増加するのか。HAPO 研究データを用いたシミュレーションでは、新基準による GDM の頻度は 17.8%⁷⁾、欧州からの報告では 12.4%⁸⁾、わが国で全妊婦に 75g OGTT を施行した JAGS トライアルのデータを用いたシミュレーション⁹⁾では 12.1% である。従来の頻度は、報告によって用いた診断基準が異なるもののおおむね 3～5% であったので、新基準の導入によって 4～6 倍に増加することとなる。そして、その新たに増加する GDM の 90% 以上は、従来 GDM と診断されなかった 1 ポイント異常の症例である¹⁰⁾。

V. 米国における IADPSG による新診断基準批判と反論

新診断基準によるこうした GDM 頻度の増加を背景に、北米では新診断基準を採用するか否かについて、さまざまな議論が展開されている。とくに米国では、HAPO 研究に参加した施設の中には新基準の導入によって GDM の頻度が 30%⁷⁾ に達する地域もあり、「3～5 人に 1 人の妊婦が診断されるという疾患が果たして存在するのか？」という批判が起こっている¹¹⁻¹⁶⁾。こうした「過剰診断」は不要な帝王切開を増加させるという危惧とともに、公的医療保険の貧弱な米国では民間保険適応の問題が背景に垣間見える。「過剰診断」と対をなす批判は、新基準による GDM の治療することによって果たして周産期合併症を予防できるのか(治療効果)、その治療効果は診断し治療することに

よって生じるコストを上回るものか(コスト効果)という点である。既述の軽症 GDM の治療に関する 2 つの RCT^{4,5)} は、あくまで旧基準による GDM であり、これらよりもさらに軽症と思われる新基準 GDM での治療効果に関するエビデンスが欠如しているという批判である。さらに、今日の世界的な肥満のパンデミックを背景とした肥満という強力な交絡因子の存在は、GDM の病態を母体高血糖という一面だけで論じられないのではないか、GDM の病態概念を変える必要があるのではないか、という新たな病態論も展開されつつある。

こうした批判は、GDM をめぐる議論をもう一度すっかり元に戻した感がある。再び「GDM が果たして周産期疾患であるのか」という論争に逆戻りしているようでもある。新診断基準批判に対して IADPSG は、GDM 頻度の妥当性、新基準策定に用いた周産期予後指標とオッズ比の妥当性、周産期予後の改善のために焦点を当てるべきは母体高血糖か、肥満か、あるいはその両方か、既存の RCT による GDM 治療に関するエビデンスと新基準の整合性、その他に OGTT の再現性、GDM スクリーニング方法、帝切率増加の危惧に対する反論など、多岐にわたる詳細な反論を展開している¹⁷⁾(詳細は引用文献¹⁷⁾を参照されたい)。

VI. GDM をめぐる臨床研究の今後の方向性

米国では 2012 年 10 月に米国国立衛生研究所(NIH)が主催して GDM の診断に関するコンセンサス会議が予定されていたが、ハリケーンのために 2013 年 3 月に延期された。本会議で米国での新診断基準の採択の可否が決定される予定である(本稿出版の時点でその可否は不明)。現在展開されている論議から推察すると新基準の採択は見送られる可能性が高い。しかしおそらくその議論の中で、新診断基準による GDM を対象とした新たな大規模 RCT が、米国 MFMU ネットワーク研究として提案されるであろう。新診断基準の正当性に関する新たなエビデンスが提供されると期待される。

※附記: NIH の GDM コンセンサス会議は 2013 年 3 月に開催され、IADPSG 基準の導入を見送ることを決定した。

ところで、世界的に肥満という強力な交絡因子の重要性が増すなか、GDM の新たな病態論が展開されつつあることはすでに触れた。肥満人口爆発の先頭を走っている米国では、15 歳以上の肥満人口(BMI30 以上)は 32% に達している¹⁸⁾。一方、同じ比較基準でわが国の肥満人口はわずか 3% に過ぎず、経済協力

開発機構 (OECD) 加盟国の中で最も肥満人口が少ない国である¹⁸⁾。この無視できないほどの肥満度の大きな差異は、病態論はもとより、GDM のスクリーニングから診断・治療に至るまで、GDM の管理を考えると、他の人種とは異なる日本人としての人種的特性を考慮すべきであることを強く示唆している。一方、日本人は他の東アジア人と同様、2 型糖尿病の好発人種である。GDM 既往女性のフォローアップは他の人種にも増して重要なテーマである。こうした人種的差異を考えると、GDM の臨床研究は他の人種のエビデンスをそのまま当てはめることには無理があり、日本人のエビデンスの構築は必須の課題である。東アジア人としてのエビデンスの構築のための国際共同研究も一考に値すると思われる。

参考文献

- 1) O'Sullivan JB : Gestational diabetes; factors influencing rate of subsequent diabetes. Sutherland HW, Stowers JM (eds) In : Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. Springer-Verlag, New York, p429, 1978
- 2) Hunter DJS, Kierse MJNC : Gestational diabetes. In : Chalmers I, Enkin M, Kierse M, eds. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford, England : Oxford University Press, p403-410, 1989
- 3) The HAPO study Cooperative Research Group : Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. N Engl J Med, 358 : 1191-2002, 2008
- 4) Crowther CA, Hillier JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS : Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med, 352 : 2477-2486, 2005
- 5) Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. : A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med, 361 : 1339-1348, 2009
- 6) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups : Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care, 33 : 676-682, 2010
- 7) Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al. : Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria. Diabetes Care, 35 : 526-528, 2012
- 8) O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, Denny MC, Gaffney G, Dunne F : Atlantic diabetes in pregnancy (DIP) : the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. Diabetologia, 54 : 1670-1675, 2011
- 9) 日下秀人, 杉山 隆, 佐川典正, 豊田長康 : JAGS trial による新基準 GDM スクリーニング法に関する検討. 日本産科婦人科栄登・代謝研究会誌, 17 : 24, 2011
- 10) 山下 洋, 釘島ゆかり, 楠目晃子, 山内祐樹, 橋本崇史, 杉見 創 : 妊娠糖尿病の管理に関する新たな提案 : リスク因子を考慮した管理指針. 糖尿病と妊娠, 12 : 61-67, 2012
- 11) Ryan EA : Diagnosing gestational diabetes. Diabetologia, 54 : 480-486, 2011
- 12) Long H : Diagnosing gestational diabetes : can expert opinions replace scientific evidence? Diabetologia, 54 : 2211-2213, 2011
- 13) Bodmer-Roy S, Morin L, Cousineau J, Rey E : Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. Obstet Gynecol, 120 : 746-752, 2012
- 14) Reece EA, Moore T : The diagnostic criteria for gestational diabetes : to change or not to change? AJOG, 2012
- 15) Langer O, Umans JG, Miodovnik M : Perspectives on the Proposed gestational diabetes mellitus diagnostic criteria. Obstet Gynecol, 2012
- 16) Visser GHA, de Valk HW : Is the evidence strongly enough to change the diagnostic criteria for gestational diabetes now? AJOG, 2012
- 17) IADPSG Consensus Panel Writing Group, HAPO Study Steering Committee : The diagnosis of gestational diabetes mellitus : new paradigms or status quo? J Matern-Fetal Neonat Med, 1-6, 2012
- 18) OECD : Overweight and obesity. Health at a Glance 2007 : OECD Indicators. pp50-51, 2007

妊娠糖尿病にはインスリン抵抗性および インスリン分泌能の両者が独立して関与している

Insulin resistance and β -cell function in Japanese women with gestational diabetes

山下 洋 Hiroshi Yamashita	釘島ゆかり Yukari Kugishima	福田 雅史 Masashi Fukuda	渡邊 剛志 Tsuyoshi Watanabe	水谷 佳敬 Yoshinori Mizutani	楠目 晃子 Akiko Kuzume
橋本 崇史 Takashi Hashimoto	杉見 創 So Sugimi	梅崎 靖 Yasushi Umezaki	菅 幸恵 Sachie Suga	楠田 展子 Nobuko Kusuda	安日 一郎 Ichiro Yasuhi

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

受付日 2013 年 3 月 7 日 採択日 2013 年 6 月 10 日

【要約】 妊娠糖尿病 (GDM) の病態には、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の関与が示唆されているが、いまだ明確なエビデンスがない。そこで、GDM 妊婦におけるインスリン抵抗性およびインスリン分泌能の両者の関与について簡易指標を用いて検討した。GDM スクリーニング陽性のため妊娠 20 週以降に 75g OGTT を施行した単胎妊娠を対象とし、OGTT 施行時に immunoreactive insulin (IRI) を測定した。インスリン抵抗性指標として homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) を、インスリン分泌能指標として HOMA- β を算出し、これらのインスリン指標と GDM との関連を検討した。GDM の診断には旧診断基準を用いた。解析には多変量ロジスティック回帰を用い、年齢、非妊時 body mass index (BMI)、および GTT 施行週数を補正して検討した。対象は 664 例で 58 例 (8.7%) が GDM と診断された。GDM 群は非 GDM 群に比べて HOMA-IR は高値 (1.94 ± 1.29 vs. 1.53 ± 1.37 , $p < 0.001$)、HOMA- β は低値 (129 ± 71 vs. 199 ± 234 , $p < 0.05$) を示した。多変量解析モデルでは、GDM の発症は、HOMA-IR と正の関連 ($p < 0.001$) を、HOMA- β と負の関連 ($p < 0.01$) を認め、おのおのが独立した因子として GDM 発症と関連していた。HOMA-IR > 75 パーセンタイルおよび HOMA- $\beta < 25$ パーセンタイルの GDM 発症の補正オッズ比は、それぞれ 4.28 (95% 信頼区間 2.05-8.93) および 4.11 (95% 信頼区間 2.08-8.11) であった。日本人の GDM 発症には、インスリン抵抗性とインスリン分泌能が相互に独立した因子として関与していることが明らかとなった。

◎キーワード：インスリン抵抗性、インスリン分泌能、妊娠糖尿病

はじめに

妊娠中のインスリン抵抗性の増大は、胎児にグルコースを供給するための生理的な変化である。その一方、インスリン抵抗性の過剰な増加は、妊娠糖尿病 (GDM) の発症と関連することが報告されている^{1,2)}。日本人における GDM の病態は、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の関与が示唆されているが³⁾、いまだ明確なエビデンスがない。そこでわれわれは、GDM 妊婦におけるインスリン抵抗

性およびインスリン分泌能の両者の関与について簡易指標を用いてその関連性について検討した。

方 法

2010 年 6 月までに長崎医療センターで分娩した単胎症例で、50g グルコースチャレンジテスト (GCT) 陽性 (カットオフ値 135 mg/dl)、または非妊時 BMI > 24 、巨大児分娩既往、原因不明の死産歴、および large-for-gestational age (LGA) あるいは羊水過多を認めるなどの GDM リスク因子のために、妊娠 20 週以

降に 75g 経口糖負荷試験 (OGTT) を施行した症例を対象として後方視的検討を行った。75g OGTT 施行時に immunoreactive insulin (IRI) を測定し、インスリン抵抗性指標として homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)^{4,5)} を、インスリン分泌能指標として HOMA- β ⁴⁾ を算出し、これらのインスリン指標と GDM との関連を検討した。HOMA-IR および HOMA- β は下記により算出した。

$$\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{FIRI} / 405$$

$$\text{HOMA-}\beta = 360 \times \text{FIRI} / (\text{FPG}-63)$$

FPG : fasting plasma glucose

FIRI : fasting immunoreactive insulin

GDM 発症と、インスリン抵抗性指標 (HOMA-IR) およびインスリン分泌能指標 (HOMA- β) との関連性の解析には多変量ロジスティック回帰分析を用い、年齢、非妊時 body mass index (BMI)、および OGTT 施行週数を補正して検討した。なお、GDM の診断は旧診断基準⁶⁾を用いた。統計解析には、StatMate III for Windows (アトムス、東京) および Excel 多変量解析 Ver.5.0 for Windows (エスミ、東京) を用いた。

結 果

75g OGTT を妊娠 20 週以降に施行した単胎症例は 664 例であった。全対象症例の臨床背景、周産期結果、および 75g OGTT の各測定値の結果を表 1 に示した。全対象症例の 75g OGTT 施行妊娠週数は 30.3 ± 4.0 週 (平均 $\pm$ SD 値) で 58 例 (8.7%) が GDM と診断された (GDM 群)。インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR およびインスリン分泌能の指標である HOMA- β は、おのおの 1.6 ± 1.4 および 193.0 ± 224.9 であった (表 1)。GDM 群は耐糖能が正常と診断された正常群 ($n=606$) と比べて、非妊時 BMI は有意に高値 ($p<0.05$) であったが、妊娠中の体重増加は有意に少なかった ($p<0.001$) (表 2)。また GDM 群では 75g OGTT が有意に早く施行されていた ($p<0.01$)。インスリン指標の比較では、GDM 群は正常群に比べて、HOMA-IR は有意に高値で ($p<0.01$)、HOMA- β は 35% 低下していた ($p<0.001$) (表 2)。そこで、これらのインスリン指標と GDM 発症との関連性を、年齢、非妊時 BMI、および OGTT 施行週数を交絡因子として補正して多変量ロジスティック回帰分析モデルで検討した。GDM の発症は、HOMA-IR と正の関連 ($p<0.001$) を、HOMA- β と負の関連 ($p<0.01$) を認め、おのおのが独立した因子として GDM 発症と関連していた (表 3)。さらに、それぞれのインスリン指標を、

表 1 全症例の母体背景、周産期結果、および 75g OGTT の結果

	平均 $\pm$ SD
母体年齢(歳)	32.0 $\pm$ 5.0
未産婦	308(46.4%)
非妊時体重(kg)	55.7 $\pm$ 11.6
非妊時BMI(kg/m ²)	22.5 $\pm$ 4.5
妊娠中の体重増加(kg)	9.5 $\pm$ 4.4
分娩週数(週)	38.9 $\pm$ 1.9
新生児出生体重(g)	3,020 $\pm$ 507
妊娠糖尿病	58(8.7%)
OGTT 施行週数(週)	30.3 $\pm$ 4.0
空腹時血糖 (mg/dl)	80.3 $\pm$ 8.1
1h-血糖 (mg/dl)	149.5 $\pm$ 28.3
2h-血糖 (mg/dl)	126.9 $\pm$ 26.5
空腹時IRI(μ U/ml)	7.7 $\pm$ 5.2
1h-IRI (μ U/ml)	72.1 $\pm$ 41.9
2h-IRI (μ U/ml)	62.8 $\pm$ 38.5
HbA1c(%)	5.0 $\pm$ 0.5
HOMA-IR	1.6 $\pm$ 1.4
HOMA- β	193.0 $\pm$ 224.9

OGTT, oral glucose tolerance test. BMI, body mass index. IRI, immunoreactive insulin. HOMA, homeostasis model assessment. IR, insulin resistance. (n=664)

HOMA-IR >75 パーセンタイルおよび HOMA- $\beta<25$ パーセンタイルというカテゴリー変数として同様の検討を行った結果、GDM 発症関連補正オッズ比は、おのおの 4.28 (95%信頼区間 2.05-8.93) および 4.11 (95%信頼区間 2.08-8.11) であった (表 4)。

考 察

今回われわれは、肥満度、年齢、妊娠週数を補正した上でもなお、インスリン抵抗性指標である HOMA-IR の亢進とインスリン分泌能指標である HOMA- β の低下が、それぞれ独立して日本人の GDM の発症と関連していることを明らかにした。

Ryan ら⁷⁾ は、耐糖能正常非妊婦、耐糖能正常妊婦、および GDM 妊婦を対象として正常血糖グルコースクランプ法を用いて GDM の病態について検討した。彼らは、非妊婦に比べて妊婦ではインスリン抵抗性が妊娠後期に増大し、GDM 妊婦では耐糖能正常妊婦に比して、さらに 40% のインスリン抵抗性の増大が起こっていることを示した。また Catalano ら^{2,8)} は、肥満婦

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得た 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 Yasui

- 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 の男児を経膣分娩した。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言われてい

た⁴⁻⁶⁾。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(8-0-8-0)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。

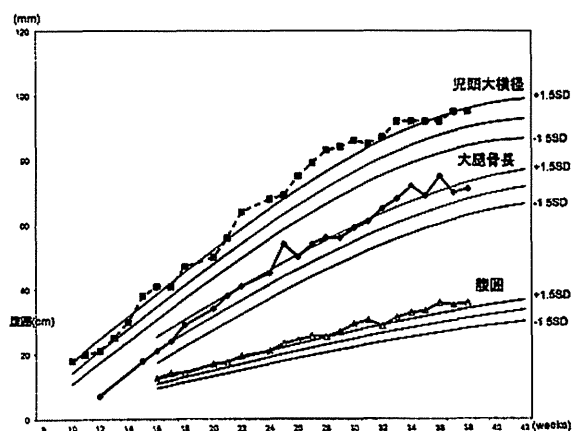


図1 胎児超音波プレグノグラム
(基準値は超音波医学 30 (3): J415-438, 2003 から引用⁹⁾)

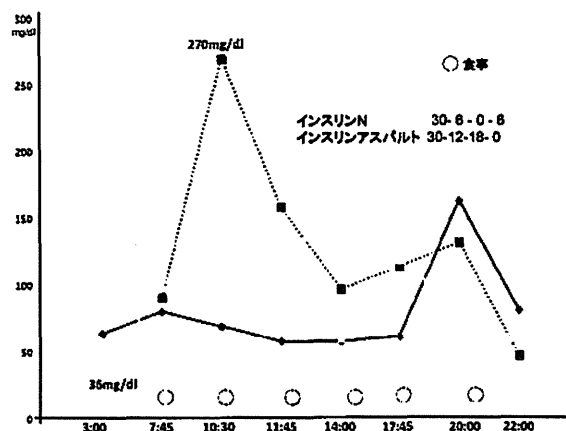


図2 同量の摂取カロリー、同量のインスリン投与下での3日間の血糖変動(妊娠37週)

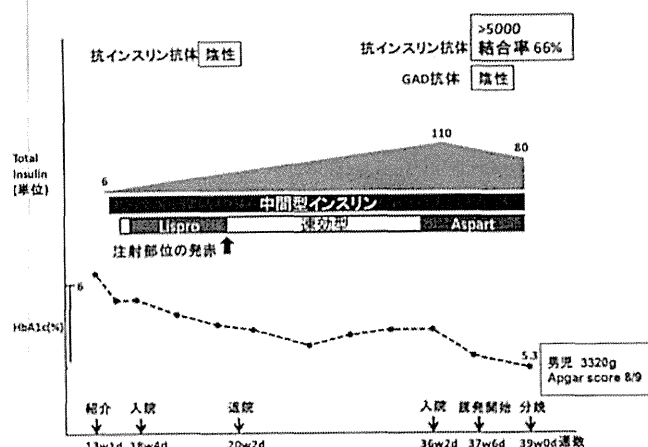


図3 投与インスリン量およびHbA1c値(NGSP値)の妊娠中の推移

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こし、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、妊娠中であつ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。幸い児は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, 内湖安子, 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. *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, Kainer F, Pürstner P, Zehetleitner 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%) (図1-A)⁵⁾。この研究では, 100 g 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(図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。