

妊娠を契機に診断され、肥満2型糖尿病と類似した病態を呈した1型糖尿病の1例

宮本 佳彦¹⁾ 宮 恵子¹⁾ 宮井 優¹⁾ 中井 陽¹⁾ 山本 英司¹⁾
 島田 直¹⁾ 近藤 絵里¹⁾ 金崎 淑子¹⁾ 新谷 保実¹⁾ 名護 可容²⁾

1) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌内科

2) 徳島赤十字病院 産婦人科

要 旨

25歳女性。妊娠7週時のBMI 30.8kg/m²、12週の食後血糖 (PPG) 112mg/dl、21週の尿糖 (±) であった。25週の75g-OGTTにて、血糖値が負荷前112、1h後244、2h後141mg/dlのため当科に紹介された。HbA1c 5.3%、F-IRI 8.2μU/ml、HOMA-R 2.37、抗GAD-Ab 1069U/ml、甲状腺腫Ⅱ度、抗TgAb 45IU/ml、抗TPO-Ab 26IU/ml、FT₄ 0.9ng/dlより慢性甲状腺炎合併1型糖尿病 (多腺性自己免疫症候群3型) と診断した。食事療法にて妊娠26~33週はPPG<100mg/dl、GA<14.1%で推移したが、35週で妊娠高血圧症候群を発症して入院し、PPG 124mg/dlのためインスリン治療を開始した。36週時の尿中CPR 228μg/日と保たれていた。本例は緩徐進行型1型糖尿病の可能性が高く、出産後に血糖コントロールが悪化すると推測されるので、慎重な経過観察を予定している。

キーワード：1型糖尿病，妊娠，多腺性自己免疫症候群3型，HAPO study

はじめに

近年、高齢出産の増加に伴い耐糖能障害を有する妊婦が増加している。日本糖尿病学会では、初診時と妊娠中期におけるOGTTの実施を推奨している¹⁾。また妊娠中の血糖コントロールは厳格に行なうべきとされ、母体や児の合併症を予防するための管理目標はHbA1c<5.8% (JDS)、朝食前血糖70~100mg/dl、食後2時間血糖<120mg/dlとされている¹⁾。一方、妊娠糖尿病の診断基準に達しない比較的軽度の血糖上昇 (インスリン抵抗性) も妊娠高血圧症候群などの周産期合併症を増加させることから、妊娠前からの体重管理の重要性が報告されている²⁾。我々は妊娠を契機に診断された、慢性甲状腺炎合併1型糖尿病の肥満妊婦症例を経験したので報告する。

症 例

患者は25歳、女性、主訴は下腿浮腫・血圧上昇・倦怠感である。既往歴として喘息 (5歳) と甲状腺腫があり、家族歴に糖尿病はなく、生活歴に喫煙や飲酒は

ない。

現病歴：妊娠7週で左卵巣嚢腫が判明し、当院産婦人科を受診し (BMI 30.8kg/m²)、妊娠15週で摘出術を受けた。その後の妊婦検診で尿糖 (+) が出現することがあり、妊娠25週の75gOGTTで、負荷前PG 112mg/dl (正常≤92)、1時間後244mg/dl (≤180)、2時間後141mg/dl (≤153) と、妊娠糖尿病の診断基準2点を満たしたため、代謝・内分泌内科に紹介された。身長167cm、体重85.3kg、BMI 30.6kg/m²であり、甲状腺腫を認めた。抗GAD抗体陽性、抗Tg抗体陽性より慢性甲状腺炎合併の1型糖尿病合併妊娠と診断した。25kcal/kg (標準体重) の食事療法継続によりグリコアルブミン (GA) <14.1%で推移していた。妊娠35週に血圧上昇と浮腫が出現し、妊娠高血圧症候群併発と診断して入院加療とした。

入院時現症 (妊娠35週)：身長167cm、体重90.7kg、血圧141/91mmHg、甲状腺腫Ⅱ度、下腿浮腫 (+)、児推定体重2930g (+2.2SD)、羊水過多は認めなかった。

検査成績：妊娠35週時の一般検査成績を表1に示す。表2の如くu-CPR 228.2μg/日と内因性インスリン分泌能は比較的保たれており、抗ラ氏島抗体はGAD、

表1 検査成績(1)(妊娠35週・入院時)

《検尿》		《凝固》		Na	136 mEq/l
糖	(1+)	PT	95 %	K	4.4 mEq/l
蛋白	(±)	APTT	32.0 sec	Ca	8.8 mg/dl
潜血	(-)	Fib	419 mg/dl	P	4.5 mg/dl
ケトン体	(1+)				
白血球	(3+)	《血液化学》		《免疫血清》	
		ALT	30 U/L	CRP	0.11 mg/dl
《末梢血》		ALP	290 U/L	IgG	946 mg/dl
Hb	10.9 g/dl	γ-GTP	25 U/L	IgA	113 mg/dl
RBC	394×10 ⁴ /μl	LDH	152 U/L	IgM	146 mg/dl
WBC	7,160 /μl	T-cho	210 mg/dl		
Neu	74.9 %	LDL-C	111 mg/dl	《甲状腺ホルモン値》	
Eos	2.8 %	TG	417 mg/dl	TSH	1.6 μU/ml
Bas	0.1 %	HDL-C	49 mg/dl	FreeT ₃	2.9 pg/ml
Mon	5.4 %	BUN	14 mg/dl	FreeT ₄	1.1 ng/dl
Lym	16.8 %	Cr	0.41 mg/dl	Thyrogl.	5.9 ng/ml
Plt	20.6×10 ⁴ /μl	UA	5.0 mg/dl		

表2 検査成績(2)(妊娠35週・入院時)

《糖尿病関連検査》		《自己抗体》	
FPG	116 mg/dl	GAD-Ab	1,069.3 U/ml
HbA1c	6.4 %	IA-2-Ab	28.8 U/ml
Glycoalbumin	15.0 %	ICA	40.0 JFD 単位
(s)CPR	1.6 ng/ml	Insulin-Ab 統合率	<0.4 %
(u)CPR	228.2 μg/日	Insulin-Ab 濃度	<125.0 U
(u)Albumin	7.3 mg/gCr		
HOMA-R	2.37	Thyrogloblin-Ab	45.0 IU/ml
		TPO-Ab	26.0 IU/ml
《HLA Typing》			
A23, A33, B44, B54, Cw 1,		ANA	<1:40
DR 4, DR13, DQ 6, DQ 4		SS-A-Ab	<7.0 U/ml
(DRB1*0405-DQBI*0401の可能性)		SS-B-Ab	<7.0 U/ml

IA-2, ICA 全て陽性で, 1型糖尿病感受性の HLA のうち DR 4 を有していた (*DRB1*0405-DQBI*0401* の可能性あり). 腹部超音波検査では脂肪肝を認めず (図1), 甲状腺超音波検査は慢性甲状腺炎に矛盾しない所見であった (図2).

臨床経過: 糖尿病関連の経過を図3に示す. 妊娠25週の PPG 117mg/dl, IRI 7.1μU/ml と比較的インスリン分泌能は保たれていたため, 25kcal/kg (標準体重) の食事療法を開始した. 妊娠25-35週までは, PPG 100mg/dl 前後, GA 13.2-14.1%, IRI 6.5-8.2μU/ml

で推移した. 妊娠35週頃から, 倦怠感・浮腫と収縮期血圧140mmHgの上昇を認めるなど妊娠高血圧症候群を発症したため入院した. 入院後, メチルドパ500mg/day投与により血圧は正常化した. また, PPG 124mg/dlに上昇していたのでインスリンアスパルトによる治療を開始し, 分娩時までは1日インスリン6-14単位を要した. 分娩後から退院までの間は3単位/日にて朝食前血糖83-106mg/dl程度で推移した. 分娩5日後と6週間後のグルカゴン負荷の結果を表3に示す. ΔCPRは産後5日で1.1, 産後6週で0.8であり

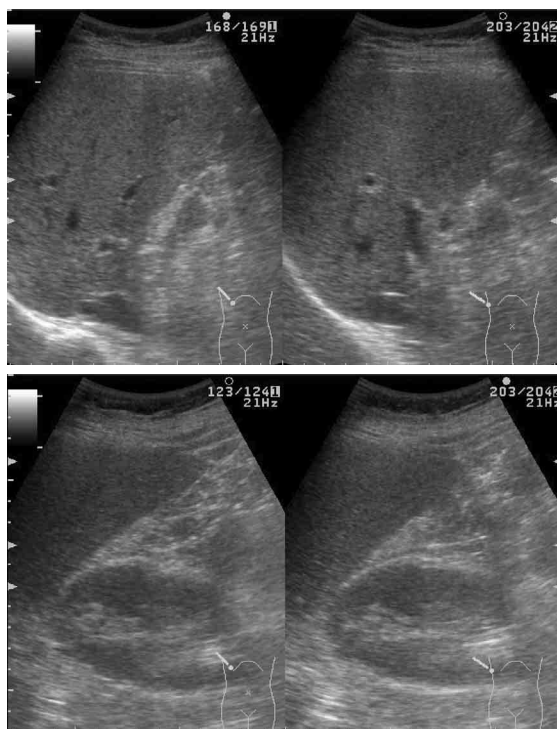


図1 腹部超音波検査：肝腎コントラストは正常

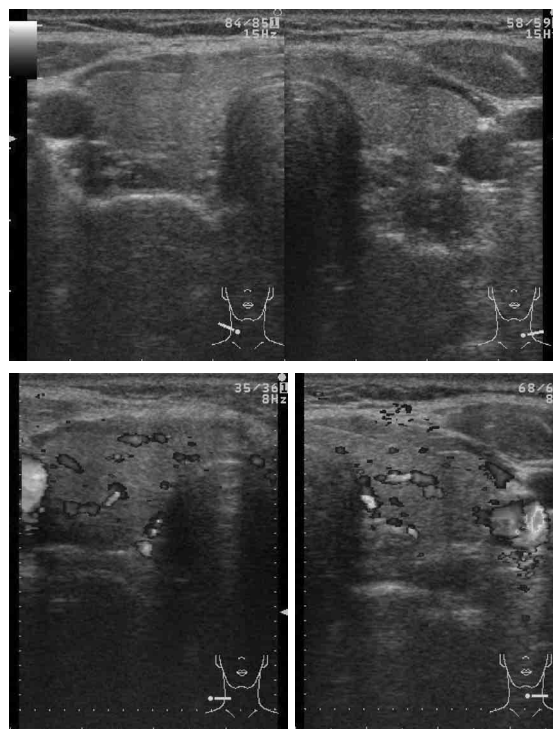


図2 甲状腺超音波検査：びまん性腫大，内部エコーは不均一，ドプラー法（下段）で血流増加あり。

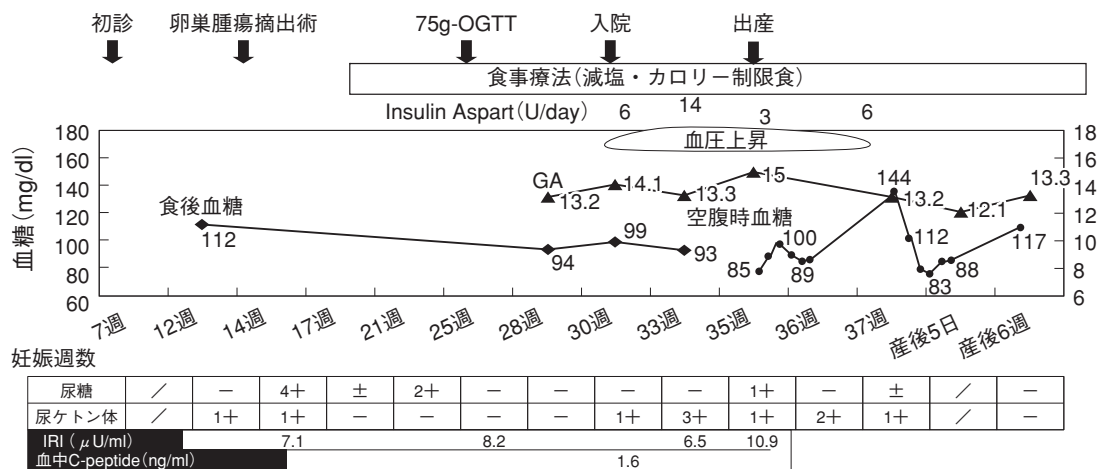


図3 臨床経過（血糖とグリコアルブミン等の推移）

CPRの増加率は低下していた。分娩後にメチルドパ投与を中止したが血圧上昇なく経過した。児の発育を図4に示す。妊娠25週以降食事療法のみで母体重の増加はコントロールできていたが、児の推定体重は妊娠33週時で標準体重の+1.5SD、37週（分娩時）には+2.4SD（3430g）となり、肥満2型糖尿病妊婦の児と同様の発育パターンを示していた。

表3 グルカゴン負荷試験

	負荷前 PG (mg/dl)	負荷6分後 PG (mg/dl)	Δc-peptide
産後5日	88	107	1.1
産後6週	117	103	0.8

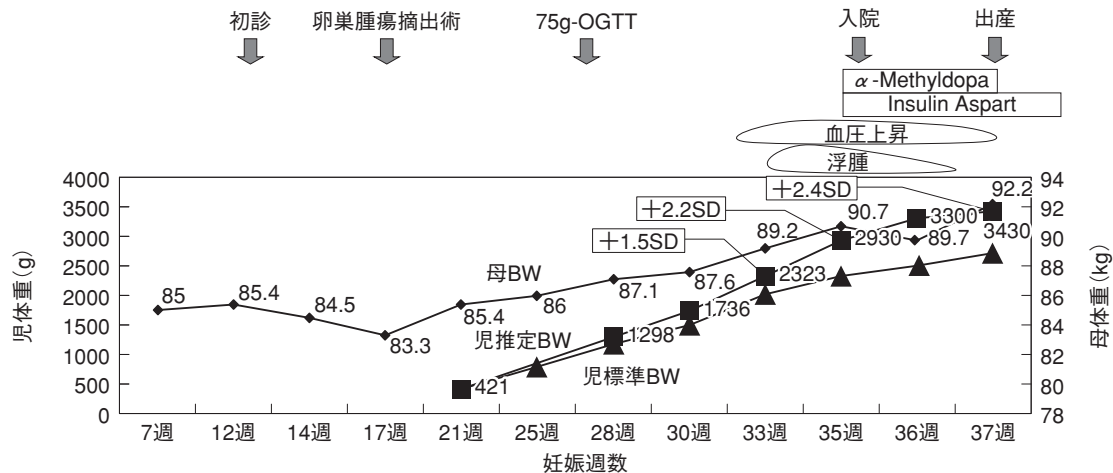


図4 臨床経過（児推定体重と母体重の推移）

考 察

妊娠7週時のBMI 30.8kg/m^2 で表現形は肥満2型糖尿病様であったが、抗GAD抗体検査により1型糖尿病合併妊娠と診断できた1例を報告した。妊娠中の糖代謝異常はインスリン分泌能と抵抗性増加の均衡の破綻による相対的なインスリン欠乏が原因とされ、妊娠を契機に耐糖能異常が顕在化することも報告されている³⁾。本例も妊娠中期の尿糖陽性と食後の軽度高血糖 (112mg/dl)より75gOGTT検査が施行され、糖尿病が診断された。このように、妊娠は未診断の耐糖能異常の早期発見には非常に有用な時期であり、近年、妊娠判明時および妊娠中期の75gOGTT実施により、未診断の糖尿病合併妊娠が早期に診断されるようになっている。

一般的に肥満糖尿病妊婦の多くは2型糖尿病であるが、1型糖尿病のごく初期で内因性インスリン分泌能の低下がわずかな場合は、本例のように肥満2型糖尿病の表現型を呈することがあり、慎重な診断が望まれる。また、1型糖尿病の13.4%は自己免疫性甲状腺疾患が合併すると報告されているので⁴⁾、甲状腺疾患の併存が疑われる場合は、抗GAD抗体検査を追加すべきと考える。

HAPO studyでは、糖尿病の診断基準に達しない軽度の血糖上昇を認める妊婦でも周産期合併症は増加し、その原因はインスリン抵抗性と肥満であることを報告している（妊娠高血圧症候群の相対危険率はF-CPR $0.87\mu\text{g/L}$ 以上の増加でOR 1.28, BMI 5.1kg/

m^2 以上の増加でOR 1.60に増加)²⁾。本例も妊娠7週時のBMI 30.8 と肥満があり、妊娠中期～後期の前半は食事療法のみで母体重増加はコントロールできていたが、妊娠35週で妊娠高血圧症候群を発症した。また、児の発育は肥満2型糖尿病妊婦の児と同様であった。

多腺性自己免疫症候群は、産後に母体の免疫寛容が解除されると活動性が高くなることが知られている⁴⁾。本例は、分娩6週間後の時点では、インスリンアスパルト6単位/日でコントロールできているが、グルカゴン負荷試験での ΔCPR は低下しており、今後耐糖能が悪化する場合は強化インスリン療法を必要とする可能性がある。また、産後の一過性破壊性甲状腺中毒症を発症する可能性があるため、両疾患に関して慎重な経過観察を予定している。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2010, p86-88, 文光堂, 東京, 2010
- 2) HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP et al: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 358:1991-2002, 2008
- 3) 安日一郎：妊娠とインスリン抵抗性. 周産期医 33:473-477, 2003
- 4) 竹内 薫, 黒田義彦, 小池隆夫：1型糖尿病と自己免疫疾患との関連. 日臨 60(Suppl.7):407-412, 2002

A Case of Type 1 Diabetes Mellitus Diagnosed during Pregnancy Management Presenting with Features Akin to Obesity-associated Type 2 Diabetes Mellitus

Yoshihiko MIYAMOTO¹⁾, Keiko MIYA¹⁾, Yu MIYAI¹⁾, Yo NAKAI¹⁾, Eiji YAMAMOTO¹⁾,
Sunao SHIMADA¹⁾, Eri KONDO¹⁾, Yoshiko KANEZAKI¹⁾, Yasumi SHINTANI¹⁾, Kayo MYOGO²⁾

1) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Obstetrics and Gynecology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 25-year-old woman. She had a body mass index (BMI) of 30.8 kg/m² in week 7, post-prandial blood glucose level (PPG) of 112 mg/dl in week 12, and urinary glucose (±) in week 21 of pregnancy. The 75-g oral glucose tolerance test (75-OGTT) in week 25 revealed blood glucose levels of 112 before load, 244 at 1 h, and 141 mg/dl at 2 h. She was, thus, referred to our department. The examination at our department revealed HbA1c level of 5.3 %, fasting immunoreactive insulin (F-IRI) of 8.2 μU/ml, homeostasis model assessment ratio (HOMA-R) of 2.37, anti-glutamic acid decarboxylase antibody (anti-GAD-Ab) level of 1069 U/ml, goiter of grade II, anti-thyroglobulin antibody (anti-TgAb) level of 45 IU/ml, anti-thyroid peroxidase antibody (anti-TPO-Ab) level of 26 IU/ml, and free T₄ (FT₄) level of 0.9 ng/dl. On the basis of these test results, the woman was diagnosed as having type 1 diabetes mellitus accompanied with chronic thyroiditis (autoimmune polyendocrine syndrome type 3). Following the start of dietary therapy, the PPG level remained lower than 100 mg and GA remained lower than 14.1 % in weeks 26-33 of pregnancy, but pregnancy-induced hypertension syndrome developed in week 35, necessitating hospitalization. At that time, the PPG level was 124 mg/dl, and insulin therapy was started. Urinary CPR had been maintained at 228 μg/day in week 36. This patient seemed to be a case of slowly progressive type 1 diabetes mellitus. In view of possible aggravation of blood glucose control, we plan to monitor this case closely from now on.

Key words: type1 diabetes mellitus, autoimmune polyendocrine syndrome type3, HAPO study

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 16:77-81, 2011
