

糖尿病合併妊婦・妊娠糖尿病と高脂血症

吉田 純* 杉山 隆* 豊田長康*

はじめに

妊娠中に生じる母体のさまざまな内分泌系・代謝系の変化は胎盤を通じて胎児に影響を与える。このうち糖代謝については、妊娠中の母体においてはインスリン分泌が亢進している一方でインスリン抵抗性が増大し両者の均衡が保たれている。糖代謝の過程においては脂質および蛋白質代謝とも接点を持ち、特に糖代謝と脂質代謝は密接なかわりをもつ。

ここでは、はじめに正常妊娠における糖代謝、および糖代謝と脂質代謝の関係について述べ、次いでインスリン抵抗性を基盤に持ち糖尿病、高脂血症、高血圧等の多代謝異常を合併する症候群について触れ、さらに妊娠中の耐糖能異常について述べる。

正常妊娠における糖代謝

図1は、非妊婦と正常妊婦（妊娠末期）における血糖値と血中インスリン値の日内変動を示したものである。非妊婦と比較して、正常妊婦では摂食後に著しい高血糖と著しい高インスリン血症が認められる。これは非妊婦者での肥満患者の変化に類似したパターンであり、インスリン抵抗性の増大がその原因と考えられている。一方、空腹時の血中インスリン濃度は正常妊婦と非妊婦の間ではほとんど差がないにもかかわらず、血糖値は正常

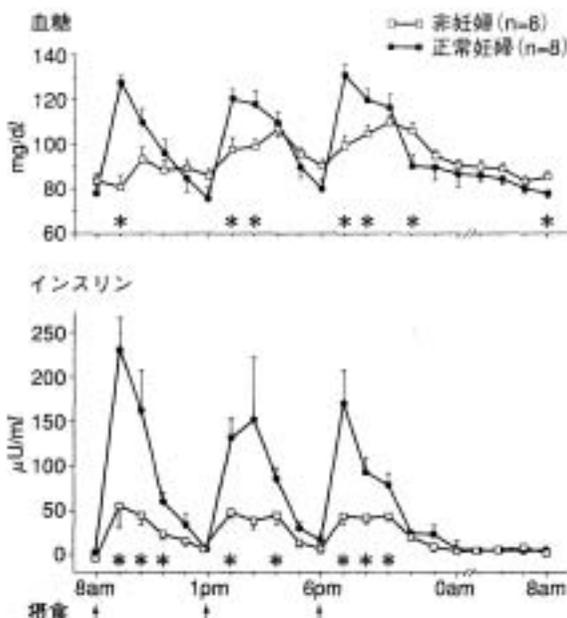


図1 非妊婦と正常妊婦における血糖および血中インスリン値の日内変動 (Phelps ら, 1981)¹⁾

*非妊婦と正常妊婦の間で有意差を認める時点。

妊婦のほうが非妊婦よりむしろ低く（約 10 mg/dl）なっている。胎児はエネルギー源の多くをブドウ糖に依っており、妊娠末期には胎児によるブドウ糖の消費が増大するためこのような空腹時の血糖低下がおこると考えられている。

このような胎児による糖消費をはじめとして、妊娠時には母体の糖消費の分布に変化を生じる。ヒトにおける糖消費組織としては、インスリン非感受性組織である脳、インスリン感受性組織である骨格筋、赤血球などがある。このうち脳における糖消費量は基本的に妊娠による影響を受けない。

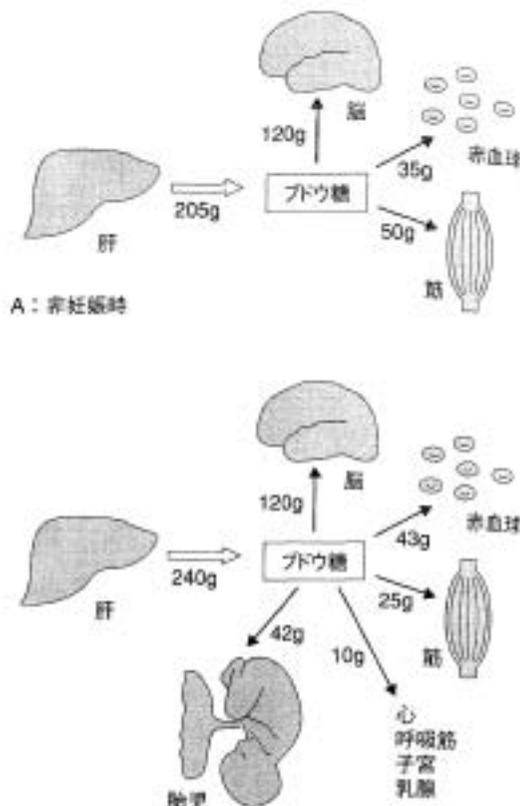
* よしだ あつし、すぎやま たかし、とよだ ながやす
三重大学医学部産科婦人科
〒514-8507 津市江戸橋 2-174

妊娠中の糖消費の増加は主として胎児胎盤の存在によるものであるが、そのほかに妊娠による血液量増加に由来する赤血球の増加、心筋、呼吸筋、子宮でのブドウ糖消費の増大、乳腺における消費増大なども加わる(図2)。一方、妊娠中にはインスリン感受性組織におけるインスリン抵抗性が增大することにより、インスリン感受性組織である骨格筋における糖消費は抑制される。妊娠末期には肝における糖放出も増加しているがこの増加量は胎児胎盤における糖消費量増加よりは少ないと考えられており、インスリン感受性組織における糖消費減少は心筋、赤血球、乳腺等における糖消費増大を上回っていると推定される。なお、胎盤にはインスリンを捕捉結合する機構が存在するが、エストロゲンおよびプロゲステロンは肝のインスリン分泌を増加させるため、結果としてインスリンの作用は胎盤での捕捉分を補充することになっていると推測されている。総体として、正常妊娠においてはインスリン分泌とインスリン抵抗性がともに増大してバランスが保たれる状態になっている。

一方、糖新生に関しては妊娠末期の肝における糖放出の増加が報告されているが、その機序についてはいくつかの要因が考えられており(図3)、糖新生系酵素の活性とグリセロールからブドウ糖への変換がともに増加している可能性がある。

正常妊娠時の糖代謝と脂質代謝・アミノ酸代謝の関係

インスリンは糖代謝だけでなく脂質代謝やアミノ酸代謝にも関与する。一般にインスリンは脂肪分解を抑制し、脂肪合成を促進する。上述のとおり、末梢組織のブドウ糖消費に関しては妊娠末期にインスリン抵抗性が顕著に増大するが脂肪分解抑制についてはインスリン抵抗性は出現しないため、結果として妊娠中には空腹時の血中脂肪酸が高値となる(図4)。胎児の栄養素としてはブドウ糖とアミノ酸が中心であり、脂肪酸は胎盤透過性が低いため胎児のエネルギー源としてはあまり利用されない。一方母体においては脂肪酸の酸化によりエネルギーを得ることができるため、ブドウ



B: 妊娠時(妊娠末期)

図2 糖代謝分布の推定値 (Hytténら, 1971)¹⁾

糖利用を節約することになる。すなわち、妊娠末期のインスリン抵抗性増大によって生じる糖・脂質代謝の変化は母児双方にとって合目的な変化であると言える。また、糖代謝とアミノ酸代謝の接点としてはアラニン代謝が重要である。アラニンは肝における糖新生の基質となり、また骨格筋においては糖よりアラニンが生成されるが、妊娠末期にはさらにこのアラニンは胎児の栄養源として提供される(図5)。したがって、妊娠末期の空腹時には母体血中ブドウ糖濃度とともに母体血中アラニン濃度も低下することになる。

妊娠中の脂質代謝一般については別項に詳説があるので重複を避けるが、糖代謝異常妊娠との関連の上ではケトン体の生成に注目する必要がある。妊娠初期には胎児あるいはその付属物の増加以上に妊婦体重は増加するが、これは妊婦の脂肪蓄積が亢進し同化主体の状態となっていることが反映

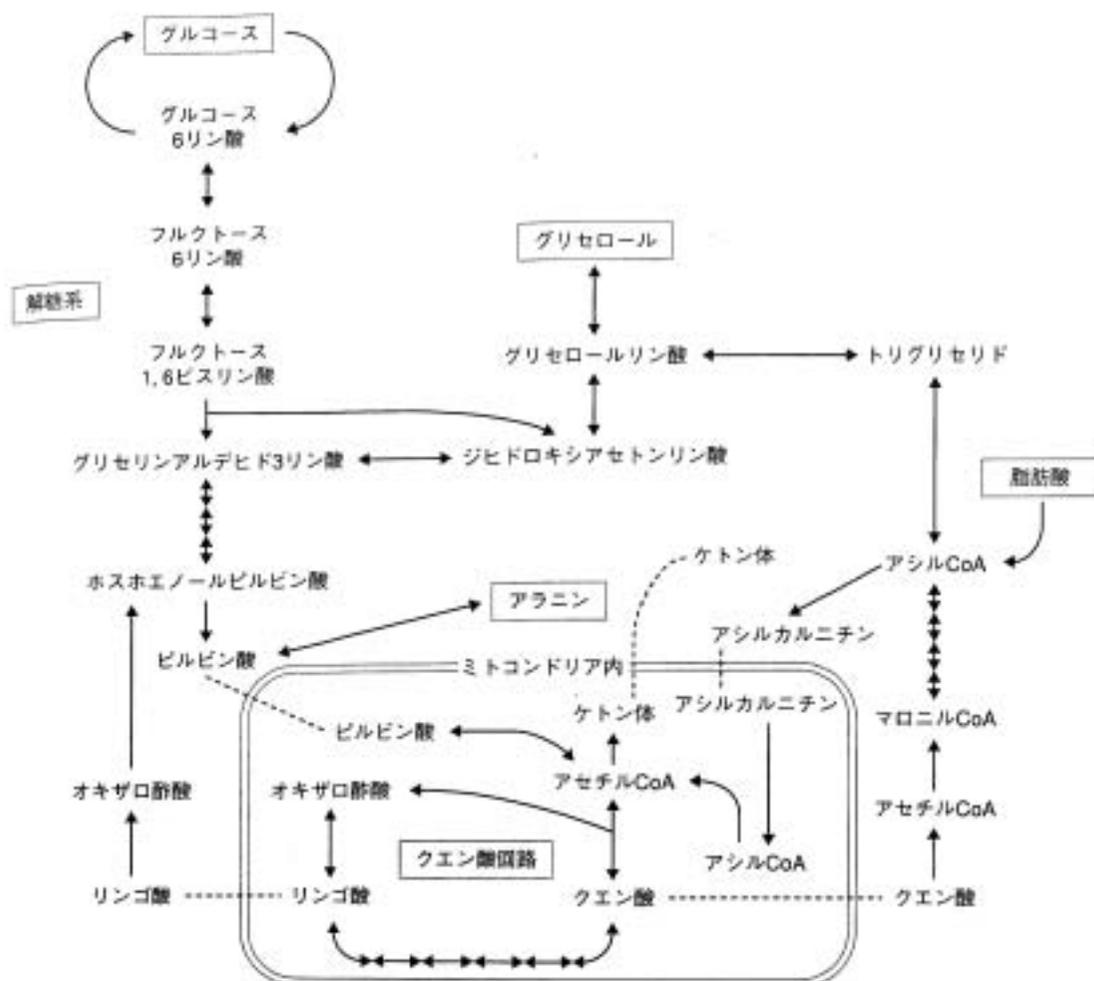


図3 肝における糖・脂質代謝

されたものと考えられる。この時期には同時に脂肪利用も亢進しており空腹時のケトン生成もおこりやすい。また妊娠末期には急激な胎児重量の増大に比し母体の体重増加は少なく母体への脂肪蓄積はむしろやや減少するが、これは脂肪分解が亢進し異化主体の状態となるためである。この時期には母体脂肪細胞にトリグリセリドの形で蓄積されていた脂肪が脂肪酸とグリセロールに分解され血中に放出され、放出された脂肪酸は肝に取り込まれて酸化を受けエネルギー源となり、その際にケトン体も生成される。脳においては脂肪酸をエネルギー源として利用することができず基本的には糖を利用するが、脳は空腹時には生成されたケ

トン体もエネルギー源として利用することができる。したがって、このような代謝の変化によって空腹時血糖低下によるエネルギー源減少が脂肪酸増加によるケトン体生成増加により補われることになるので、母体脳のエネルギー利用にとっては合目的な変化であるとも言える。

インスリン抵抗性と多代謝異常

同一個体において糖尿病、高脂血症、高血圧といった病態が合併しやすいことはよく知られているが、これらの病態の共通因子としてインスリン抵抗性が存在することが注目され、心血管系疾患

発症のリスクを高めている疾患群の概念が提唱されている(表1)。このうち糖尿病と脂質代謝異常の関係についてみると、インスリン抵抗性が增大している状態では糖代謝を代償するため高インスリン血症が惹起され、インスリン作用の過剰から高脂血症が引き起こされる可能性が考えられている。一方インスリン抵抗性では組織でのイン

スリン作用の低下から脂質代謝異常が起こりうる。インスリンの脂質代謝への影響として、(1) 脂肪組織におけるリポタンパクリパーゼ(LPL)合成の促進による脂肪合成増加および脂肪分解減少、(2) ホルモン感受性リパーゼ活性の抑制により脂肪組織におけるトリグリセリド分解が減少し血中脂肪酸を低下させる、(3) 脂肪組織へのグルコース取り込みを促進しトリグリセリド合成を増加させる、(4) 脂肪細胞におけるビルビン酸からアセチル CoA 生成を促進する、(5) 肝の脂肪酸合成を促進する、(6) 肝における脂肪酸のエステル化によるトリグリセリド生成を促進、特に VLDL-トリグリセリド合成を亢進させるといった作用がある。糖尿病においてはインスリンの作用不足によりこれらの作用が低下しているため脂質代謝異常を高率に合併すると考えられているが、これらの作用のおおのこの寄与の大きさは不明であり、糖尿病における脂質代謝異常の詳細な機序は今後の検討を要する。糖尿病において実際に現象として観察される脂質代謝異常としては、高トリグリセリド血症と低 HDL-コレステロール血症が特徴的である。

耐糖能異常妊娠においては妊娠中毒症合併の頻度が高いことが知られており、その際の血圧上昇機序としてインスリン抵抗性を伴う多代謝異常症候群と類似の機序が推測されている。一方脂質代謝異常との関係については、妊娠中には非妊娠時

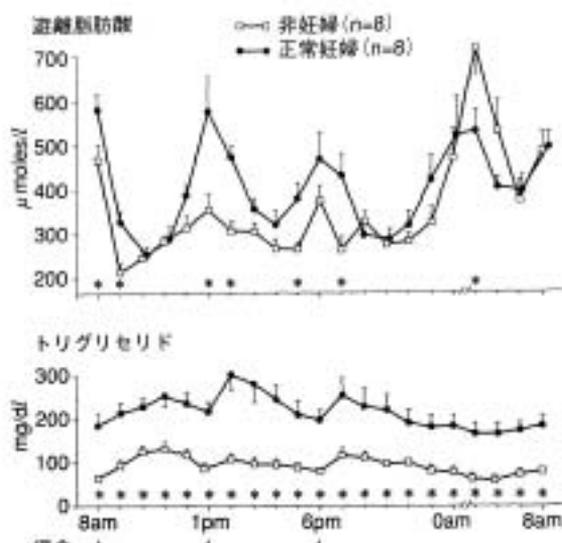


図4 非妊婦と正常妊婦における遊離脂肪酸およびトリグリセリド値の日内変動 (Phelpsら, 1981)
*非妊婦と正常妊婦の間で有意差を認める時点。

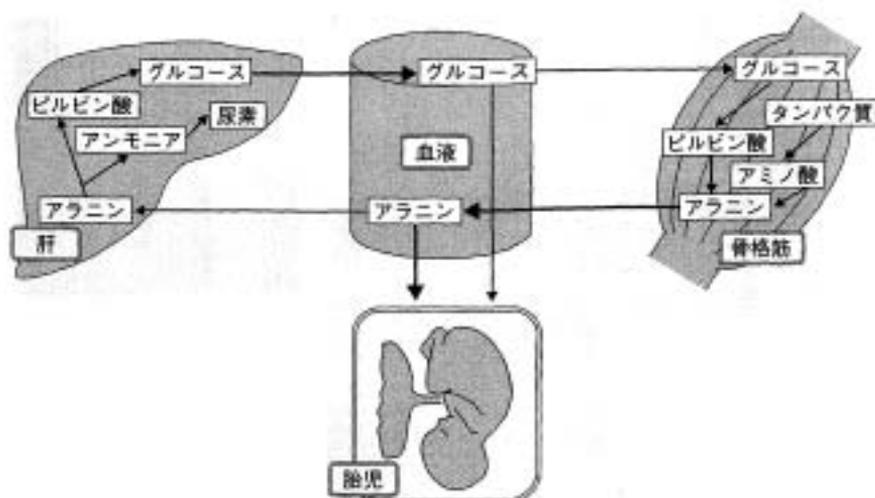


図5 妊娠中空腹時におけるグルコース・アラニン回路

表 1 多代謝異常の定義

Syndrome X	Syndrome X plus	死の四重奏	インスリン抵抗性 症候群	内臓脂肪症候群
インスリン抵抗性 耐糖能異常 高インスリン血症 高 VLDL 血症 低 HDL 血症 高血圧	上半身肥満 高尿酸血症 運動不足 加齢	上半身肥満 耐糖能異常 高トリグリセリド血症 高血圧	肥満 2型糖尿病 高血圧 動脈硬化性心血管疾患 脂質代謝異常 高インスリン血症	内臓脂肪蓄積 高トリグリセリド血症 低 HDL 血症 耐糖能異常 高血圧

表 2 妊娠中の糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) と胎児予後

報告者 (年)	DKA 発症数	胎児死亡
Montoro, et al (1993) ⁹⁾	20 (0.5%)	7 (35%)
Kilvert, et al (1993) ¹⁰⁾	11 (1.73%)	1 (9.1%)
Cullen, et al (1996) ¹¹⁾	11 (2.0%)	1 (9.1%)
Schneider, et al (2003) ¹²⁾	11 (1.2%)	3 (27%)

とは脂質代謝の動態が異なるため、耐糖能異常妊婦においては上記と全く同様の変化をきたしているとは言えないが、少なくとも脂質代謝異常をきたしやすい状態であることは確かである。

耐糖能異常妊娠

上述のごとく、妊娠中特に妊娠末期には脂肪分解が亢進しケトン生成が促されやすい状態になっている。これは、母体脂肪細胞にトリグリセリドの形で蓄積されていた脂肪が妊娠末期にはホルモン感受性リパーゼにより脂肪酸とグリセロールに分解され、血中に放出された脂肪酸は肝に取り込まれてβ酸化を受けケトン体が生成されるためである。このケトン体の生成が異常亢進するとケトアシドーシスの危険が生じる。糖尿病合併妊娠においては、インスリン作用不足にインスリン抵抗性の増大が加わるためケトアシドーシスをおこしやすい状況にあり、さらにケトン体の異常高値からプロトン生成を介してケトアシドーシスが引き起こされることがある。ケトアシドーシスは、糖新生、脂肪分解、ケトン体生成に対するインスリンの抑制作用の不足、

またコルチゾール、成長ホルモン、エピネフリン等のインスリン拮抗ホルモンの作用亢進により、高血糖、高ケトン血症からアシドーシス、脱水を生じた状態である。感染症、発熱、ストレス（外傷、手術）等がケトアシドーシス、ケトアシドーシスの誘因となるが、妊娠前糖尿病合併例では妊娠初期の妊娠悪阻による脱水から容易にケトアシドーシス、ケトアシドーシスとなりうる。感冒による発熱に経口摂取不良等から脱水傾向が加わった場合にもケトアシドーシス、ケトアシドーシスとなりやすい。糖尿病合併妊娠では一般に非妊娠時より短時間で重症化しやすく、また血糖値がそれほど高くなくても(200 mg/dl 以下でも)ケトアシドーシスをおこしうるので注意が必要である。ケトン体は胎盤透過性があるため、高度のケトン体過剰は胎児へ移行し胎児の神経障害をきたす可能性もあるので十分注意すべきである。妊娠中に糖尿病性ケトアシドーシスを発症した場合には胎児予後不良例が数多く発生する(表2)。また動物実験でケトン体の存在が高濃度ブドウ糖による催奇形性を増強するとの報告もあるので妊娠初期の管理は特に重要である。

個々の疾患群別にみると、1型糖尿病においては一般に非妊娠時の末梢組織におけるインスリン感受性は正常である。ほとんどの症例では非妊娠時よりインスリン投与が必要であるが、1型糖尿病患者が妊娠した場合にはインスリン抵抗性の増大によりインスリン必要量が非妊娠時より増大する。2型糖尿病においてはもともとインスリン抵抗性が存在するが、妊娠によりインスリン抵抗性がさらに増大するためしばしばインスリン投与が必要と

なる、あるいは増量を要する。また2型糖尿病合併妊婦では管理上食事療法を必要とする場合が多いが、その際過度の食事制限を行うとケトン合成が促進され、ケト-シス・ケトアシド-シスがかえって誘発されることになるので注意すべきである。妊娠糖尿病については、語の定義上からも未発症であった2型糖尿病が含まれており、またそうでないものについても未発症であった2型糖尿病と同一疾患である可能性が高いと考えられており、代謝動態においても2型糖尿病とよく一致する。したがって妊娠糖尿病においてもインスリン抵抗性が存在していると考えられ、必要に応じインスリン投与を考慮すべきである。

文 献

- 1) Phelps RL, et al: Carbohydrate metabolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **140**: 730-736, 1981
- 2) Hytten FE, et al: The physiology of human pregnancy. Blackwell, Oxford, 1971
- 3) Montoro MN, et al: Outcome of pregnancy in diabetic ketoacidosis. *Am J Perinatol* **10**: 17-20, 1993
- 4) Cullen MT, et al: The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Am J Perinatol* **13**: 449-451, 1996
- 5) Kilvert JA, et al: Ketoacidosis in diabetic pregnancy. *Diabet Med* **10**: 278-281, 1993
- 6) Schneider MB, et al: Pregnancy complicated by diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* **26**: 958-959, 2003

* * *