

## 糖尿病家系の妊婦に対する 周産期母子保健指導

豊田長康\*

### はじめに

我が国の糖尿病患者は1998年の厚生省の速報によれば、糖尿病が強く疑われる人は690万人、糖尿病の可能性が否定できない人を含めると1,370万人と推定されている。このような糖尿病人口の増加に伴い、糖尿病家系の妊婦に遭遇する機会も増えているものと思われる。本稿では、最初に糖尿病および妊娠糖尿病の概念、病因について概略を解説し、その知識の上に立って糖尿病家系の妊婦に対する周産期母子保健指導について考察する。

### 糖尿病の概念、分類、診断基準

糖尿病はインスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。その発症には遺伝因子と環境因子がともに関与する。

従来糖尿病はインスリン依存糖尿病 (insulin-dependent diabetes mellitus: IDDM) とインスリン非依存糖尿病 (non-insulin-dependent diabetes mellitus: NIDDM), その他の型に分類されてきたが、最近新しい成因分類が提唱され、1型、2型、その他の特定の機序・疾患によるもの、妊娠糖尿病、に分類された(表1)<sup>1)</sup>。1型は発症機構として膵β細胞破壊を特徴とする。2型は、インスリン分泌低下とインスリン感受性の低下(インスリン抵抗性)の両者が発症に関係する。以前

表1 糖尿病と、それに関連する耐糖能低下の成因分類  
 (糖尿病診断基準検討委員会, 1999)<sup>1)</sup>

- I. 1型(β細胞の破壊、通常はインスリン欠乏に至る)
  - A. 自己免疫性
  - B. 特発性
- II. 2型(インスリン分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性が主体で、それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある)
- III. その他の特定の機序、疾患によるもの
  - A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの(著者注)\*
    - (1) 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常
    - (2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
  - B. 他の疾患、条件に伴うもの
    - (1) 膵外分泌疾患
    - (2) 内分泌疾患
    - (3) 肝疾患
    - (4) 薬剤や化学物質によるもの
    - (5) 感染症
    - (6) 免疫機序によるまれな病態
    - (7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの
- IV. 妊娠糖尿病

\*著者注: 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの

- (1) 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常
  - インスリン遺伝子(異常インスリン症, 異常プロインスリン症)
  - HNF 4α 遺伝子 (MODY 1)
  - グルコキナーゼ遺伝子 (MODY 2)
  - HNF 1α 遺伝子 (MODY 3)
  - IPF-1 遺伝子 (MODY 4)
  - HNF 1β 遺伝子 (MODY 5)
  - ミトコンドリア DNA (MIDD)
  - アミリン
  - その他
- (2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
  - インスリン受容体遺伝子 (A型インスリン抵抗性, 妖精症, Robson-Mendenhall 症候群ほか)
  - その他

\* とよだ ながやす 三重大学医学部産科婦人科 教授  
 [〒514-8507 津市江戸橋2-174]

表 2 空腹時血糖値および 75 g 糖負荷試験 (OGTT) 2 時間値の判定基準  
(静脈血漿値, mg/dl, カッコ内は mmol/l) (糖尿病診断基準検討委員会, 1999)<sup>1)</sup>

	正常域	糖尿病域
75 g OGTT 空腹時値	<110 (6.1)	≥126 (7.0)
2 時間値	<140 (7.8)	≥200 (11.1)
75 g OGTT の判定の	両者をみたまのものを正常型とする。 いずれかをみたまのものを糖尿病型とする。	
	正常型にも糖尿病型にも属さないものを境界型とする。	

随時血糖値 ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) の場合も糖尿病型とみなす。

正常型であっても, 1 時間値が 180 mg/dl (10.0 mmol/l) 以上の場合は, 180 mg/dl 未満のものに比べて糖尿病に悪化する危険が高いので, 境界型に準じた取り扱い (経過観察など) が必要である。

表 3 75 gOGTT による妊娠糖尿病の診断基準  
(妊婦の糖尿病診断基準ならびに  
管理検討小委員会, 1995)<sup>2)</sup>

	静脈血漿ブドウ糖値 (mg/dl)
負荷前値	100
1 時間値	180
2 時間値	150

うち 2 点以上を満たすものを妊娠糖尿病と診断する。なお, 妊娠糖尿病としたものは, 分娩後に改めて糖負荷試験を行い, 病型の分類を行う。

NIDDM と呼ばれた糖尿病の大部分がこれに属する。その他の特定の機序・疾患によるものは, 遺伝素因として遺伝子異常が同定されたものと, 他の疾患が病態に伴うものとに大別する。なお, 妊娠糖尿病は成因分類とは言えないが, 特別な配慮の必要性等から独立して分類されている。

糖尿病の診断には慢性高血糖の確認が不可欠である。糖代謝の判定区分は, 糖尿病型, 正常型, 境界型に分ける。そして持続的に糖尿病型を示すものを糖尿病と診断する (表 2)。

### 妊娠糖尿病の概念, 診断基準

妊娠糖尿病を特に扱う理由は, 妊娠中は糖負荷試験で「糖尿病型」に達しない程度の軽い耐糖能低下でも周産期に母児に異常をきたしやすく, 糖尿病と同じように厳格に管理する必要があること, このような例では, 糖尿病を発症するリスクが高いこと, が知られているからである。

従来妊娠糖尿病の定義は「妊娠中に糖忍容力の低下を認めるが, 分娩後に正常化するもの」とされてきたが, 日本産科婦人科学会は 1995 年に「妊

表 4 妊娠糖尿病のスクリーニング法 (妊婦の糖尿病診断  
基準ならびに管理検討小委員会, 1995)<sup>2)</sup>

- スクリーニングの時期
  - 初期スクリーニング: 妊娠の可及的早期に行う。
  - 中期スクリーニング: 妊娠 24 週前後に行う。
- スクリーニングの方法  
スクリーニング試験の当日, 正常食 (約 400~600 kcal) を摂取して来院させ, 食後 2~4 時間の間に静脈血を採取し, 血糖値 (血漿グルコース値) を測定する。
- スクリーニング血糖値の判定  
血糖値 100 mg/dl を超える場合を陽性と判定する。陽性妊婦には改めて診断試験としての 75 g 糖負荷試験を行う。なお, 血糖値 100 mg/dl 未満のもので, 頻回の尿糖陽性, 巨大児出産の既往, 著明な肥満等の糖尿病素因を疑わせる徴候がある場合には可及的に 75 g 糖負荷試験を行う。

妊娠糖尿病とは妊娠中に発生したか, または初めて認識された耐糖能低下をいう。なお, 妊娠糖尿病としたものは, 分娩後に改めて糖負荷試験を行い, 病型の分類を行う」と定義している (表 3)<sup>2)</sup>。

妊娠糖尿病に含まれる耐糖能低下はいろいろの程度があり, 治療にインスリンが必要か否かを問わないし, その異常が分娩後に継続するかどうかとも問わない。また, 妊娠前から耐糖能低下が存在した可能性も除外しない。したがって, 妊娠糖尿病には以前から未発見の糖尿病があり, 妊娠中の検査で初めて発見されたもの, 以前から軽度の糖代謝異常があり, 妊娠中に初めて糖尿病型を呈するに至ったもの, 妊娠中に糖尿病型よりも軽い糖代謝異常が初めて出現したものなどが含まれることになる。

表 5 NIDDM 患者における遺伝子異常

	単一遺伝子病の原因となる遺伝子	多因子遺伝子病の原因となる遺伝子
$\beta$ 細胞機能障害	インスリン遺伝子 (異常インスリン症, 異常プロインスリン症) HNF-4 $\alpha$ 遺伝子 (MODY 1) グルコキナーゼ遺伝子 (MODY 2) HNF-1 $\alpha$ 遺伝子 (MODY 3) IPF-1 遺伝子 (MODY 4) HNF-1 $\beta$ 遺伝子 (MODY 5) ミトコンドリア DNA (MIDD)	アミリン遺伝子 NIDDM 2?
インスリン抵抗性	インスリン受容体遺伝子 (A 型インスリン抵抗性, 妖精症, Robson-Mendenhall 症候群など)	IRS-1 遺伝子 筋型グリコーゲン合成酵素遺伝子 $\beta$ 3 アドレナリン受容体遺伝子 NIDDM 1?

妊娠糖尿病の中には見逃されていた 2 型糖尿病が含まれるが、遺伝的に 2 型糖尿病に罹患しやすい日本人にとって、今後の大きな問題である。妊娠糖尿病のうちで糖尿病型の基準を満たすものは、その多くは糖尿病である可能性が高く、各種糖尿病合併症の頻度や先天奇形発生頻度の上昇など周産期合併症の頻度も高い。

日本産科婦人科学会<sup>3)</sup>は 1984 年に 75 g 糖負荷試験による妊娠糖尿病の診断基準を発表しており、我が国ではすでに広く用いられている。本基準は健常妊婦の平均 +2 SD から求められているが、周産期合併症の頻度でもほぼ妥当であることが認められている。

日本産科婦人科学会では、すべての妊婦に対して妊娠初期と妊娠中期の 2 回、食後血糖値による妊娠糖尿病のスクリーニングを行うことを推奨している (表 4)。家族歴、尿糖陽性、肥満、巨大児出産などの危険因子による方法では見逃される症例があることから、必ず血糖検査を行うことを奨めている。

## 糖尿病発症に関係する遺伝因子と環境因子

### 1. 1 型糖尿病の遺伝因子と環境因子

#### 1) 遺伝因子

1 型糖尿病の多くは膵  $\beta$  細胞に対する臓器特異的自己免疫疾患と考えられている。発症遺伝子の中で HLA 遺伝子が重要であり、その中でも DQ および DR 遺伝子などが 1 型糖尿病発症の感受性に

強く影響する。感受性遺伝子が多くあるほど 1 型糖尿病を発症しやすくなるが、一方 1 型糖尿病の抵抗性遺伝子もいくつか知られている。日本人は欧米白人と比較して 1 型糖尿病の頻度が 1/10 と低い、その理由として日本人は 1 型糖尿病の感受性遺伝子の保有率が低く、抵抗性遺伝子の頻度が高いことがあげられている。

#### 2) 環境因子

1 型糖尿病の環境因子としては、コクサッキーウイルス、風疹ウイルス、牛乳蛋白 (アルブミン, カゼイン)、食物中の N-ニトロソ化合物などとの関連が疫学的に示唆されている。環境因子による 1 型糖尿病発症を説明する仮説として分子相同性仮説がある。これは、環境因子と膵  $\beta$  細胞に共通抗原があるために、遺伝因子保有者では環境因子に向けられた免疫反応が交差免疫反応によって  $\beta$  細胞にも反応すると考えるものである。ただし、この説はまだ完全には証明されていない。

### 2. NIDDM (2 型糖尿病) の遺伝因子と環境因子

NIDDM の発症に関係する遺伝因子については、最近原因となる遺伝子異常が次々と判明してきている。それらは、インスリン分泌機能にかかわる遺伝子異常とインスリン抵抗性にかかわる遺伝子異常に分けられ、さらに、単独で糖尿病が発症する単一遺伝子病の原因となるものと、それ単独では糖尿病状態に至らないが、耐糖能障害に関与する多因子遺伝子病の原因とに分けられる (表 5)。

## 1) MODY

MODYとは maturity-onset diabetes of the young (若年の成人型糖尿病)の略であり、常染色体優性遺伝形式で遺伝するNIDDMである。一部のMODYにおいては原因遺伝子が転写因子や解糖系酵素の遺伝子異常により生じることが判明している。MODY 2は、膵β細胞の解糖系の律速酵素であるグルコキナーゼの異常であり、インスリン分泌に影響する。また、HNFやIPFなどの転写因子は膵β細胞の発生、分化、機能に重要な働きをすると考えられ、その異常はインスリン分泌等に影響する。

## 2) ミトコンドリア遺伝子異常

膵β細胞のインスリン分泌反応には、ミトコンドリアでのATP産生が関係している。ミトコンドリアDNAの3243番目のアデニンからグリシンへの塩基置換により、糖尿病と難聴が母系遺伝する家系が報告されている。ミトコンドリアは細胞質に存在し、ほとんど細胞質を有しない精子によっては遺伝せず、卵子によってのみ遺伝する(母系遺伝)。日本人の糖尿病の約1%を占めるとされている。

## 3) インスリン作用の遺伝的異常

インスリンが骨格筋、脂肪、肝などの標的組織においてその作用を発揮するためには、まずインスリン受容体に結合し、細胞内の一連のシグナル伝達カスケードを経て、各種酵素活性や糖輸送体を変化させることによって発揮される。インスリン受容体、シグナル伝達に関与する蛋白(IRS-1など)、筋型グリコーゲン合成酵素などの異常が報告されている。IRS-1異常、筋型グリコーゲン合成酵素異常は単独では糖尿病を発症せず、糖尿病を発症する多因子異常の一つを構成すると考えられている。

## 4) 2型糖尿病遺伝子

現在2型糖尿病の主要原因遺伝子を探す試みがなされており、その候補も報告されているが、現時点ではまだ確定されていない。今後、明らかにされるものと期待される。

## 5) 環境因子

NIDDM(2型糖尿病)は生活習慣病の一つとして位置づけられており、過食、運動不足、肥満、

ストレスなどの生活環境因子が糖尿病発症に深く関与している。糖代謝異常の程度はインスリン分泌とインスリン感受性(または抵抗性)の相対的なバランスによって決まるが、その両者とも環境因子によって影響を受ける。過食、運動不足、肥満はインスリン感受性を低下させる。血糖値がある程度上昇すると、高血糖そのものがインスリン感受性ならびにインスリン分泌能を障害し、悪循環が形成される(糖毒性)。

逆に、このような環境因子によって糖尿病発症が大きく左右されるということは、たとえ遺伝因子を有していたとしても、生活習慣を改善することによって糖尿病の発症を予防できる可能性があることを意味する。

## 糖尿病家系の妊婦に対する母子保健指導

### 1. 家族歴について十分な問診を行うこと

妊婦に対して糖尿病の家族歴を詳しく聴取することは極めて大切である。報告によって差はあるが、1型糖尿病の家族歴陽性率は約10%程度、2型糖尿病では約50%とされる。一卵性双胎における一致率は、報告によって差はあるが、1型糖尿病では30~40%、2型糖尿病では80~90%であり、1型糖尿病は2型糖尿病のおおむね2分の1である。また、両親が2型糖尿病である場合にその子どもが2型糖尿病となる頻度は約60%、片親が2型糖尿病の場合は約30%とされている。

家族歴の聴取においては、糖尿病のタイプや環境因子を推定できる手がかりが得られないかを念頭に置いて問診を行う。すなわち、発症年齢、発症時の経過、インスリン投与の有無、経口糖尿病薬投与の有無、難聴の有無、遺伝様式、肥満の有無、生活環境(過食、運動等)などを詳しく聴取する。

### 2. 妊娠糖尿病のスクリーニング

糖尿病家系の妊婦は、妊娠糖尿病あるいは糖尿病発症のハイリスク群であり、妊娠が判明したらできるだけ早期に耐糖能の評価を行う必要がある。その理由は妊娠するまで見逃されていた糖尿病や境界型を有している可能性が高いからである。当

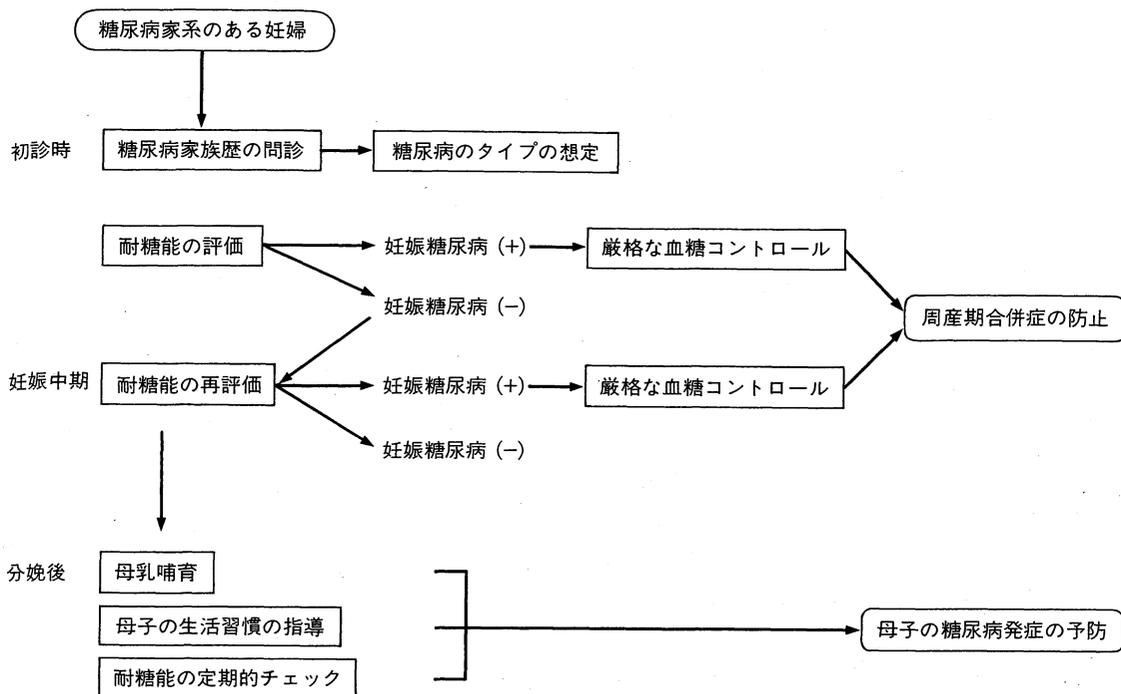


図 糖尿病家系の妊婦に対する母子保健指導

科での経験では、妊娠時に初めて発見された糖尿病の中で、網膜症を有している妊婦がかなりの割合で発見される。これはとりもなおさず、ほぼ10年以上にもわたって糖尿病が見逃されていたことを意味する。このような見逃されていた糖尿病の周産期の成績は最も悪い傾向にある。

また妊娠初期に耐糖能が正常型を示していても、妊娠という負荷によって、あるいは過度の体重増加によって妊娠後半に妊娠糖尿病が生じることがあり得る。したがって、糖尿病家系の妊婦では、妊娠初期に加えて、妊娠中期においても再度耐糖能の評価を行う必要がある。

妊娠糖尿病と診断されれば、血糖値の日内変動の検査、血糖自己測定、食事療法、必要であればインスリン療法など、周産期合併症を防止するための一連の厳格な血糖コントロールがなされる。

### 3. 母親の糖尿病一次予防のための保健指導

境界型などの糖尿病をまだ発症していない群において糖尿病の発症を防止することが1次予防と

いわれる。糖尿病性慢性合併症を防ぐのが2次予防である。今回の妊娠で妊娠糖尿病と判明した場合、分娩後にいったん血糖値が正常化しても、10年間で約半数が糖尿病を発症することが知られている。また、糖尿病家系を有する女性は、たとえ今回の妊娠で異常がみられなくとも将来の糖尿病発症のハイリスク群と考えられる。

境界型から2型糖尿病への移行は、食事療法、運動療法によりある程度防止できることが報告されている。糖尿病家系の妊婦に対しては、分娩後長年にわたって、定期的に耐糖能のチェックを行っていくこと、および、食事に対する注意や運動による好ましい生活習慣を維持するよう指導することが大切である。

### 4. 児の将来の糖尿病発症とその防止に関する保健指導

糖代謝異常妊婦から、その児が将来糖尿病になる危険性について説明を求められることがしばしばある。1型糖尿病、2型糖尿病、あるいは特定の

機序による糖尿病では遺伝様式がかなり異なるので、家族あるいは本人の糖尿病がどのタイプにあたるかによって、児に将来糖尿病の発症する危険性が異なる。

1型糖尿病の妊婦の子どもが1型糖尿病を発症する危険性は高々10%程度であるとされており、本人が1型糖尿病でない場合はさらに危険性は低くなるものと考えられる。しかし、牛乳蛋白と1型糖尿病発症が関与することを示唆する報告があるので、また、これ以外の母乳哺育の利点も考慮して、できるだけ母乳哺育を推奨する。

NIDDM (2型糖尿病) の母親から生まれた児が将来糖尿病を発症する危険性は高いわけであるが、児の生活習慣を適切に保つことによりその発症を遅らせたり防止できる可能性がある。糖尿病家系の妊婦に対しては、その児の食生活、運動などの生活習慣に配慮しながら養育するように指導する必要がある。

最近、糖尿病や高血圧発症の危険因子として低出生体重があげられている。この理由として、子宮内での低栄養環境が将来の糖代謝異常の原因となるという説と、糖代謝異常のある患者は、その胎児期からすでに遺伝的なインスリン作用不足があり、出生体重が低いとする説がある。後者の説を裏付けるデータとして、MODY 2 (グルコキナーゼ異常) について、以下のような観察がなされている。母親が異常で胎児が正常であれば、母親の高血糖→胎児の高血糖→胎児の高インスリン血症

という機序により胎児体重は大きくなり、母親が正常で胎児が異常であれば、胎児インスリン分泌障害のために児体重は小さくなる。母親、胎児ともにグルコキナーゼ異常であれば、高血糖によるインスリン分泌刺激と胎児インスリン分泌障害が相殺され、健常母体と健常胎児における胎児発育とほぼ同程度となる<sup>4)</sup>。いずれの説にせよ、糖尿病家系の妊婦に低体重児が生まれた場合は、将来糖尿病を発症するさらなるハイリスク群と考えることができる。

## おわりに

糖尿病家系の妊婦の母子保健指導の要点を図にまとめた。

## 文 献

- 1) 糖尿病診断基準検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告。糖尿病 42：385-401, 1999
- 2) 妊婦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)。日産婦誌 47：609-610, 1995
- 3) 妊婦の糖尿病診断基準ならびに管理検討小委員会：栄養代謝問題委員会報告；糖代謝異常妊婦とくに妊娠糖尿病の診断に関する指針 (案)。日産婦誌 36：2055-2058, 1984
- 4) Hattersley AT, Tooke JE: The fetal insulin hypothesis: An alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. Lancet 353: 1789-1792, 1999

\* \* \*