

妊娠糖尿病におけるインスリン必要量と血圧

Exogenous insulin is associated with blood pressure increase in gestational diabetes mellitus during pregnancy.

宮崎医科大学周産母子センター *鹿児島市立病院産婦人科 **甲斐・加治屋クリニック
 鮫島 浩, 金子政時, 池田智明, 池ノ上 克, *上塘正人, *松田義雄, *蔵屋一枝, **甲斐元朗, **加治屋昌子
 Perinatal Center, Miyazaki Medical College, *Dept Ob&Gyn, Kagoshima City Hospital, **Kai-Kajiya Clinic
 Hiroshi Sameshima, Masatoki Kaneko, Tomoaki Ikeda, Tsuyomu Ikenoue, *Masato Kamitomo, *Yoshio Matsuda,
 *Kazue Kuraya, **Motoaki Kai, **Shoko Kajiya.

[目的]

糖尿病と高血圧とは密接な関係がある。妊娠中でも同様に、糖尿病合併妊娠に妊娠中毒症が高頻度に合併することが知られている。糖尿病の高インスリン血症・インスリン抵抗性が末梢血管抵抗を上昇させ、その結果、血圧が上昇すると考えられている。

インスリン抵抗性の原因には、肥満、加齢、ステロイドホルモン増加、遺伝的異常などが考えられている。妊娠は明らかにステロイドホルモンを増加させることから、インスリン抵抗性の原因となる。このインスリン抵抗性の程度が病的に進行すると、高血糖や高血圧を引き起こすと考えられる。このように、糖尿病と高血圧とを一元的にインスリン抵抗性として捉える概念が注目されている。

妊娠糖尿病は、狭義には、元来健康であった女性が妊娠中のインスリン抵抗性により糖尿病状態に陥る病態である。インスリン抵抗性は、前述のごとく、血糖に関してのみでなく血圧も上昇させ、妊娠中毒症を発症させる可能性が考えられる。この仮説を検討する目的で、妊娠糖尿病を対象に、妊娠中のインスリン抵抗性と妊娠中の高血圧発症との関係を後方視的に検討した。

[対象と方法]

対象は1985年から1994年までの10年間に妊娠分娩を管理した156例の妊娠糖尿病であり、カルテをもとに後方視的に検討した。妊娠前に糖尿病と診断された糖尿病合併妊娠、慢性高血圧、糖尿病性の網膜症や腎症、その他の内科的合併症をもつ症例は除外した。

妊娠糖尿病は1995年の日本産科婦人科学会、周産期登録委員会の定義に従った。また、今回は140/90 mmHg以上の高血圧を妊娠中毒症軽症とし、160/110 mmHg以上を重症とした。妊娠中毒症に関して浮腫と蛋白尿は考慮に入らなかった。

母体項目として、身長、非妊時体重、非妊時BMI、妊娠中のインスリン最大使用量、体重あたりのインスリン量、収縮期と拡張期血圧を検討した。

インスリン抵抗性は高インスリン正常血糖クランプ(euglycemic hyperinsulinemic clamp)におけるグルコース注入率で規定される。単純化すると、インスリン抵抗性はインスリン投与量、血糖、グルコース投与量の3者で決まり、インスリン投与量と血糖を一定に保つとグルコース投与量に反比例する。一方臨床では、スタンダードの食事療法(グルコース投与量)で正常血糖を得るために、インスリン投与量を調節している。したがって臨床的なインスリン抵抗性は、一定の食事療法のもと正常血糖を保つために必要な

外因性のインスリン量として求められる。¹⁾ 今回は、妊娠後半期に厳格な血糖管理(空腹時血糖<100 mg/dl, 食後2時間血糖<120mg/dl)を得るために必要としたインスリン量と定義した。

食事療法は現体重あたり30 Kcal/Kgで行った。空腹時血糖が105 mg/dl以上、あるいは数日間の食事療法でも厳格な血糖管理が得られない場合には、インスリン療法を追加した。

血圧は外来の妊婦健診(母子手帳)と、入院中のカルテの全記載から抽出した。140/90 mmHg以上の血圧が6時間以上の間隔で、2回以上出現したものを妊娠中毒症と判断した。

出生体重は日本産科婦人科学会の基準に従いLFD (light for date)、AFD (appropriate for date)、HFD (heavy for date)に分類した。新生児低血糖は生後4時間までの血糖値が40 mg/dl未満とした。また、黄疸は村田の基準を超えるものとした。

比較は正常血圧群(正常群)、妊娠中毒症軽症群(軽症群)、妊娠中毒症重症群(重症群)の3群間と、インスリンの有無で分けた2群間で行い、 χ^2 検定とunpaired-t検定で5%未満を有意差ありと判定した。検討項目間の相関は一次回帰直線で求め、5%未満で有意差判定を行った。数値は平均±標準偏差で示した。

[成績] 1.血圧別分析

妊娠中毒症は37例、23.7%に合併した。同時期の一般妊婦での合併頻度(7%)と比較し約3倍と高率であった。この内、軽症群は29例(18.6%)、重症群は8例(5.1%)あった。

正常群(n=119)、軽症群(n=29)、重症群(n=8)の比較を表1に示す。母親の身長には差がなく、妊娠初期の体重とBMIには軽症群に有意差を認めた。インスリンは最大使用量も体重あたりの使用量も血圧の上昇とともに増加した。

妊娠初期の血圧は、収縮期、拡張期とも妊娠

中毒症軽症群、重症群で正常群より有意に高かった。また当然ながら、収縮期、拡張期血圧の最高値は3群間に有意差を認め、相対的な血圧上昇にも有意差を認めた。

新生児の周産期死亡率は0であった。出生体重を3群間で比較すると、正常群: 1.7%, 84.0%, 14.3% (HFD, AFD, LFD)、軽症群: 10.3%, 62.1%, 27.6%、重症群: 12.5%, 37.5%, 50.0%であり、正常群と他の2群との間に有意差を認めた。すなわち、妊娠中毒症合併ではLFDが増加し約10%となった。一方HFDの頻度も妊娠中毒症の合併に伴い増加した。

新生児の低血糖の頻度は正常群、軽症群、重症群の順に、48.7%、37.9%、50.0%であり有意差を示さなかった。同様に、黄疸の合併頻度も順に、28.6%、24.1%、12.5%であり有意差を認めなかった。

母体の検討項目間で相関関係を検討した。その結果、非妊時のBMIとインスリン使用量との間に有意な正の相関を認めた。またインスリン使用量(u/Kg)と血圧の各パラメーター(収縮期、拡張期、脈圧、相対的増加)との相関を求めた。その結果、拡張期最高血圧とインスリン使用量(u/Kg)との間に有意な相関関係が得られた。(図1)しかし収縮期血圧とインスリン使用量との間には有意な相関を認めなかった。

次に、正常群、軽症群、重症群の3群間でインスリン使用量(u/Kg)と血圧の関連を検討した。(図2) 正常群から軽症群、重症群になるにつれて、血圧は当然ながら有意に上昇するが、同時にインスリン使用量も有意に増加した。血圧の重症度とインスリン使用量との間に明らかな相関が示された。

妊娠34週未満の中期発症型が6例(3.8%)に認められた。中期発症型の6例は、BMI: 23.8 ± 4.5 、

インスリン使用量 0.86 ± 0.72 u/Kgであり、前述の重症群と同様の臨床背景を示した。しかし重症例は6例中2例のみであった。児の出生体重は2例がLFD、4例がAFDであった。このように、症例数が少ないが、中期発症型ではインスリン抵抗性が高い傾向を示した。

2.インスリンの有無別検討

156例中、インスリンを要したのは84例、53.8%であった。インスリンの有無で2群に分けて比較すると、身長、非妊時体重、収縮期血圧、拡張期血圧、妊娠中の相対的血圧増加のいずれも有意な差を認めなかった。BMIは $p=0.06$ であり、インスリン投与群が高値の傾向を示した。

インスリンを要した84例を対象に、インスリン量と各パラメーターとの相関を検討した。非妊時体重、BMIとの間に有意な相関を認めた。拡張期最高血圧とインスリン使用量(u/Kg)との間に弱い相関($p=0.06$)を認めたが、血圧の他の因子との間には相関を認めなかった。

〔考察〕

妊娠中毒症は糖尿病をもつ妊婦に高率に合併する。Cousinsのreviewでは²⁾、血管合併症をもつ糖尿病合併妊娠では有意に増加し、一方血管合併症を持たない症例では論文により一定の結論が得られていない。本研究で対象とした妊娠糖尿病では有意な増加を認めなかったとしている。一方今回の検討では、妊娠糖尿病でも約3倍の高率であった。Cousinsらの結果との相違はおそらく、人種間の差、社会経済環境の差にあるものと推測される。また研究対象症例に限り、入院時の血圧変動を全て後方視的に検討したことも原因の一つと推測される。

Siddiqiらは175例のインスリン依存型糖尿病患者を用いて、前方視的に妊娠中毒症の合併率を検討した。³⁾ その結果、全体の15.4%に合併し、

妊娠中毒症発症のハイリスクであると結論づけた。また、血管合併症例、初産婦に多く、管理不良例に著しいと報告し、妊娠中の血糖管理を良好に保つことで妊娠中毒症の発症を予防できる可能性を示唆した。Solomonらは、妊娠中毒症を発症する症例では妊娠初期の糖負荷試験時の血中インスリン濃度が高い傾向を示した。⁴⁾ したがって、高インスリン血症と妊娠中毒症とは関連性が高いと推測している。

インスリン抵抗性、高インスリン血症ではいくつかの昇圧機転が考えられている。1.腎臓でのナトリウム貯留作用により循環血液量を増加させる、2.交感神経の活動性亢進により、心拍出量増加、末梢血管抵抗増加、インスリン抵抗性増加、3.平滑筋細胞におけるナトリウムとカルシウムを増加させ、血管の昇圧反応性を高め、末梢抵抗を増加させる、4.平滑筋細胞の増殖、肥厚、5.一酸化窒素(NO)を介する血管拡張作用の障害、などである。

今回インスリン投与量と血圧の各パラメーターとの相関を検討した。有意な相関は、拡張期血圧の最高値との間にのみ認められた。前述のごとく、インスリン抵抗性の主な病態は末梢での血管抵抗の増加である。生理学的には抹消血管抵抗の変化は収縮期ではなく拡張期血圧に主に反映される。また、収縮期血圧の変動幅に比し拡張期血圧の変動が少ないことも知られている。これらの要因が拡張期血圧の最高値に限って相関が認められた原因と考えられる。

Bevierらは50例の妊娠糖尿病を対象に、インスリン治療開始初期の平均血圧と良好な血糖管理に要するインスリン量とが有意な相関を示すと報告した。¹⁾ 今回の検討では妊娠初期の血圧とインスリン量とに明らかな関係を認めなかった。しかし、妊娠中毒症発症群では妊娠初期の血圧

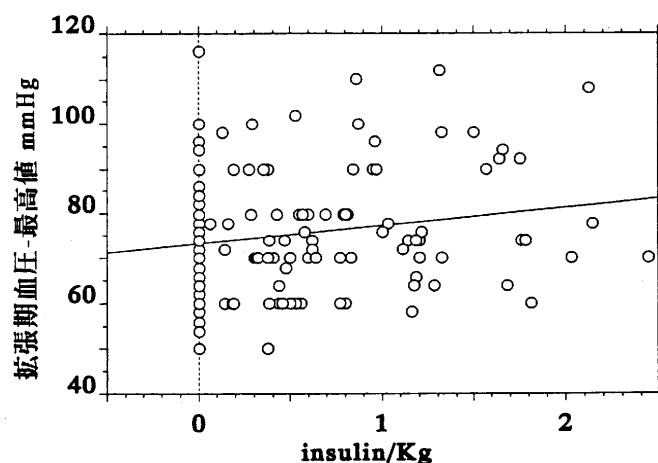
が有意に高く(表1)、インスリン使用量も有意に高いことから、本研究でも妊娠初期の血圧と妊娠後半期のインスリン必要量とに関連性が示唆された。

このように、妊娠糖尿病ではインスリン必要量と妊娠中毒症との間に明らかな相関が認められ、なかでも末梢血管抵抗を示す拡張期血圧と有意な相関を示した。インスリン抵抗性が基本病態である可能性が示唆された。

[文献]

1. Bevier WC, Jovanovic-Peterson L, Burns A, Peterson CM. Blood pressure predicts insulin requirement and exogenous insulin is associated with increased blood pressure in women with gestational diabetes mellitus. Am J Perinatol 11 :369-373, 1994.
2. Cousins L. Obstetric complications. in Diabetes Mellitus in Pregnancy. Principals and Practice. eds Reece EA and Coustan DR p455-468. Churchill Livingstone. 1988.
3. Siddiqi T, Rosenn B, Minoumi F, Khoury J, Miodovnik M. Hypertension during pregnancy in insulin-dependent diabetic women. Obstet Gynecol 77(4):514-9, 1991.
4. Solomon CG, Graves SW, Greene MF, Seely EW. Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. Hypertension 26:717-21, 1994

図1. インスリン必要量(unit/Kg)と拡張期血圧-最高値との関係



$$Y = 73.268 + 4.024 \cdot X; R^2 = .03 \quad p < 0.05$$

図2. 正常血圧群と妊娠中毒症軽症群、重症群との比較血圧とインスリン必要量(unit/Kg)との関連

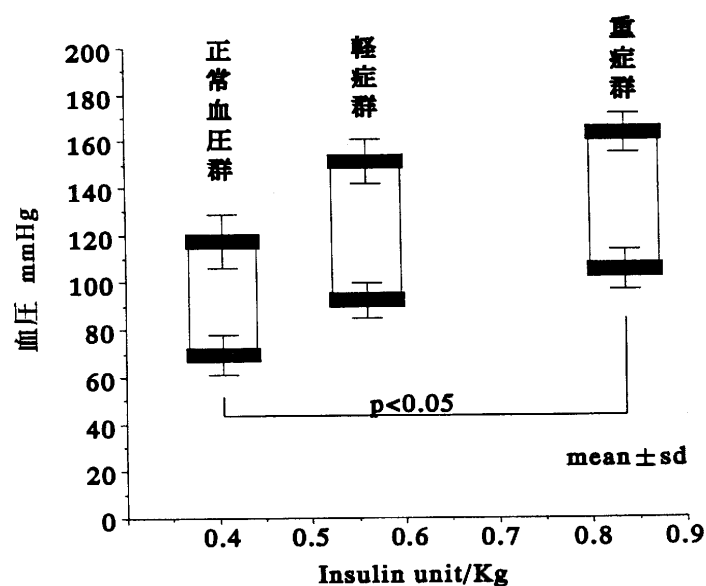


表1 正常群、軽症群、重症群の比較

	正常群	軽症群	重症群	有意差
症例数	119	29	8	
身長(cm)	154±7	155±5	156±7	ns
体重(Kg)	55.7±9.7	61.8±10.6	54±10.2	a
BMI	23.6±4.1	25.6±4.2	22.3±2.8	a
最大Insulin	23.6±31.8	34.8±38.2	43.8±45.2	b
Insulin /Kg	0.41±0.55	0.56±0.62	0.84±0.80	b
収縮期血圧、初期値	110±10	119±14	130±15	c
拡張期血圧、初期値	60±10	70±10	79±11	c
収縮期血圧、最高値	117±10	141±9	163±8	d
拡張期血圧、最高値	69±8	92±7	105±8	d
収縮期血圧増加	8±8	22±14	32±16	d
拡張期血圧増加	9±9	20±9	24±8	d

平均±標準偏差

ns:有意差なし

a:正常群と軽症群に有意差あり

b:正常群と重症群に有意差あり

c:正常群と軽症群、正常群と重症群とに有意差あり、

d:3群間に有意差あり