

## 診 療

## インスリン自己免疫症候群合併妊娠の1例

神奈川県立こども医療センター周産期医療部産科

浅見 政俊 高木紀美代 遠藤 方哉  
山中美智子 根本 明彦 是澤 光彦

## A Case of Pregnancy with Insulin Autoimmune Syndrome

Masatoshi ASAMI, Kimiyo TAKAGI, Masaya ENDOU, Michiko YAMANAKA,  
Akihiko NEMOTO and Mitsuhiko KORESAWA

Department of Prenatal Medicine, Kanagawa Children's Medical Center, Kanagawa

**Key words:** Insulin autoimmune syndrome • Insulin autoantibody

## 緒 言

インスリン自己免疫症候群 (insulin autoimmune syndrome) は外因性インスリン投与の既往がないにもかかわらず、インスリンに対する自己抗体が出現する症候群である。診断には、①自発性低血糖、②インスリン未使用、③インスリンに対する大量のインスリン結合抗体を有し、患者血清より抗体と結合した大量のインスリンを抽出できる、をもって行う。1970年に平田ら<sup>1)</sup>により初めて報告され、1990年までの集計<sup>2)</sup>で本邦を中心に148例の報告があるのみの稀な疾患である。1973年に Nakagawa et al.<sup>3)</sup>が、同症候群を合併していたと推定される母体から出生した新生児に、遷延性の低血糖を認めたと報告しているが、同症候群を合併した妊娠の経過報告はいまだない。

## 症 例

患者：28歳，元看護婦。

主訴：無月経。

家族歴：父親57歳。55歳頃より糖尿病を指摘され、食事療法中。母親52歳。50歳頃より糖尿病を指摘され、内服治療中。

妊娠歴：0妊0産。

月経歴：特記すべきことなし。

既往歴：26歳 Basedow 氏病を発症し、メチマゾールの投与を受けたところ、低血糖発作が出現し、精査後インスリン自己免疫症候群と診断され

る。低血糖発作は点滴・頻回経口摂取のみで自然軽快した。Basedow 氏病は、メチマゾール投与を中止し、甲状腺垂全摘術施行し軽快した。以後、前医で同症候群に関し経過観察を受ける。

現病歴：平成6年8月8日を最終月経として妊娠し、前医より当センターへ紹介され、妊娠10週で初診した。

初診時所見：身長；154cm，非妊時体重；62kg，妊娠前の遊離インスリン (free IRI)；27 $\mu$ U/ml・総インスリン (total IRI)；390 $\mu$ U/ml・非特異的結合率 (NSB)；60%で (図2)，インスリン投与の既往なく、同症候群合併妊娠と診断した。

妊娠経過：妊娠13週で行った75g糖負荷試験 (75gOGTT) では境界型で (表1)，一日血糖測定でも食前・就寝前；55～75mg/dl，食後；127～156mg/dlであったため、1,680Kcalの食事療法のみで外来経過観察とした。しかし、妊娠経過中のへ

表1 妊娠期間中の75gOGTTの変化

	空腹時	30分値	1時間値	2時間値
妊娠前	81	163	192	150
妊娠13週	64	139	201	124
妊娠22週	82		168	118
妊娠31週	70	129	173	163
産褥1カ月	78	133	114	91

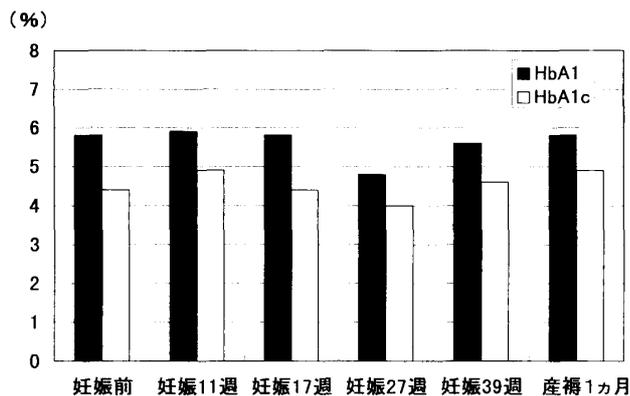


図1 妊娠経過中のHbA1/HbA1c

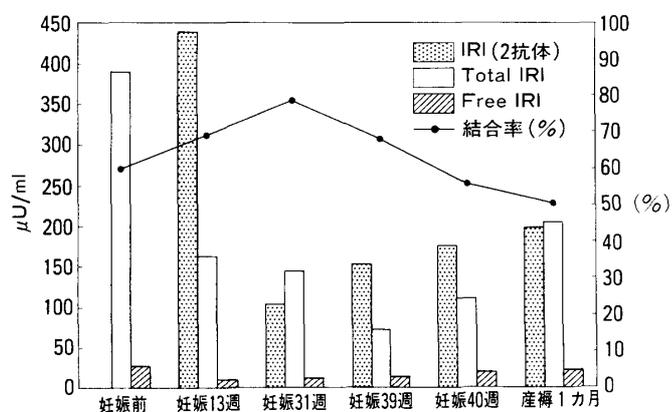


図2 母体インスリン抗体の経過

モグロビン A1/A1c (HbA1/HbA1c) は、正常範囲で経過し大きな変化はなかった(図1)。妊娠期間中のインスリン抗体は漸減傾向であり(図2)、特に母体に低血糖症状は認めなかった。また、甲状腺垂全摘術後のため、軽度の甲状腺機能低下を認め(妊娠17週時 TSH ; 7.5 $\mu$ U/ml, free T4 ; 1.0ng/dl), 妊娠21週より妊娠37週まで甲状腺ホルモン剤(レボチロキシナトリウム) 0.025mg/日を投与した。その他、母体体重増加も満期で+5kgで、妊娠経過は順調であった。なお、同症候群では HLA 抗原タイプの A11, B15 (Bw62), Cw4, DR4の頻度が高いとされるが<sup>2)</sup>、本例の HLA は A11/26, Bw62/-, Cw4/w3, DR4であった。

妊娠40週5日に自然に陣痛発来し、3,136gの男児を Apgar score ; 8点(1分)/9点(5分)で正常分娩した。児に奇形は認めず、全身状態は良好であった。臍帯血血糖値は125mg/dlと高値で、生後1時間の児血糖値は50mg/dlまで低下した

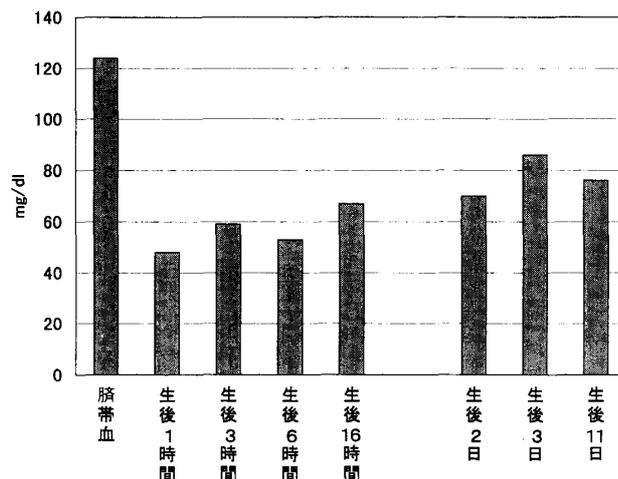


図3 児の血糖値の推移

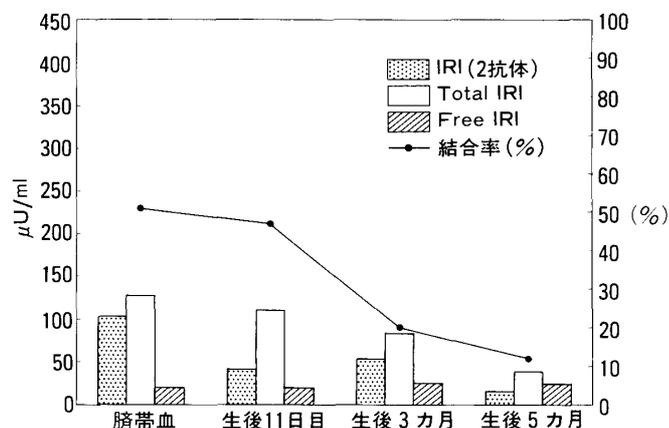


図4 新生児インスリン抗体の経過

が、その後は増加し生後6時間より経口哺乳を開始した(図3)。その他、低カルシウム血症・多血症などは認めなかった。臍帯血の IRI (2抗体) : 103 $\mu$ U/ml, total IRI ; 128 $\mu$ U/ml, free IRI ; 21 $\mu$ U/ml, NSB ; 51%で、母体とほぼ同等のインスリン抗体を認めた(図4)。しかし、インスリン抗体はその後の外来経過観察で、生後5ヵ月にはほぼ消失した(図4)。母児とも産褥経過中にも、特に低血糖症状は認めなかった。

### 考 察

インスリン自己免疫症候群は、SH基を有する薬剤(メチマゾール・チオプロニン・グルタチオン)の投与を契機に発症することが多く(54例/148例)、さらに低血糖症状は比較的短期間で自然軽快し、HLA抗原タイプは A11, B15(Bw62), Cw4,

表2 インスリン自己免疫症候群合併妊娠の問題点

＜母体＞	
a.	妊娠経過に伴い抗体量が増加し、再度低血糖発作が出現する可能性
b.	妊娠経過中に、母体の耐糖能が悪化する可能性
＜胎児＞	
c.	高インスリン血症のために、胎児が巨大児になる可能性
d.	出生後の児に遷延性の低血糖が出現する可能性

DR4の頻度が高いとされる<sup>2)</sup>。本例はその経過から、HLA タイプも含め典型的な同症候群であるといえる。同症候群は稀な疾患であるが、本邦を中心に報告例があり、また男女比は半々であり、比較的高齢者に多くみられるが若年者にも報告がある<sup>2)</sup>。また、予後的には経過良好な疾患であり、今後も同症候群を合併した妊娠例が経験される可能性は充分ありうる。したがって、同症候群の妊娠に与える影響を検討することは意義あると考えられる。

同症候群を合併した妊娠の問題点として、表2のような可能性が考えられる。以下、表2の4点に関して考察を加える。

a. 妊娠経過に伴い抗体量が増加し、再度低血糖発作が出現する可能性

同症候群では、血清中に大量の自己インスリンが自己抗体と結合した形で存在する。この結合インスリンが抗体から容易に遊離するところに低血糖の原因があると考えられている<sup>2)</sup>。

インスリン抗体を量的に評価するためには、Scatchard plot 法による分析が必要であるが、この方法は一般施設では困難である。一般的には、free IRI と total IRI、さらに NSB を測定して、インスリン抗体を評価している<sup>4)</sup>。in vivo では、血糖が正常な状態ならば、インスリン抗体はインスリンと結合して飽和されていると考えられるため、free IRI と total IRI を測定すればインスリン抗体の結合力価が示される。NSB は、7%以下でインスリン抗体陰性・10%以上でインスリン抗体陽性とされ、スクリーニングとして用いられるが、血清成分やチューブへの付着などに影響されるため、半定量法とされる。

本例の妊娠経過に伴うインスリン抗体の変化(図3)は、妊娠前の状態に比べ total IRI と free IRI の差からみると、妊娠期間中は漸減傾向であり、産褥1カ月では分娩前に比し増加した。ただし、NSB は妊娠31週をピークに上昇した。

妊娠期間中、あくまでも自覚症状の確認ではあるが、低血糖発作症状は認めなかった。また、産褥期間中も特に低血糖を認めなかった。

b. 妊娠経過中に、母体の耐糖能が悪化する可能性

インスリン抗体は、インスリン依存型糖尿病の発症に先だって出現することで、問題とされている<sup>5)</sup>。本例の耐糖能は(表1)、妊娠前より境界型に属し、妊娠に伴い悪化する可能性が心配された。1,680Kcal の食事療法のみで経過をみたが、妊娠期間中の75gOGTT では妊娠前と比べ概ね変化を認めなかった。ただし、産褥1カ月の75gOGTT は、授乳の影響の可能性もあるが正常範囲であった。また、HbA1/HbA1c も、妊娠期間中・産褥期は正常範囲で推移した(図1)。

同症候群患者で、インスリン依存型糖尿病を発症した症例はいまだ報告されていないが<sup>2)</sup>、もし同症候群でインスリンを使用しなければならない事態(妊娠など)に至った場合の治療に関しては、はっきりとした指針がないのが現状である。

c. 高インスリン血症のために、胎児が巨大児になる可能性

Pedersen<sup>6)</sup>は糖尿病妊婦に巨大児を引き起こす成因として hyperglycemia-hyperinsulinism theory を提唱した。母体血中の高濃度のブドウ糖が胎盤を通過し、胎児の膵ランゲルハンス島細胞を刺激して、胎児血中の hyperinsulinism を引き起こし、その結果胎児が巨大児になるという説である。同症候群のインスリン抗体は IgG1 からなり<sup>7)</sup>、胎盤を通過するため、胎児は高インスリン血症になると考えられる。しかし、最近の検討では、胎児のインスリン抗体価と出生時児体重との間には相関関係がなく、胎児血(臍帯血)中の free CPR/IRI と相関するとの報告<sup>8)9)</sup>もみられる。ただし、これら<sup>8)9)</sup>は正常又は糖尿病合併妊婦での検討であり、大量のインスリン抗体を有する同症候群合併

妊娠での知見はなかった。Nakagawa et al.<sup>3)</sup>の報告した症例では児の正確な在胎週数の記載がなく、“full term”と記載されるのみではあるが、出生時の体重は3,459g 女児であり、明らかな巨大児ではなかったと推定される。本例も、在胎40週5日の初産男児で出生時体重3,136g であり、胎児は正常発育であった。

d. 出生後の児に遷延性の低血糖が出現する可能性

Nakagawa et al.<sup>3)</sup>の報告した症例では、生後5カ月近くまで低血糖症状である Tremor があり、Predonisolon を投与したのちに症状が軽快し、インスリン抗体が消失するまでに8カ月を要している。本例でも、新生児の遷延性低血糖を最も心配したが、Nakagawa et al. の症例では児の当初の free IRI が4,000 $\mu$ U/ml 強であるのに比べ、本例の臍帯血の free IRI は100 $\mu$ U/ml 程度であり、明らかな低血糖は出現しなかった。また、インスリン抗体は特にステロイド等の治療をすることなく、生後5カ月には消失した。また、母体のインスリン抗体も Nakagawa et al. の症例では、産後ではあるが free IRI で3,000 $\mu$ U/ml 強であり、明らかに本例に比べ高値であった。インスリン抗体の量が比較的少量であったことが、本例で児に低血糖を引き起こさなかった原因と考えられるが、確証はない。

### 結 語

インスリン自己免疫症候群合併妊娠の1例を経験した。耐糖能の低下を認めたが、母体の妊娠・分娩経過は順調であった。母体のインスリン抗体が移行し、胎児は高インスリン血症の状態であったが、出生後の児に低血糖は認めなかった。

本論文の主旨は、第48回日本産科婦人科学会学術講演会

で発表した。

貴重な症例の紹介、並びに御助言を頂いた東京女子医大糖尿病センター大森安恵教授・内潟安子講師に深謝いたします。

### 文 献

1. 平田幸正, 石津 汪, 大内伸夫, 本村正治, 阿部宗顕, 原 泰寛, 若杉英之, 高橋 功, 坂野弘幸, 田中正人, 川野弘道, 兼崎 勉. インスリン自己免疫を示した自発性低血糖の一例. 糖尿病 1970; 13: 312—320
2. 平田幸正. インスリン自己免疫症候群. 日本臨床 1991; 49: 703—710
3. Nakagawa S, Suda N, Kudo M, Kawasaki M. A new type of hypoglycemia in a newborn infant. Diabetologia 1973; 9: 367—375
4. 林 洋一, 松尾 裕. 血中インスリン抗体の臨床的意義. 日本臨床 1991; 49: 570—575
5. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. Science 1983; 222: 1337—1339
6. Pedersen J. The pregnant diabetic and her newborn. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard, 1977; 211—220
7. Utigata Y, Yao K, Hasumi S, Hirata Y. Human monoclonal IgG1 insulin autoantibody from insulin autoimmune syndrome directed at determinant at asparagine site on insulin B-chain. Diabetes 1989; 38: 663—666
8. 木村敬子. 糖尿病妊婦における血中インスリン抗体に関する研究—巨大児の成因に関して—. 東女医大誌 1993; 63: 559—567
9. Sarah RW, Margarita V, Mark AM, Kathleen MB, Edward RA. Naturally occurring insulin autoantibodies in neonates of normal pregnancies and their relationship to insulinemia and birth weight. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1878—1884

(No. 7771 平8・6・10受付)