

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

糖尿病と妊娠 (2014.8) 14巻1号:115-119.

低血糖発作を繰り返す反応性低血糖症症例の2度の妊娠管理に関する報告

安孫子 亜津子, 加藤 育民, 酒井 健太郎, 新井 美成, 中村 知伸, 永島 優樹, 坂上 英充, 石関 哉生, 藤田 征弘, 千石 一雄, 羽田 勝計

● 症例報告 ●

低血糖発作を繰り返す反応性低血糖症症例の 2度の妊娠管理に関する報告

The management during two gestational periods of a patient with reactive hypoglycemia who had repeated hypoglycemic attacks

安孫子亜津子¹⁾ 加藤 育民²⁾ 酒井健太郎¹⁾ 新井 美成¹⁾ 中村 知伸¹⁾
 Atsuko Abiko Yasuhito Kato Kentaro Sakai Yoshinari Arai Tomonobu Nakamura
 永島 優樹¹⁾ 坂上 英充¹⁾ 石関 哉生¹⁾ 藤田 征弘¹⁾ 千石 一雄²⁾
 Yuki Nagashima Hidemitsu Sakagami Kanaki Ishizeki Yukihiro Fujita Kazuo Sengoku
 羽田 勝計¹⁾
 Masakazu Haneda

- 1) 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野
Division of Metabolism and Biosystemic Science, Department of Medicine, Asahikawa Medical University
 2) 旭川医科大学産婦人科学講座
Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical University

受付日 2014年2月3日 採択日 2014年6月11日

【要約】 耐糖能異常合併妊娠では妊娠中の厳格な血糖コントロールにおいて、血糖値の目標下限値は70 mg/dlとされているが、低血糖が母児へ与える影響については不明な点が多い。動物実験では妊娠初期の低血糖が胎児奇形や発育遅滞に影響するといった報告もある。今回われわれは、非妊娠時より低血糖発作を繰り返した症例で、2度の妊娠管理を経験した。症例は19歳ごろより空腹時の脱力感を自覚し、21歳で随時血糖値24 mg/dlの低血糖発作を発見され、2007年1月当科紹介初診。低血糖の入院精査にて、インスリンノーマや内分泌疾患などは否定し、75gブドウ糖負荷試験(OGTT)にて血糖値は0分値65 mg/dl、60分値122 mg/dl、120分値65 mg/dlであり、インスリン値からも反応性低血糖症と診断した。 α グルコシダーゼ阻害薬を開始したが、拳児希望のため内服を中止し、2007年10月(22歳)に第1子の妊娠判明。妊娠19週2日に食後血糖値66 mg/dl、HbA1c 4.6%、40~50 mg/dlの低血糖発作を繰り返しており、補食や分割食で対応していた。妊娠25週5日の75g OGTTでは0分値78 mg/dl、60分値154 mg/dl、120分値112 mg/dl。5分割食として低血糖発作を予防し、妊娠40週1日で2420g、低出生体重児でSFD (small for date)の女児を出産。25歳時には第2子の妊娠判明、HbA1c 5.4%であり、妊娠初期から5分割食を指示し、重篤な低血糖発作はなく経過。妊娠37週4日で2754g、AFD (appropriate for date)の女児を出産。母体体重は第1子妊娠中には約11 kg、第2子妊娠中には約8 kgの増加であった。2児ともに奇形や明らかな新生児合併症はなく、その後の発育も順調である。本症例では、胎児発育に影響を与えるその他の要因を認めず、2回の異なる妊娠経過から、妊娠中の繰り返す低血糖は児の発育遅延に関係する可能性が考えられた。

●キーワード：低血糖、反応性低血糖、75gOGTT、低出生体重児

緒 言

近年増加している妊娠糖尿病や糖尿病合併妊娠において、妊娠中の厳格な血糖コントロールが必要とされ、食前および食後の血糖目標値が定められており、血糖

の目標下限値は70 mg/dlとされている。厳格な血糖コントロールにより、巨大児を含めた新生児の合併症が減少することが明らかとなっているが、一方で妊娠糖尿病の妊娠期間中の平均血糖値別の児の出生体重では、平均血糖値が86 mg/dl以下になると、SGA (small for gestational age) が多くみられたとの報告もある¹⁾。

わが国の正常妊婦の妊娠中の血糖値やHbA1c値の推移についての報告によると、HbA1c (NGSP) の正常範囲は4.4～5.7%であり、5%以下の症例も多いことが示されている²⁾。妊娠中は胎盤や胎児へのブドウ糖供給量が増加するため、非妊娠時よりも血糖値が低下し、低血糖にもなりやすいといわれている^{3,4)}。また妊娠中では低血糖時にカウンターホルモンの反応性が低下しているため、低血糖からの回復が遅延しがちであるともいわれている^{5,6)}。

しかし、妊娠中の慢性的な低血糖や重症低血糖発作が、母児にどのような影響を与えるかについては不明な点が多い。今回、非妊娠時に反応性低血糖症と診断し、妊娠中にも低血糖を繰り返した症例の2度の妊娠管理を経験したので報告する。

症 例

既往歴や家族歴に特記すべきことなし。19歳ごろより空腹時の脱力感を自覚し、その都度甘いものを摂取する習慣があった。21歳時に脱力感とめまいを主訴に近医を受診したところ、随時血糖値67 mg/dlであり、糖分の補充で一時症状は消失するが、3時間後に再度脱力感があり、血糖値再検査にて、24 mg/dlの低血糖が認められた。インスリノーマ疑いで2007年1月に当科紹介初診し、同年2月に低血糖の精査目的で当科に入院となった。

入院時の身長161 cm、体重55 kgでBMIは21.2 kg/m²であった。空腹時採血で血糖 (PG; plasma glucose) 66 mg/dl、IRI (immunoreactive insulin) 2.4 μU/ml、グルカゴン130 pg/ml、コルチゾール20.2 μg/ml、ACTH 72.5 pg/ml、成長ホルモン2.32 ng/mlであり、カウンターホルモンの低値を認めなかった。入院中の検査結果では、入院時の75gOGTTは、表1-1に示すような結果であり、PGは空腹時65 mg/dl、120分値66 mg/dl、240分値が45 mg/dl、300分値が69 mg/dlと低血糖を認めたが、低血糖時の高インスリン血症は認めなかった。PGが120 mg/dl前後になると、IRIが40 μU/mlとなり、その後に低血糖が誘発されていた。腹部CT検

表1-1 非妊娠時75g OGTT

	0分	30分	60分	90分	120分	150分	180分	240分	300分
PG (mg/dl)	65	108	122	122	66	118	104	45	69
IRI (μU/ml)	4.38	32.2	34.3	40.3	17.9	38.4	28.8	4.74	2.38

査や腹部超音波検査では、膵臓に腫瘍性病変を認めず、インスリン抗体も陰性であった。入院第9日より開始した絶食試験では、絶食後60時間で低血糖症状が誘発され、PGは42 mg/dl、同時に測定したIRIは1.06 μU/mlであった。この値より算出したインスリノーマの各指標は、IRI/PG (Fajans) = 0.02、PG/IRI (Grunt) = 39.6、 $[(IRI \times 100) / (PG - 30)]$ (Turner) = 8.8で、すべてインスリノーマの診断基準に一致しなかった。入院第22日にカルシウム刺激選択的動脈刺激静脈サンプリングを施行した。結果は表1-2に示すように、脾動脈近位でIRIは前値の2倍以上の反応を認めるも、頂値が50 μU/ml未満であり、インスリノーマを否定した。入院中の検査結果を総合して反応性低血糖症と診断した。低血糖発作の予防目的でミグリトールの内服として退院となったが、拳児希望があり、約3カ月間で内服を中止した。

2007年10月(22歳)に妊娠5週と判明。5分割食を指導し、地元の産科に通院していた。しかし、仕事を継続していたため、食事時間を十分に確保できないこともあり、意識障害を伴う重症低血糖発作をしばしば起こしていた。妊娠19週2日で当院産科に紹介され初診。受診時の随時PG 66 mg/dl、HbA1c 4.6%、IRI 6.19 μU/ml。その後も分割食は難しく、食間はチョコレート摂取などで対応していた。妊娠25週より休職し、妊娠25週5日に75gOGTTを再施行。結果は表2に示すように、非妊娠時よりも全体のPG、およびIRIピーク値の上昇がみられたが、明らかな低血糖はなく、インスリン抵抗性の増大と考えられた。妊娠期間中はHbA1c 4.6～5.1%で経過し、来院時の随時PGも70 mg/dl未満のことがあった。28週以降、自宅安静と5分割食によって意識

表1-2 カルシウム刺激選択的動脈刺激静脈サンプリング IRI値 (μU/ml)

刺激動脈	0分	30分	60分	90分	120分
上腸間膜動脈	3.50	8.69	7.57	7.03	8.32
胃十二指腸動脈	8.60	7.89	8.20	5.30	3.41
固有肝動脈	4.02	2.81	2.25	2.84	3.02
脾動脈近位	6.84	21.38	20.07	13.18	7.23
脾動脈遠位	6.37	6.20	4.83	4.11	3.39

表2 第1子妊娠時(25週5日)75g OGTT

	0分	30分	60分	90分	120分	150分	180分
PG (mg/dl)	78	144	154	113	112	86	130
IRI (μU/ml)	5.94	54.38	59.27	32.9	33.39	17.05	50.7

障害を伴うような重症低血糖発作はなく経過した。妊娠39週6日に陣痛のため当院産科入院。分娩経過中には、初発陣痛から15時間40分で低血糖症状があり、PG 76 mg/dlであったため、20%ブドウ糖液 20 ml を静脈注射し、5%ブドウ糖液による持続点滴を行った。妊娠40週1日で44.5 cm、2420g、SFDの女児を自然経膈分娩。総分娩時間は17時間44分で、児娩出約30分前のPGは89 mg/dlであった。分娩後は普通食にて軽度の低血糖症状はあるも、糖分摂取で対処可能であった。

退院後は、3～6カ月に1回の内科定期受診で経過観察となり、産後約1年で職場復帰もしたが、勤務中の低血糖は1カ月に数回みられ、HbA1cは4.9～5.4%で経過した。

2011年4月(25歳)に第2子の妊娠判明。この時はHbA1c 5.4%であり、軽度の低血糖を自覚することはあるが、意識障害を伴うような重症低血糖はなかった。そ

の後も妊娠期間中は5分割食を心がけてもらい、妊娠期間中のHbA1cは4.8～5.4%、来院時の随時PGも70 mg/dl未滿になることはなかった。妊娠37週3日に前期破水のために当院産科入院となり、5%ブドウ糖液の持続点滴を開始した。翌日、妊娠37週4日に微弱陣痛のためオキシトシンで誘発促進し、誘発後2時間で46.0 cm、2754g、AFDの女児を経膈分娩。分娩経過中は5%ブドウ糖の持続点滴で、低血糖は認められなかった。

2度の妊娠期間中と、非妊娠期間の来院時随時PGとHbA1c値の経過を図1に示す。妊娠中は非妊娠時よりもHbA1c値の低下を認めるが、1回目の妊娠期間中と2回目妊娠期間中でHbA1c値に大きな差は認めなかった。随時PGは2回目の妊娠中70 mg/dl未滿になることはなく、全体に1回目よりも高値であった。妊娠週数に対する胎児の推定体重の推移および出生体重を図2に示す。1回目妊娠期間中の母体体重は55.7 kg

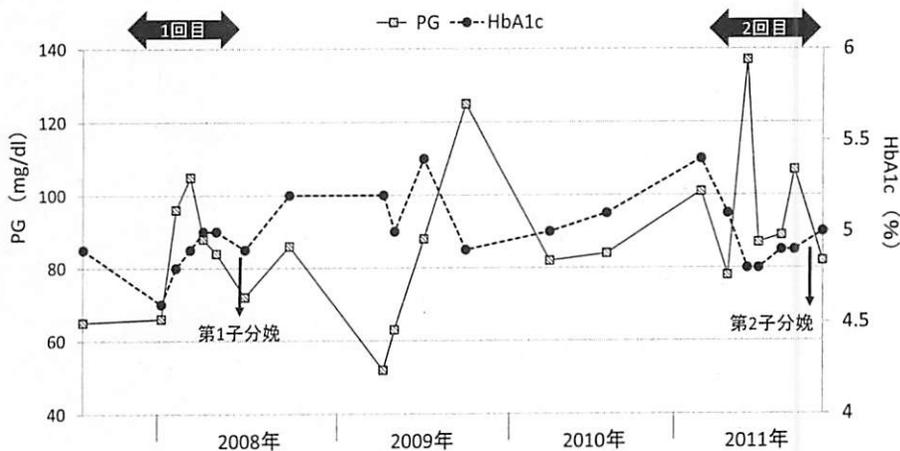


図1 2回の妊娠期間中、および非妊娠時の来院時随時血糖値とHbA1c値の推移

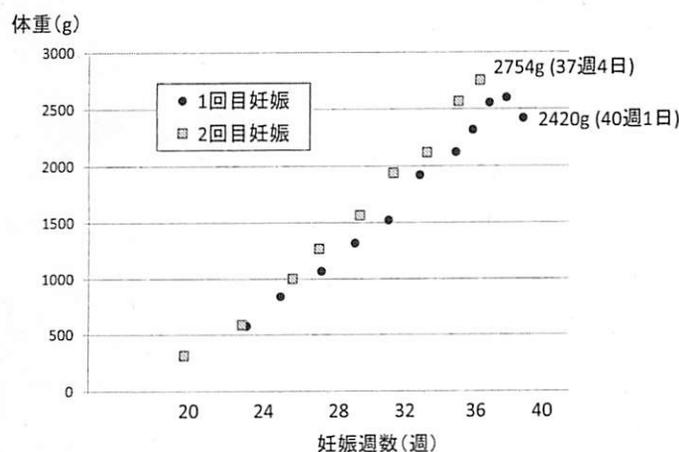


図2 2回の妊娠時の妊娠週数と胎児の成長(推定体重)および出生体重の比較

から66.3 kgと10.6 kg増加し、児の出生体重は40週1日で2420gと低出生体重児、SFDであった。2回目妊娠期間中の母体体重は59.0 kgから67.1 kgと8.1 kgの増加で、児の出生体重は37週4日で2754g、AFDであり、第1子に比較して児の成長が良好であった。2子ともに、先天奇形や新生児合併症を認めず、その後の成長も順調である。

考 察

本症例は、繰り返す低血糖発作で、インスリノーマが疑われるも、精査にて否定され、ブドウ糖負荷試験の血糖値とインスリン値のパターンより、反応性低血糖症であると診断した。その後、妊娠が判明したが、妊娠中の慢性的な低血糖、重症低血糖発作が妊婦や胎児に与える影響に関する報告がないために、注意深い妊娠管理を要した。

動物実験において、妊娠期間中の低血糖が児の先天奇形や発育遅延を起こすとの報告がある⁷⁻⁹⁾。しかし、ヒトでは、短期間および長期間の低血糖が胎児に影響を与えることは証明されていない。

本症例では、1回目の妊娠中に明らかに重症低血糖発作が多く、経過中の母体体重増加は、妊娠25週で約5 kg、妊娠40週で約10 kgと適切であったにもかかわらず、出生した児はSFDであった。本症例は、胎児の発育に影響を与えるような基礎疾患を認めず、喫煙歴や大量飲酒歴もなかった。胎盤や臍帯の形態にもとくに異常所見は認められなかった。2回目の妊娠では重症低血糖発作がなく経過し、児はAFDであった。よって本症例において1回目妊娠中の繰り返す重症低血糖が胎児の発育遅延に関係している可能性が考えられた。

妊娠糖尿病を対象に、平均血糖値別の児の出生体重を検討したものがある。平均血糖値がそれぞれ86 mg/dl以下、87～104 mg/dl、105 mg/dl以上の3群で比較すると、最も血糖値が低値の群でSGAが21%でみられ、中央群が11%であったのに比較して有意に多く、逆にLGA (large for gestational age)は低値群で1.4%に対して、中央群では24%と有意に多かったことが報告されている¹⁾。また108名の1型糖尿病合併妊娠では、外来性のインスリン治療によって45%が重症低血糖を起こしたことがあり、児の平均出生時体重は低血糖がなかった群で3532gに対して、重症低血糖を起こした群では有意差はないものの3440gとやや減少していた¹⁰⁾。

低血糖を起こす典型的な疾患であるインスリノーマ合併妊娠では、妊娠初期に低血糖症状を起こしやすいと報告されているが、つわりの症状と類似しており、見落とされる場合や、てんかん発作と誤って診断される場合もある。妊娠中期以降にはインスリン抵抗性の増大により低血糖がマスクされ、分娩後に重症の低血糖発作で発見される症例の報告も認められる¹¹⁾。また妊娠中にインスリノーマと診断された場合は、一般的に糖分の十分な摂取、手術、薬物療法にて経過し、正常児の分娩報告が多く、先天奇形の例は認めていない¹¹⁻¹³⁾。

本症例のような、妊娠経過中に比較的重症な低血糖発作を繰り返した反応性低血糖症合併妊婦の報告はこれまでに認められていない。反応性低血糖症の治療としては、 α グルコシダーゼ阻害薬 (GI: glucosidase inhibitor) がブドウ糖の吸収時間を遅延させることで、急峻で過剰なインスリン分泌を抑えることが可能である。実際に本症例でも、 α GI内服下での75g OGTTにてIRIピーク値を低下させることができた。しかし、妊婦に対する α GIの使用は、アカルボースとミグリトールは禁忌であり、ボグリボースは有益性投与となっている。ミグリトール以外の α GIは、腸管で吸収されないために、薬物動態的には妊婦にも害はないことが予想される。しかし、実際に妊婦に投与した臨床試験はなく、本症例でも挙児希望の時点で使用中止とした。今後、このような症例や、妊娠糖尿病および糖尿病合併妊娠で食前後の血糖変動が大きい症例における α GIの有用性や安全性についての検討が待たれる。

本症例では、非妊娠時より5分割食の分割食を指導していたが、1回目の妊娠時には、勤務時間中の分食が難しく、低血糖発作を繰り返していた。妊娠糖尿病に対しても分割食は有効であり、食後の急激な高血糖を予防することができる。本症例は2回目の妊娠時にはできるだけ分割食を行うことで、重症低血糖を予防することができ、児の成長も良好であったことから、反応性低血糖症合併妊婦に対しての分割食の徹底は有効である可能性が考えられた。

結 語

反応性低血糖症で、妊娠中にも低血糖発作を繰り返す症例で2度の妊娠管理を経験した。頻回の低血糖を繰り返した妊婦の報告はこれまで認められない。本症例は胎児発育に影響を与えるその他の要因を認めず、2回の異なる妊娠経過と出生児の比較より、妊娠中の

慢性的な低血糖や重症低血糖発作は、胎児発育遅延に影響を及ぼす可能性が考えられた。

参考文献

- 1) Langer O, Levy J, Brutman L, Anyaegbunam A, Mekatz R, Divon M : Glycemic control in gestational diabetes mellitus - how tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol*, 161 : 646-653, 1989
- 2) 平松祐司、清水一紀、大森安恵、中村正雄、日本糖尿病・妊娠学会グリコアルブミンに関する調査検討委員会 : 正常妊婦におけるグリコアルブミン、ヘモグロビン A1c の基準範囲の設定. *糖尿病と妊娠*, 10 : 22-26, 2010
- 3) Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, et al. : Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: The Diabetes in Early Pregnancy Study. *Metabolism*, 47 : 1140-1144, 1998
- 4) Johnson CA : Glucose homeostasis during canine pregnancy: Insulin resistance, ketosis, and hypoglycemia. *Theriogenology*, 70 : 1418-1423, 2008
- 5) Rosenn BM, Miodovnik M, Khoury JC, Siddiqi TA : Counterregulatory hormonal responses to hypoglycemia during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 87 : 568-574, 1996
- 6) Connolly CC, Aglione LN, Smith MS, Lacy DB, Moore MC : Pregnancy impairs the counterregulatory response to insulin-induced hypoglycemia in the dog. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 287 : E480-488, 2004
- 7) Buchanan TA, Schemmer JK, Freinkel N : Embryotoxic effects of brief maternal insulin-hypoglycemia during organogenesis in the rat. *J Clin Invest*, 78 : 643-649, 1986
- 8) Smoak IW, Sadler TW : Embryopathic effects of short-term exposure to hypoglycemia in mouse embryos in vitro. *Am J Obstet Gynecol*, 174 : 1343-1353, 1990
- 9) Lueder FL, Buroker CA, Kim S-B, Flozak AS, Ogata ES : Differential effects of short and long durations of insulin-induced maternal hypoglycemia upon fetal rat tissue growth and glucose utilization. *Pediatric Research*, 32 : 430-440, 1992
- 10) Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Johansen M, Damm P, Mathiesen ER : Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: Predictors and role of metabolic control. *Diabetes Care*, 31 : 9-14, 2008
- 11) Bardet S, Mahot P, Deumier B, Le Neel JC, Krempf M, Charbonnel B : Discovery of an insulinoma during the first trimester of pregnancy. *Presse Med*, 12 : 285-287, 1994
- 12) Diaz AG, Herrera J, Lopez M, Puchula FM, Ferraina P, Bruno OD : Insulinoma associated with pregnancy. *Fertil Steril*, 90 : 199.e1-4, 2008
- 13) Christiansen E, Vestergaard H : Insulinoma in third-trimester pregnant woman combined with pre-eclampsia: A case report and review of the diagnostic strategies. *Gynecol Endocrinol*, 24 : 417-422, 2008