

糖尿病合併妊娠での胎児救急

とよ 豊 井 一
 だ 田 尾
 なが 長 卓
 かつ 康 守 生
 むら 村 出 吉
 と 田 口 村
 せ 和 月 公
 ひろ 平 雄 一
 かつ 許 菅 山
 えい 英 谷 本
 じ 仁 健 彦
 か 田 高 杉
 なか 中 倉 山
 まさ 正 哲 編
 と 人 司 一

1922年のインスリンの臨床使用以前の時代では、糖尿病合併妊娠における母体死亡率は約30%、周産期死亡率は約60%という高い値であったが¹⁾、インスリンの登場後、母体死亡率は速やかに低下し、冠動脈疾患合併症例などを除いては、ほぼ正常妊娠に等しくなった。しかし、周産期死亡率に関しては、これをただちに低下させることは非常に困難で、最近の厳格な血糖コントロールの方針の確立や、周産期医学の進歩を待つて、ようやく一般の周産期死亡率のレベルに近づいたといえよう。周産期死亡率を低下させることは、これまでの妊娠と糖尿病の研究におけるメイン・テーマであり、その過程において、ホワイトやベダーセンによる多症例の基幹病院への集中化に基づく先駆的な研究……有名なホワイトの分類やベダーセンの分類が生まれたのである。

この稿では、まず糖代謝異常妊娠において胎児救急を要する状況を生じやすい因子について解説し、その後に胎児モニタリングおよび胎児救急時の管理方針などについて解説する。

I. 糖代謝異常妊娠において、胎児救急を要する状況を生じやすい因子

糖尿病合併妊娠では、原因不明の突然の胎児死亡が妊娠末期に起こりやすいとされ、そのために予定日を待たずに36週以前に分娩を、しかも帝王切開で行うことが、過去の一般的な管理方針であった。この胎児突然死の機序は未だに明瞭では

表1 糖尿病合併妊娠のホワイト分類¹⁾
 (1949年発表のもの)

分類		胎児生存率 (%)
Class A	化学的糖尿病	100
Class B	20歳以上の発症 罹病期間10年未満 血管病変なし	67
Class C	10～19歳の発症 または罹病期間10～19年 血管病変なし	48
Class D	10歳未満の発症 または罹病期間20年以上 または下肢血管の石灰化 または高血圧 または良性網膜症	32
Class E	骨盤血管の石灰化	13
Class F	腎 症	3

ないが、糖代謝異常妊娠における胎児の予後を左右するファクターが従来よりいくつかあげられているので、まずそれを解説する。

1. 糖尿病性血管障害の有無；ホワイトの分類

1949年に発表されたホワイトの分類¹⁾は、表1に示すように、糖尿病性血管障害の有無と罹病期間などにより糖尿病合併妊娠を分類し、糖尿病の重症度と胎児の予後が相関することを示したもので、この種の分類としては最も有名なものである。その後1965年、1977年、1980年に改訂されている。

この表1に掲げた分類は最近の医療の実状にそぐわない部分もあるが、胎児の生存率が糖尿病の血管障害が重症化するほど、また、罹病期間が長くなるほど低下していることがよくわかる。特に腎症を伴う場合の胎児生存率はきわめて低いものであった。

* 三重大学医学部産婦人科

** 同 産婦人科講師 *** 同 産婦人科教授

(〒514 津市江戸橋2-174)

なお、ホワイトの後継者であるポストン・ジョスリンククリニックのヘア³⁾によれば、最近の医療の進歩により胎児生存率は非常に改善し、また罹病期間によって分類した Class B と Class C の間に予後の相違を認めがなくなったことなどから、今後血管障害のみを考慮にいたし、より根本的な改訂(①血管合併症なし、②高血圧または網膜症合併、③腎症合併または腎移植後、④冠動脈疾患合併に分類する)がなされる見込みである。

2. 妊娠中に生じる合併症：ペダーセンの妊娠時予後不良徴候 (prognostically bad-signs in pregnancy: PBSP)

これは、デンマーク・コペンハーゲンのヨーゲン・ペダーセンら⁴⁾により 1965 年に提唱されたもので、表 2 のような合併症を生じた場合に児の予後が不良であるというものである。ペダーセンの分類は妊娠時の合併症の有無により分類されており、糖尿病の重症度により分類されているホワイトの分類とは、本質的に異なるものである。両者を組み合わせるとさらに胎児の予後不良の程度が予測できる。たとえば、血管合併症を有しかつ BPSP を有するものはもともと胎児の予後が悪く、注意を要するものといえる。

なお、ホワイトの分類およびペダーセンの分類はすでに古典的なものとなっているが、周産期管理の発達した今日でも、有意義であることが報告されている⁵⁾。

1) 臨床的腎盂腎炎 (clinical pyelonephritis): ここでの臨床的腎盂腎炎とは、39°C以上の発熱を伴い細菌尿が確認された場合をいう。

2) プレコーマまたは重度のアシドーシス (precoma or severe acidosis): プレコーマと重度のアシドーシスの違いは、静脈血中の standard bicarbonate がそれぞれ 10 mmol/l 未満と 10~17 mmol/l であることによって分けられている (正常値 23±2 mmol/l、代謝性アシドーシスの 1 つの指標、最近では base excess のほうがよく用いられる)。

このような糖尿病性ケトアシドーシスをきたした場合は、高率に胎児死亡をきたす。また、胎児死亡をきたさなくとも、児の長期予後に問題を残

表 2 ペダーセンの予後不良徴候

- | |
|-----------------------|
| 1) 臨床的腎盂腎炎 |
| 2) プレコーマまたは重度のアシドーシス |
| 3) 妊娠中毒症 |
| 4) “軽視者 (neglectors)” |

す可能性も高いと思われる。

3) 妊娠中毒症: 糖尿病合併妊娠では妊娠中毒症を伴いやすいことが知られている。糖尿病合併妊娠、特に血管合併症を有するものでは妊娠中毒症と同様に子宮胎盤血流量減少あるいは胎盤機能不全をきたし得るので、両者が合併した場合にさらに胎児の予後が不良になることは容易に想像できる。

4) “軽視者 (neglectors)”: “軽視者”とは、たとえば精神異常、低知能、遅い来院 (予定日の 60 日前以後)、貧困、情報不足など理由は何であれ、十分な管理を受けなかった患者をいう。

3. 血糖コントロールの不良

1965 年に Harley ら⁶⁾により、平均血糖値と周産期死亡率の相関することが報告され、1972 年には Karlsson ら⁷⁾により、平均血糖値が 100 mg/dl 未満の症例の周産期死亡率が非常に良好であることが報告された。それ以後、各施設で糖尿病合併妊娠に対する厳格な血糖コントロール……従来の内科的血糖コントロールよりもはるかに厳しいコントロールが試みられ、好ましい周産期の成績が相ついで報告されるようになった。当科における成績でも、妊娠中期以後のヘモグロビン A_{1c} 値で評価した血糖コントロールの良好群では、新生児合併症の頻度が低くなっている (図 1)。

なお、インスリン投与により血糖コントロールをより厳格に行おうとするほど、母体の低血糖症の頻度も増えるが、現在までのところ、臨床的に母体の低血糖症が胎児に悪影響を及ぼすという観察はなされていない。

4. 胎児予後不良に関係するその他の因子

1) 奇形: 糖尿病合併妊娠における周産期死亡の原因のうち、最近まで解決されなかった問題として奇形がある。妊娠初期、特に妊娠 7 週までの

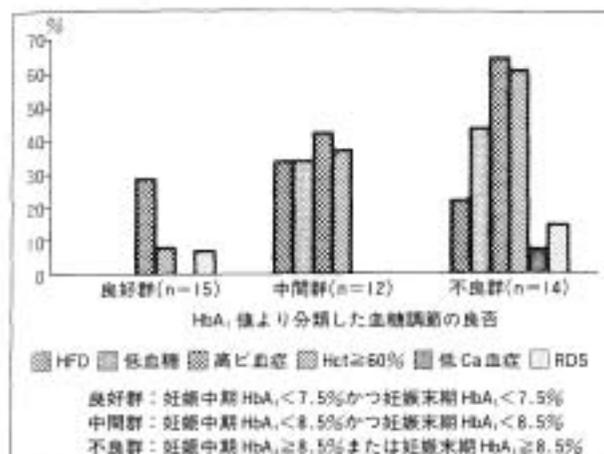


図1 妊娠中期～末期の血糖コントロールと新生児合併症の頻度 (三重大学)

血糖コントロールの不良により、奇形率が上昇するとされるが⁹⁾、この時期の血糖コントロールを十分に行おうとすれば、妊娠が判明してからコントロールを開始しても遅い。そこで、糖尿病合併妊娠での奇形発生率を低下させるためには、妊娠前から厳格な血糖コントロールを行ったうえで、計画的に妊娠をすすめることの重要性が強調されるようになった¹⁰⁾。

2) 羊水過多(症): 糖代謝異常妊娠においてはしばしば観察される羊水過多(症)の正確な原因はわかっていないが、一つは奇形児に基づく場合、もう一つは血糖コントロール不良時の代謝性変化に基づく場合があると考えられる。また、羊水過多は早産の原因にもなる。いずれにせよ、羊水過多を伴う場合の周産期死亡率は高くなることが知られている。ただし、ペダーセンらは上記 PBSP を有する症例においては、羊水過多の有無は、BPSP 以上に周産期死亡率を上げることはないとして、彼らの予後不良因子の項目には入れていない。

3) 子宮収縮緩和剤の使用: 糖尿病合併妊娠では、特に血糖コントロール不良時にしばしば子宮収縮をきたす。この場合リトドリンなどのβ刺激剤の経静脈的使用は、急速な血糖上昇とケトアシドーシスをきたしやすく、胎児死亡をきたし得る¹¹⁾。この際は、インスリンの経静脈的投与を行いながらのβ刺激剤の投与、もしくは硫酸マグネ

シウムなどの血糖を上昇させない薬剤の投与が望まれる。

4) 妊娠中の糖尿病発症: 妊娠中に糖尿病特にインスリン依存型糖尿病 (insulin-dependent diabetes mellitus: IDDM) が発症することが稀にあって、この場合は突然または急激にケトアシドーシスに進展しやすく、胎児死亡をきたしやすい。当科において現在までに経験した妊娠中発症症例は4例あり、いずれもがケトアシドーシスを呈し、うち3例が胎児死亡をきたしている。

5) 巨大児に伴う分娩障害、肩甲難産: 血管合併症を伴う糖尿病合併妊娠では胎児発育遅延が生じ、このような児の予後は不良であるとされているが、一方、比較的軽症の糖尿

病合併妊娠あるいは妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus: GDM) では、巨大児の頻度が上昇する。巨大児の経膈分娩に際しては、分娩障害や肩甲難産をきたしやすきことが問題となる。特に妊娠中に巨大児と認識されていない場合は、事故につながりやすい。なお、肩甲難産をきたした場合の処置その他については他稿に譲る。

II. 胎児モニタリング

前節では、糖代謝異常妊娠において胎児救急を生じやすい因子について解説したが、つぎはその胎児救急を要する状態をいち早く発見する方法……胎児モニタリングについて、特に糖代謝異常妊娠時に注意すべきことを解説する。

1. 超音波断層法

超音波断層法では、まず妊娠初期の胎芽頭臀長 (CRL) 測定などによる妊娠週数の正確な評価が大切である。これは妊娠末期における胎児の発育と well-being の評価や分娩時期の決定などに決定的な重要性を持つようになる。また、まだ追試確認がなされていないが、糖尿病合併妊娠では妊娠初期の胎芽発育遅延をきたすことがあって、その場合に胎児の奇形率が高いという報告¹²⁾があり、この点でも妊娠初期の超音波断層法による妊娠週数の評価は欠かせない。

次に、妊娠初期の血糖コントロールが不良であった糖尿病合併妊婦では奇形率が上昇するので、各種の奇形の有無を超音波断層法により慎重に評価することが大切である。また、血糖コントロールの悪い場合に肥厚性心筋症が観察されることがあり、これは血糖コントロールの改善に伴い子宮内で正常化するとされている。

妊娠末期には胎児発育の評価が大切となる。超音波断層法による児体重推定の誤差を考慮しても、4,500 g以上の推定値が算出されれば、帝王切開を考慮するべきであろう。

2. NST, CST, 分娩監視装置

NST (nonstress test) あるいは CST (contraction stress test) により分娩前の胎児 well-being の評価を行うことは、各種のハイリスク妊娠症例に対して広く行われており、糖代謝異常妊娠においても欠かせない検査となっている。NSTを行う間隔については諸家により意見の相違があるが、妊娠第9か月以降に1週間に2回程度行うとするものが多いようである。

分娩が開始したら、持続的に胎児心拍と子宮収縮を分娩監視装置で注意深くモニターする。

3. 超音波ドップラー法による子宮血流量の評価

最近、超音波ドップラー法による子宮血流量もしくは臍帯血流量評価の有用性が報告されるようになった。血糖コントロール不良な糖尿病合併妊婦では臍帯の血管抵抗が高いことが報告されている²⁰。ただし、現時点ではまだ研究の段階であり、一般の医療の現場に普及されるには、さらに今後の検討が必要であろう。

4. エストリオール, hPL

エストリオールや hPL などの生化学的 (胎児) 胎盤機能検査は、一時はさかんに行われたが、NST や CST などのバイオフィジカルな検査に比べ false positive の頻度が高いこと、連日の測定にかかる費用や煩雑さ、NST, CST などと併用した場合にメリットがほとんど認められないこと¹⁰などの理由から、最近これらを測定する施設

は少なくなった。

III. 糖代謝異常妊婦における胎児救急時の処置

1. 胎児救急を要する状況にいたらないようにするための管理方針

最後に、胎児救急時の処置について述べることにするが、最も大切なことは胎児救急を要する状態にならないようにあらかじめ十分な管理を行うことである。そのためには先に述べたように、胎児の予後を左右する各種の要因の有無に留意し、胎児のモニタリングを注意深く行い、妊娠初期(望ましくは受胎前)から妊娠末期までを通じての厳格な血糖コントロールを心がけることである。

十分な血糖コントロールが得られている症例では、子宮胎盤血流量減少や他の産科学的異常を伴わない限り、胎児救急を要する状態になることは少なく、最近では自然経産分娩が試みられる機会も多くなった。もし血糖コントロールが良好であるにもかかわらず、遅発性徐脈などの胎児仮死の徴候が出現したならば、他の産科学的異常の場合と同様に判断して、帝王切開などの急速分娩法がとられることになる。

図2に、増殖性網膜症を伴った糖尿病合併妊娠症例において観察された、典型的な遅発性徐脈を示す。この症例では血糖コントロールは従来の内科的な基準からするとそれほど不良とはいえないが(妊娠末期の平均血糖値は約 150 mg/dl)、妊娠37週で前期破水をきたして胎児仮死が顕性化したので、直ちに緊急帝王切開を施行して生児を得た症例である。

血糖コントロールが不良である症例については、妊娠末期に突然の子宮内胎児死亡の起こり得る可能性も考えて、妊娠週数を再確認したうえで、妊娠37~38週に分娩誘発もしくは予定帝王切開を行うことを考慮する。

2. ケトアシドーシス時の処置

妊娠時はケトアシドーシスをきたしやすく、特に、感染症をきたした場合、リトドリンを投与した場合、インスリン依存型糖尿病が妊娠中に発症

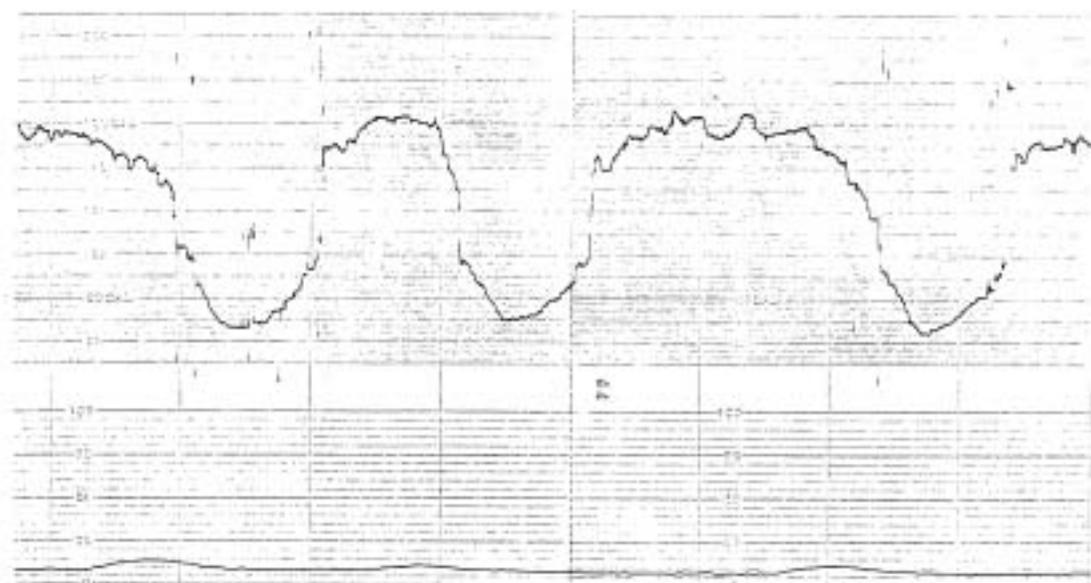


図 2 糖尿病合併妊娠の分娩時に観察された遅発性徐脈

した場合などに起こりやすく、胎児死亡も高率に生じる。

ケトアシドーシスをきたした糖尿病合併妊娠に対する基本的な方針は、まずインスリンを経静脈的に投与して代謝異常を正常化させることであり、帝王切開あるいは分娩誘発は二の次である。その理由の1つは、ケトアシドーシスを補正することにより、胎児仮死が改善し得ること、もう一つの理由はケトアシドーシスが補正されない状態で手術を行うことは母体にとっても危険であることである。ケトアシドーシスをきたした症例の報告¹⁴⁾によると、胎児心拍数ベースラインの頻脈と遅発性および変動一過性徐脈が出現し、それがインスリンの経静脈的投与とともに速やかに回復したとされる。また、この際、子宮収縮も消失したということである。

インスリンの投与方法は、原則として即効型インスリンを経静脈的に投与する。皮下注法は末梢循環の不良などにより、非常に大量に要し、効果も不確実なので、この際は好ましくない。通常インスリンの微量点滴法が行われる。まず約0.1 U/kgの即効型インスリンをbolusで静注した後、約0.1 U/kg/hの速度で、インフュージョンポンプまたは点滴により投与する。脱水の補正のために生理

食塩水を最初の1時間に1 l程度入れる。その後、循環動態の改善に伴って、0.5 l/h, 0.25 l/hと段階的に輸液量を減らす。血糖が200 mg/dlに下がったら、グルコースの入った輸液を補充するとともにカリウムも補充する。これは、インスリン投与によりカリウムが細胞内に流入し、血清カリウムが低値となるからである。

人工臓腑がスタンバイしておれば、これを用いるのが最善であろう。

また、ケトアシドーシス時にしばしば子宮収縮が観察されるが、この際、リトドリンの投与はケトアシドーシスを増悪させて危険であるので、インスリンの経静脈内投与によりケトアシドーシスを補正した後に投与するか、もしくは硫酸マグネシウムのような血糖を上昇させない薬剤を用いる。

以上、糖代謝異常妊娠に伴う胎児救急に際し、注意すべき点を概説した。

文 献

- 1) Reece EA: The history of diabetes mellitus. In Diabetes Mellitus in Pregnancy, Reece EA, Coustan DR eds, pp 3-15, Churchill Livingstone, New York, 1988

- 2) White P : Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol* **130** : 228-230, 1978
- 3) Hare J : Diminished utility of the white classification. In Abstracts of the Satellite Symposium of the 13th International Diabetes Federation Congress : Diabetes in Pregnancy, 1988
- 4) Pedersen J, Molsted LM : Prognosis of the outcome of pregnancies in diabetes : A new classification. *Acta Endocrinol* **50** : 79, 1965
- 5) Pedersen J : *The Pregnant Diabetic and Her Newborn*, 2nd ed, Munksgaard, Copenhagen, 1977
- 6) Diamond MP : Reassessment of White's classification and Pedersen's prognostically bad signs of diabetic pregnancies in insulin-dependent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* **156** : 599-604, 1987
- 7) Harley JMG, Montgomery DAD : Management of pregnancy complicated by diabetes. *Br Med J* **1** : 14-18, 1965
- 8) Karlsson K, Kjellmer I : The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level. *Am J Obstet Gynecol* **112** : 213-220, 1972
- 9) Mills JL et al : Malformations in infants of diabetic mothers occur before seventh gestational week : Implications for treatment. *Diabetes* **28** : 282-293, 1979
- 10) Steel JM et al : Five years' experience of a "pre-pregnancy" clinic for insulin-dependent diabetics. *Br Med J* **285** : 353-356, 1982
- 11) Schilthuis MS, Aarnoudse JG : Fetal death associated with severe ritodrine induced ketoacidosis. *Lancet* **1** : 1145, 1980
- 12) Pedersen JF et al : Early fetal growth delay detected by ultrasound marks increased risk of congenital malformation in diabetic pregnancy. *Br Med J* **283** : 269-271, 1981
- 13) Bracero L et al : Umbilical artery velocimetry in diabetes and pregnancy. *Obstet Gynecol* **68** : 654-658, 1986
- 14) Ray DA et al : The current role of daily serum estriol monitoring in the insulin-dependent pregnant diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* **154** : 1257-1263, 1986
- 15) Hughes AB : Case report : Fetal heart rate changes during diabetic ketosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* **66** : 71-73, 1987