特集 妊娠と合併症

順天堂医学 35 (3)
P. 334~343 (1989)

妊娠と糖尿病**

Diabetes and pregnancy

東 島 利 夫*

TOSHIO TOHJIMA, M. D.

近年、従来は不可能とされてきた糖尿病婦人の出産も可能となってきたが、糖尿病の存在は、母体にとっても、胎児にとっても大きな risk であることに変わりはない。それを阻止するためには、厳格な血糖の規制が必須条件であり、insulin 強化療法や人工膵臓による血糖の制御が必要である。一方、大部分の糖尿病妊婦は妊娠中に発見されるまで、糖尿病の存在を知らないことが多い。しかし、軽度の高血糖状態であっても妊娠と胎児の risk は同じとされている。従って、早期に診断し、治療を行う必要があるが、妊娠中の耐糖能は妊娠の stage でも変化がみられ、非妊娠時の診断基準をそのまま用いることは出来ない。

以上の観点から糖尿病と妊娠について、妊娠中の耐糖能異常の診断と糖尿病妊娠の管理を中心に概説した。

索引用語：妊娠，糖尿病，インスリン強化療法，管理，人工膵臓

Key words : pregnancy, diabetes mellitus, intensified conventional insulin therapy, management, artificial pancreas

はじめに

近年における医学の進歩はいちじるしく、従来は不可能とされてきた糖尿病婦人の出産も可能となってきたが、その背景には人工膵臓の臨床応用と、その経験をもとにした insulin 強化療法の普及がある。しかしながら、糖尿病の存在は、母体にとっても胎児にとっても大きな risk であることに変わりはなく、妊娠と糖尿病について内科の立場から概説してみたい。

妊娠中の耐糖能異常の診断

1. 妊娠における糖尿病素因の有無の重要性

妊娠時の先天性奇形は懐妊後 3～6 週の間に生じるとされており¹⁾、この時期の血糖コントロールが重要である。

しかしながら、Joslin's Clinic の調査では糖尿病妊婦の中で妊娠前から糖尿病であることを知っていたのは、その中の 1/10 に過ぎなかったとする報告があるように、大部分の糖尿病妊婦は妊娠中、特に妊娠第Ⅲ期に発見されることが多いことを考慮すると、先天性奇形を防ぐためには妊娠当初から糖尿病の発病を予知し、血糖コントロールを行う必要がある。

したがって、妊娠前に糖尿病の既往が無くても妊娠に伴う種々の risk を未然に防止するために、全妊婦に対し GTT を施行することが望ましい。

* 順天堂大学医学部内科学教室膠原病内科学講座講師
Division of Rheumatology, Department of
Internal Medicine, Juntendo University
School of Medicine, Tokyo, Japan

** 第249回順天堂医学会学術集会〔May 25, 1989 開催〕
〔July 8, 1989 原稿受領〕

表-1 糖尿病素因のある婦人

Maternal Features	Perinatal Features
1. 糖尿病の家族歴	1. 死産歴
2. 肥満	2. 先天性奇形の既往歴
3. 30歳以上	3. 羊水過多症の既往歴
4. 糖尿 (+)	4. 巨大児の既往歴
5. 血糖値 120mg/dl 以上

図-1 妊娠各期の 75g O-GTT時の血糖域(ΣBS)の比較

もし全妊婦に GTT が施行できなくても糖尿病の素因を有するものには GTT を施行すべきである。なお、糖尿病の素因のある婦人(糖尿病素因群)とは、表-1に示す如く、糖尿病の家族歴があること、肥満者・年齢30歳以上・糖尿 (+) のもの、血糖値 120mg/dl 以上、妊娠歴で死産または先天性奇形の既往、羊水過多の既往、巨大児の既往があるものを指す。

2. 妊娠各期の 75g O-GTT の比較

1980年に WHO, 次いで1982年に日本糖尿病学会は 75gO-GTT の判定基準をそれぞれ発表した。しかし、いずれの判定基準も妊娠時にはそのまま適用するには問題がある。何故ならば、耐糖能は妊娠各期で、それぞれ変化するからである。

図-1は妊娠初期・中期・後期における 75g O-GTT の成績を示したものである。

すなわち、糖尿病素因 (-) 群と (+) 群では妊娠時における耐糖能の変動 pattern に相違がみられ、糖尿病素因 (-) 群は妊娠の stage が進むにつれて耐糖能がより低下するのに対し、糖尿病素因 (+) 群では妊娠初期に耐糖能の低下が著明となり、妊娠中期にやや改善し、妊娠末期に

図-2 妊娠各期の 75g O-GTT 時の血糖域(ΣIRI)の比較

再び著明に低下する pattern を示す。

妊娠後期の耐糖能の低下は insulin 拮抗物質である cortisol・glucagon・progesterone・human placental lactogen などの産生亢進²⁾や、胎盤・肝臓由来の insulin 破壊酵素の増加³⁾によるとされている。

一方、糖尿病素因 (+) 群の妊娠初期の耐糖能の低下は図-2に示すごとく、糖尿病素因 (-) 群に比べ insulin 分泌反応が亢進している例が多く、妊娠に伴う insulin 需要量の増加、すなわち insulin 抵抗性の増大が糖尿病素因 (-) 群に比べ、より著明であるためと推定される。しかし、その原因については妊娠糖尿病において insulin receptor の異常の存在が報告⁴⁾されているが、詳細はまだ不明である。

一方、妊娠中期に耐糖能が改善する原因については、福島⁵⁾は肥満妊婦に対する食事療法・運動療法によると推定している。

3. 妊娠糖尿病とは

糖尿病妊婦には、妊娠前から糖尿病が発症していたものと妊娠中に糖尿病が発症したものとがある。その中、妊娠中に糖尿病が発症したものを妊娠糖尿病 (Gestational Diabetes) と呼んでいる。しかしながら高血糖状態は、たとえ軽度であっても後に述べる如く、妊娠合併症が出現するために、妊娠糖尿病の判定基準に関しては異論があるところである。

1979年の NIH の診断基準によれば「妊娠中に発症または発見された糖耐能力(耐糖能)低下」と定義しており、Diabetes Mellitus (糖尿病)・

表-2 75g O-GTT による妊娠糖尿病の判定基準

	グルコース濃度		
	静脈血漿	毛細血管全血	静脈全血
空腹時値	$\geq 100\text{mg/dl}$	$\geq 80\text{mg/dl}$	$\geq 80\text{mg/dl}$
負荷後1時間	$\geq 180\text{mg/dl}$	$\geq 180\text{mg/dl}$	$\geq 160\text{mg/dl}$
2時間	$\geq 150\text{mg/dl}$	$\geq 150\text{mg/dl}$	$\geq 140\text{mg/dl}$

以上のうち2つ以上をみたすもの（日産婦栄養代謝問題委員会）

Impaired Glucose Tolerance (IGT) と同様に Gestational Diabetes として独立した Clinical Class に区分している。

一方、1982年の日本糖尿病学会糖尿病の診断に関する委員会報告によると「妊娠中におこる糖忍耐力（耐糖能）低下のうち、分娩後正常化するもの」と規定しており、両者の間に若干の相違がある。また耐糖能低下の基準に関しても、同一ではなく1980年の WHO 勧告によると「妊娠中は75g 経口の糖負荷試験（Oral Glucose Tolerance Test : O-GTT）による IGT も糖尿病とみなす」としているが、日本糖尿病学会糖尿病の診断に関する委員会報告では「妊娠中は糖尿病型のみならず境界型のものも糖尿病として対処する」としている。

しかし、日本における 75g O-GTT の境界型と WHO の IGT とは同一ではないため、妊娠糖尿病の診断基準もそれに伴って相違がみられる。1984年日本産婦人科学会では 75g O-GTT による妊娠糖尿病の診断基準を独自に提案している⁶⁾。すなわち、表-2に示す基準のうち2つ以上みたすものを妊娠糖尿病とし、このうち日本糖尿病学会の診断基準で糖尿病型を示すものは糖尿病として取り扱うとしている。

以上のごとく妊娠糖尿病の判定基準は、まだ確立されていないが、一般的な妊娠糖尿病の概念は「妊娠中に耐糖能異常が出現し分娩後正常化するもの」である。このような妊娠糖尿病は全妊婦の1～6%に発症し⁷⁾、通常無症状である。

4. 妊娠中の耐糖能異常の診断

妊娠前に糖尿病と診断されていない妊婦であっても、糖尿病に伴う妊娠中の母体と胎児に対する risk を防止するために、1987年 ADA (Ameri-

表-3 妊娠中の耐糖能異常の診断

A. Indications for screening :

1. 全妊婦
2. 糖尿病の risk のある婦人

B. Screen with Glucose Loading Test :

1. 妊娠20～28週
2. 50g-glucose by mouth
3. 異常判定 : 120mg/dl 以上

C. 異常者は 75g O-GTT を施行する

can Diabetes Association) では、次のように勧告している。

- ①妊婦は全員 50g O-GTT を施行すること、とくに糖尿病素因のある婦人は必ず行うこと。
- ②GTT の施行時期は妊娠27～30週が最も適当とされている。何故ならば、この時期の早朝空腹時血糖 (FBS) は、胎児への glucose の供給の増加や肝臓における glucose output の減少などにより低値を示すが、糖負荷後の血糖値は最も高値を示すからである。
- ③耐糖能異常の判定は血糖値 120mg/dl 以上を異常者とし、3時間の 100g O-GTT を行うこと。
- ④妊娠糖尿病患者はすみやかに治療を行うこと。
- ⑤妊娠糖尿病患者は出産後 75gGTT を施行し耐糖能異常の有無をチェックすること。

しかしながら、日本人妊婦にとって 100g O-GTT は、体格的に負担が掛かり過ぎるために、表-3に示すごとく 75gGTT が日本では行われている。

糖尿病が母体と胎児に及ぼす影響

1. 妊娠前からの糖尿病妊婦

米国における出産時の先天性奇形胎児発生率は3%と報告されている⁸⁾が、糖尿病妊婦の先天性奇形児発生率は6～10%であり、総妊婦の発生率に比べ2～5倍高率である⁹⁾。

糖尿病妊婦から発生し易い先天性奇形は表-4に示すごとく、骨格や中枢神経、心臓・腎臓・消化管・脈管など多岐にわたっている。さらに、糖尿病に伴う胎児側の risk は、先天性奇形の他にも表-5に示す如く、巨大児・出産後の低血糖発作・

表-4 糖尿病妊婦から発症し易い先天性奇形

1. Skeltal and CNS
 - Caudal regression syndrome
 - Neural tube defects excluding anencephaly
 - Anencephaly with or without herniation of neural elements
 - Microcephaly
2. Cardiac
 - Transposition of the great vessels with or without ventricular septal
 - Venticular septal defects
 - coarctation of the aorta with or without
 - ventricul septal defect or patent ductus arteriosus
 - Atrial septal defects
 - Cardiomegaly
3. Renal Anomalies
 - Hydronephrosis
 - Renal agenesis
 - Ureteral duplication
4. Gastrointestinal
 - Duodenal atresia
 - Anorectal atresia
 - Small left colon syndrome
5. Other
 - Single umbilical artery

(Reece, A., 1988)

表-5 Risks Associated with Diabetes Mellitus

Risks to infant	Risks to mother
1. Macrosomia	1. Maternal hypoglycemia
2. Hypoglycemia	2. Ketoacidosis
3. Respiratory distress	3. Hydramnion
4. Polycythaemia	4. Pyelonephritis
5. Hyperbilirubinaemia	5. Preeclampsia
6. Hypocalcemia	6. Intrauterine growth retardation
7. Cardiomyopathy	7. Stillbirth
8. Hepatosplenomegaly	8. Hypocalcemia
9. Premature birth	9. Renal disease
10. Neonatal mortality	

Respiratory distress・多血症・高ビリルビン血症、低Ca血症に伴う痙攣・心筋症・肝脾腫など種々の疾患が発症し易く、先天性奇形も含め新生児の有病率は50%であるとされており、妊娠中のみならず出産後も、常に生命の危機にさらされているといっても過言ではない。

一方、糖尿病の存在は母体にとっても妊娠中は、低血糖発作・ケトアシドーシス性糖尿病性昏睡・子癇・高血圧・腎障害・腎盂炎・羊水過多症・胎

児の発育不全・死産・糖尿病性網膜症の増悪など、出産後も低カルシウム血症に伴う骨粗鬆症などが発症し易く、risk は高い。しかし、糖尿病患者であっても血糖のコントロールにより、先天性奇形を含め妊娠に伴う母体と胎児の risk が減少する⁹⁾ことから、厳格に血糖コントロールを行うことにより出産は可能である。

2. 妊娠糖尿病

先天性奇形や妊娠時の母体と胎児に対する種々の合併症の発生に関しては、妊娠糖尿病も妊娠前発症の糖尿病と同様に risk が高い。すなわち、妊娠糖尿病の胎児死亡率は5%¹⁰⁾、先天性奇形児発生率は3.9~15%¹¹⁾、罹病率は25%¹²⁾とされており、妊娠前から糖尿病と診断されていた妊婦に比べやや少ない程度で、risk の種類を含めほぼ同じである。

しかしながら、妊娠中の血糖コントロールが良好であった妊娠糖尿病の先天性奇形児発生率はいちじるしく減少することが知られており⁷⁾、高血糖状態それ自体が母体と胎児にとって大きな risk となっていると推定される。このように「糖尿病状態」の存在は母体にとっても、胎児にとっても大きな risk となる。

妊娠中の糖尿病患者の区分

糖尿病妊婦は、その病態によって管理方法や治療方法が異なってくるため、妊娠に際し患者を区別し、それぞれ適正な指導をする必要がある。

一般には Priscilla White が50年以上前に、糖尿病妊婦を糖尿病の罹病期間・重症度によって区分したものが用いられていたが、1980年に一部改定され¹²⁾、現在は表-6のような区分が用いられている。

1. 妊娠糖尿病

1) 発見次第、食事療法を開始する。

2) それでも血糖が正常域に維持不能な場合はインスリン療法を行う。

2. Class A

食事療法のみ。

表-6 Classification of Priscilla White (revised, 1980)

Gestat- ional Diabetes	1. Abnormal GTT, euglycemia maintained by diet alone. 2. Diet alone insufficient, insulin required	Class D	1. Onset age under 10 2. Duration over 20 Y 3. Background retinopathy 4. Hypertension
		Class R	1. Proliferative retinopathy 2. vitreous hemorrhage
Class A	Diet alone	Class F	Nephropathy (over 500mg/D protein uria)
Class B	(any duration or onset age) 1. Onset age 20 or older	Class RF	Criteria for both Class R and F coexist
Class C	2. Duration less than 10 Y 1. Onset age 10-19 2. Duration 10-19Y	Class H	Atherosclerotic heart D. clinically evident
		Class T	Prior renal trasplantation

3. Class B

1) 発症年齢20歳以上. 2) 罹病期間10年以下.

4. Class C

1) 発症年齢10~19歳. 2) 罹病期間10~19年.

5. Class D

1) 発症年齢10歳以下. 2) 罹病期間20年以上.

3) 非増殖性網膜症. 4) 高血圧症.

6. Class R

1) 増殖性網膜症. 2) 硝子体土出血.

7. Class F

1日500mg以上の蛋白尿を伴う腎症.

8. Class RF

RとFの共存.

9. Class H

臨床症状を伴った動脈硬化性心疾患.

10. Class T

腎臓移植の既往.

Class A の患者は、食事療法のみで血糖が良好にコントロールされれば、正常妊婦として取り扱って良い。しかし FBS 105mg/dl以上、食後血糖 120mg/dl以上になった場合、Class B として扱い insulin 治療を行う。

一方、Class B の患者は最近発症した IDDM であり、恐らく膵ラ氏島β細胞機能の残存があり、高血糖の是正は Class C や Class D に比べ容易であるが、胎児や新生児に対する risk は一般に変わらないとされている。

なお、最も合併症が生じ易く困難な妊娠は網膜

症・腎症・心血管障害を有する婦人である。

糖尿病妊婦の治療

1. 妊娠前の管理

すでに述べたごとく、胎児奇形には妊娠早期(第6~8週)に発生するとされており、糖尿病を有する婦人は、後に述べるように嚴重な血糖コントロール下での計画妊娠が必要である。その段階で、後に述べるごとく増殖性網膜症、特に血管新生が認められる患者や血中 Cre 値3.0以上の腎症患者の妊娠は禁忌となる。

2. 糖尿病妊婦の管理指標(表-7)

まず、次の食事制限下で血糖のコントロールを行い、下記の管理指標に示す血糖コントロールが得られないときは insulin 療法を行う。なお、経口糖尿病剤は臍帯を通過するため禁忌である。また、体重が管理指標を逸脱した場合は、管理指標内に維持できるように摂取カロリーを調節する。

表-7 糖尿病妊婦管理指標

a. 血糖コントロール

1. FBS : 100mg/dl以下
2. 食後 : 140mg/dl以下
3. HbA_{1c} : 7%以下

b. 体重

1. 妊娠前期 : 2~3kgの増加に抑える
2. 妊娠前期~末期まで10~15kg
3. 妊娠中減量は行わない

1) 食事制限

摂取カロリー：標準体重あたり30~35kcal/kg
糖質：45~50% 蛋白質：1.5g/kg BW, さらにカルシウム：1g/日を加えたもの。なお摂取カロリーは標準体重あたり30kcal/kgとし妊娠の前半150kcal, 妊娠の後半350kcal追加する方法や, 妊娠初期15%・中期30%・後期40%をそれぞれ加える方法もある。

2) 血糖コントロール

FBS 100mg/dl以下 食後血糖140mg/dl以下
HbA_{1c} 7%以下にコントロールする。

3) 体重制限

妊娠前期2~3kgの増加に抑える。妊娠全期を通じて10~15kgに抑える。妊娠中減量は行わない。

3. Insulin 療法

現在行われている insulin 注射方法は次の通りである。

1) Bolus insulin therapy

A. 皮下注射

(a) 中間型 insulin の単独注射 (朝食前). (b) 中間型と速効型 insulin の混合注射 (朝食前). (c) 中間型単独注射 (朝食前) + 中間型単独注射 (夕食前). (d) 混合注射 (朝食前) + 中間型単独注射 (夕食前). (e) 混合注射 (朝食前) + 混合注射 (夕食前). (f) 中間型単独注射 (朝食前, 夕食前) + 速効型単独注射 (毎食時). (g) 持続型単独注射 (朝食前) + 速効型単独注射 (毎食時).

B. 静脈注射

2) Continuous insulin therapy (人工膵臓)

A. Open loop insulin infusion system (CSII).

B. Closed loop insulin infusion system (Biostator).

妊娠中の insulin 療法の基本は <insulin 強化療法> (intensified conventional insulin treatment) である。insulin 強化療法は Rizza¹³⁾により提唱された言葉であり、頻回にわたる自己血糖測定を行い、それに応じて insulin 量を増減して血糖を厳格にコントロールする方法である。

人工膵臓 (closed loop system) を用いた糖尿

病患者の治療経験から、厳格な血糖コントロールには insulin 基礎量 (basal insulin level) と追加量の補充 (bolus insulin) が重要であることが認識されている。従って、insulin 強化療法には、中間型あるいは持続型 insulin による insulin 基礎量と、速効型 insulin による追加量の補充との組み合わせ、または携帯型 insulin 持続注入器の使用が一般的である。そして長期間、厳格な血糖コントロールを行うためには、sliding scale 法¹⁴⁾などにより、病態に応じて insulin 投与量を調節する必要がある。

しかし、耐糖能異常が軽度の場合には、下記に示す(a)~(c)の insulin 注射で十分、良好な血糖コントロールが可能な場合もあるが、基本的には(g) (h)の方法で行い、コントロールが不良な場合には速やかに人工膵臓を用いた治療法を行う。

4. 妊娠各期における insulin 治療時の注意

1) 妊娠前期

糖尿病状態はしばしば不安定になり易いが、妊娠前に比べて insulin 需要量は10%程度減少する傾向がある¹⁵⁾。また、<conventional insulin therapy> の場合 insulin の使用 pattern が変わる例も多く、胎児奇形が発生し易い時期でもあり、少しでも血糖コントロールが不安定な場合は、人工膵臓を用いた治療に切り替えるべきである。

2) 妊娠中期

糖尿病状態の不安定さは改善し比較的安定した時期である。しかし、急激な insulin 需要量が増大することがある。その原因として胎盤由来の insulin 拮抗物質の存在が報告されている¹⁷⁾。このような急激な代謝変動のために、ケトosisの risk が増大するので注意が必要である。

3) 妊娠後期

妊娠高血圧や著明な浮腫、蛋白尿の急激な増加が出現し易く、すでに述べた insulin 拮抗物質などの増大により急激な insulin 需要量の増大が第34週~36週までみられる。また、50%以上の急激な insulin 需要量減少がみられた場合は fetal distress であり注意が必要である。

4) 出産時

A. 自然分娩：出産後 insulin 感受性が鋭敏になるため低血糖を起こし易く、出産日の insulin 量は妊娠前の $1/2$ に減量する。

B. 帝王切開：(a) 早朝に施行する場合は insulin 注射を行わず生理食塩液のみの補液を行う。(b) 午後に施行する場合は低血糖を防止するために dextrose infusion (at least 5g/hi. v.) を行う。

(c) 術後は血糖値に応じてコントロールする。

5) 出産後

A. Insulin 需要量の低下は2～3日で回復する。

B. 妊娠前の insulin 量には1週間後に回復する。

C. 産褥期までGH分泌反応は低下する。

糖尿病合併症を有する妊婦の管理

若い糖尿病婦人は妊娠に際し、次の点に留意する必要がある。

1. 糖尿病性網膜症 (表-8)

1) 臨床的特長

妊娠時の糖尿病性網膜症の臨床的特長は、増殖性網膜症の特長の一つである新生血管の形成が進展し易いことである。新生血管は脆弱なため出血し易く放置すれば失明の risk が高く適正な処置が必要である。

2) 処置

①妊娠前に発見された場合は受胎を延期する。
②妊娠後に発見された場合は中絶する。③過去に増殖性網膜症があっても、photo-coagulation の治療により静止していれば妊娠可能である。

一方、非増殖性網膜症が増殖性網膜症に進展する可能性は少なく、それだけで危険信号とはいえない、しかし、妊娠中に進展することもあり、少なくとも妊娠中に2回以上のチェックが必要である。

2. 糖尿病性腎症 (表-9)

妊娠それ自体は腎障害を惹起しないが、腎障害が存在すると著明に悪化させる点に留意する必要がある。

(臨床的特長と処理)

1) 妊娠前、妊娠早期に蛋白尿が検出された場合

表-8 糖尿病性網膜症

臨床的特長	処 置
Neovascularization が進展し易い	1. 受胎を延期する 2. 中絶する 3. 過去に増殖性網膜症があっても photocoagulation の治療により静止していれば妊娠可能

表-9 糖尿病性腎症

臨床的特長	処 置
a. 妊娠前、妊娠早期に蛋白尿検出	1. 24時間尿蛋白定量, Ccr 測定 2. それ以後月一回 follow up
b. 蛋白尿の増加, Ccr の低下があるとき	1. 自宅での bed rest が必要 (午前, 午後各2時間)
c. 高血圧の合併	1. 自宅での bed rest が必要 利尿剤には禁忌 (volume constricting effect により preeclampsia を増悪させる)
d. 腎機能, 高血圧症が安定しないとき	1. 入院の必要あり
e. 血清 CRE 値 3.0mg/dl 以上→胎児の生存不可	1. 透析, 腎臓移植が必要
f. $5\sim 10\text{g/D}$ 以上の蛋白尿→高血圧, 著明な浮腫が出現し易い	1. 数週間の自宅での bed rest が必要 2. 妊娠中期には, 入院する必要がある

24時間尿蛋白定量を行うと共に、Ccr の測定を行い、以後月1回同様なチェックを行う。

2) 蛋白尿の増加, Ccr の低下があるとき

自宅での午前・午後、各2時間の bed rest が必要である。

3) 高血圧が合併した場合

自宅での午前・午後、各2時間の bed rest が必要である。なお、利尿剤は volume constricting effect により子癇を増悪させるので禁忌である。

4) 腎機能, 高血圧症が安定しない場合

入院し厳重な管理が必要である。

5) 血清 CRE 値 3.0mg/dl 以上の場合

胎児の生存は不可能であり、中絶手術を行うとともに、直ちに透析・腎臓移植を行う必要がある。

6) 一日 $5\sim 10\text{g}$ 以上の蛋白尿がある場合

高血圧・著明な浮腫が出現し易く、数週間の

表-10 糖尿病性ケトアシドーシス

臨床的特長	処 置
a. nausea, polydipsia, polyuria を伴う持続性糖尿, ケトン尿	1. ケトアシドーシスは, 24時間以内に進展するので注意が必要である

自宅での bed rest が必要である。また, 妊娠中期には入院し厳重な管理が必要である。

3. 糖尿病性神経障害

一般的に神経障害は妊娠により悪化し易いが, 特に自律神経障害に伴う胃腸障害が著明である。しかし下腿潰瘍は稀であり, 通常, 糖尿病性神経障害は妊婦にとって深刻な問題とはならない。

4. 糖尿病性ケトアシドーシス (表-10)

糖尿病性ケトアシドーシスは胎児死亡の risk を増大させるので注意が肝要である。

1) 臨床的特長

吐気・腹痛などの胃腸症状。多飲・多尿を伴う持続性糖尿・ケトン尿。

2) 処置

ケトアシドーシスは24時間以内に進展するので, 直ちに入院加療が必要である。

insulin 療法の相違 (CT, ICT, CSII) に もとづく妊娠合併症発現頻度の変化

糖尿病婦人であっても, 血糖を厳格にコントロールすることにより, 出産が可能なことはすでに述べた通りである。

また, 糖尿病妊娠における妊娠合併症の発現頻度が insulin 療法の種類によって相違することが知られている。Burkart ら¹⁸⁾は, 189例の糖尿病妊婦を対象として, 1979年～1986年間における

表-11 Fetal Outcome

	CSII	ICT	CT
Healthy Newborns	40	34	5
Minor Symptoms	8	5	5
Major Symptoms	-	2	18
i. v. Glucose	14	9	22

妊娠合併症の発現頻度が, 従来の insulin 療法 (Conventional treatment : CT) ・ insulin 強化療法 (ICT) ・ 人工膵臓の Open loop system である Continuous Subcutaneous Insulin Infu-

表-12 Complications in pregnancy versus diabetes treatment and severity of maternal diabetes

		CSII	ICT	CT
B	pyelonephritis	2/15	3/26	2/13
	premature labor	1/15	1/26	1/13
	premature rupture			2/13
	premature delivery			5/13 ^{a, c}
	preeclampsia			1/13
	growth retardation			3/13 ^{a, b}
	hypoglycemia	1/15	2/26	
C	pyelonephritis			1/5
	premature labor	1/10		1/5
	premature rupture		1/4	
	premature delivery	1/10	2/4	2/5
	preeclampsia			2/5 ^a
	growth retardation	1/10		1/5
	stillbirth			1/5
D	hypoglycemia	1/10		
	pyelonephritis	3/15	1/6	2/8
	premature labor	1/15	1/6	3/8
	premature rupture	1/15		
	premature delivery	3/15	2/6 ^d	3/8
	preeclampsia	1/15	1/6 ^d	3/8 ^a
	growth retardation			1/8
> D	stillbirth	1/15		1/8
	hypoglycemia	2/15	1/6	
	ketoacidosis	1/15		
	pyelonephritis		2/5	1/2
	premature labor	1/8	1/5	1/2
	premature rupture	1/8		
	premature delivery	3/8 ^d		1/2
Total	preeclampsia	2/8 ^d	2/5 ^c	1/2 ^d
	growth retardation	2/8 ^d	1/5 ^d	
	hypoglycemia	1/8		

^a p < 0.05 vs. CSII;

^b p < 0.05 vs. ICT;

^c p < 0.01 vs. ICT;

^d p < 0.05 vs. class B;

^e p < 0.01 vs. class B.

表-13 Severity of Maternal Diabetes According to White's Classification

	CSII	ICT	CT	Total
B	15	26	13	58
C	10	4	5	19
D	15	6	8	29
>D	8	5	2	15
Total	48	41	28	117

sion (CSII) の間で異なるかどうかの検討を行っている。その結果、表-11に示すごとく健康児の出生をみると、CT群 (10%) は、ICT 群 (68%) ・ CSII 群 (65%) に比べて有意に少ない。

異常児の重症度についても、Major symptom〔心筋症・肝脾腫・重症の RDS (Ⅲ～Ⅳ)・重症な低血糖発作 (5 日間以上の glucose 注入が必要)、高度の巨大児の中 2 つ以上〕の発症頻度をみると、CT群 (36%) は ICT 群 (4%) ・ CSII 群 (0%) に比べ有意に高値を示した。

さらに、低血糖発作の発症頻度についても、CT 群 (44%) は ICT 群 (18%) ・ CSII 群 (22%) に比べ有意に高値を示した。しかしながら、Minor Symptom〔多血症・高ビリルビン血症・低カルシウム血症・軽症の RDS (Ⅰ～Ⅱ)・軽度の巨大児の中 1～2 症状〕は 3 群の間に有意差を認めていない。

一方、表-12に示すごとく、妊娠合併症の発生頻度をみると、CT群 (22/28 : 71%) は ICT 群 (13/41 : 32%) ・ CSII 群 (12/48 : 26%) に比べ有意に高値を示した。対象とした糖尿病妊婦群の病態を比較すると、ICT 群は表-13に示すごとく、White の分類で Class B, すなわち発症年齢 20 歳以上、罹病期間 10 年以下の〈耐糖能の軽症例〉と Class D, すなわち発症年齢 10 歳以下、罹病期間 20 年以上、非増殖性網膜症の〈耐糖能の比較的重症例〉が、いずれも CSII 群・CT 群に比べ多い。しかし糖尿病合併症は、3 群の間に有意差を認めていない。

従って、ICT 群において異常児ならびに妊娠合併症が高頻度に発生した原因は、耐糖能や糖尿病

合併症に関しては、いずれも CT 群と CSII 群との間に相違がみられないところから、insulin 療法の不適性に基づくものと推定され、糖尿病妊婦に対しては insulin 強化療法や人工膵臓による厳格な血糖コントロールが必要であることを示している。

おわりに

若い糖尿病婦人の出産も可能となってきたが、それには本人の強い自覚と、内科・婦人科・眼科の各スタッフの助言、ならびに協力が必要であり、かつ厳格な血糖コントロールが必須条件である。しかし insulin 強化療法や open loop system の人工膵臓である CSII を行っても、妊娠合併症や胎児の異常を完全には阻止することはできない。従って、closed loop system の人工膵臓 (Biostator) の使用が望ましいが、現在臨床に用いられている Biostator は携帯不可能であり、簡単に使用できる携帯用の人工膵臓の開発が待たれる。

なお、人工膵臓に関しては、本誌 363 ページの小著総説『人工膵臓による糖尿病の治療計画：順天堂医院における現状』を参照いただきたい。

文 献

- 1) Mestman, J. H.: Outcome of diabetes screening in pregnancy and perinatal morbidity in infants of mothers with mild impairment in glucose tolerance Diabetes Care, **3** : 447~452, 1980
- 2) Ursell, W., Brudenell, M., Chard, T.: Placental lactogen levels in diabetic pregnancy. Br. Med. J., **14** : 80~82, 1973
- 3) 大森安恵：ヒト胎盤膜成分によるインスリンの分解。糖尿病, **19** : 360~368, 1982
- 4) 豊田長康：正常および糖代謝異常妊婦における赤血球インスリン受容体の解析。日内分泌会誌, **59** : 182~195, 1983
- 5) 福島春海：糖尿病合併症妊婦および妊娠糖尿病妊婦における耐糖能と血清過酸化脂質ならびに血清

- glutathione peroxidase の動態について. 聖マリ
アンナ医大雑誌, **14** : 491~504, 1986
- 6) 須川 佶, 高木繁夫, 杉山陽一, 他 : 栄養代謝問題
委員会報告—糖代謝異常妊婦特に妊娠糖尿病の診断に
関する指針 (案). 日産婦誌, **36** : 2055~2058, 1984
- 7) Barbara, D., Reed, M. D.: Gestational dia-
betes mellitus. Primary Care, **15** : 371~387,
1988
- 8) Kalter, H., Warkany, J.: Congenital mal-
formations. N. Engl. J. Med. **308** : 491~497,
1983
- 9) Reece, E. A., Gabrielli, S., Abdalla, M.:
The prevention of diabetes-associated birth
defect. Seminars in Perinatology, **12** : 292~
301, 1988
- 10) Molsted-Pedersen, L.: Pregnancy and dia-
betes-A survey. Acta Endocrinol, **94** (Suppl.
238) : 13~19, 1980
- 11) Widness, J. A., Cowett, R. M., Coustan, D.
R., *et al.*: Neonatal morbidities in infants of
mothers with glucose intolerance in pregnancy.
Diabetes, **34** (Suppl. 2) : 61~65, 1985
- 12) Hare, J., White, P.: "Gestational diabetes
and the White" classification. Diabetes Care,
3 : 394, 1980, mild impairment in glucose tol-
erance Diabetes Care, **3** : 447~452, 1980
- 13) Rizza, R. A., Gerich, J. E., Haymond, M.
W., *et al.*: Control of blood sugar in insulin-
dependent diabetes : Comparison of an artifi-
cial endocrine pancreas, continuous subcuta-
neous insulin infusion and intensified conven-
tional insulin therapy. New Eng. J. Med.,
303 : 1313~1318, 1980
- 14) Skyler, J. S., Skyler, D. C., Seigler, D. E.
et al.: Algorithm for adjustment on insulin do-
sage by patients who monitor blood glucose.
Diabetes Care, **4** : 311~318, 1981
- 15) Hare, J. W.: Diabetes mellitus in pregnancy.
Compr. Ther., **3** : 23~28, 1977
- 16) Felig, P.: Body fuel metabolism and in pre-
gnancy. Med. Clin. N. Am., **61** : 43~66, 1977
- 17) Burkart, W., Hanker, J. P., Schneider, H.
P. G.: Complications and fetal outcome in
diabetic pregnancy. Gynecol. obstet. Invest.
26 : 104~112, 1988

書 評

ようこそ赤ちゃん さよなら不妊症

田 中 温

主婦と生活社 (平成元年7月10日発刊)

順天堂大学産婦人科で大学院を卒業後、越谷市立病院産婦人科にて昭和60年10月に日本で初めて不妊症診療にギフト法を用いて男子を生誕させることに成功した著者の体験記であり、解説書でもあり、不妊症の原因と治療法・不妊治療の心得十五か条をあげて結んだ著書である。4年余りの間に献身的な協力者を得て、大変な苦労の末、ギフト法により103例、体外受精で16例の妊娠に成功した。ギフト法では36~40%の成功率をおさめているというからすばらしい。『マウスの凍結受精卵を用いた体外受精』をテーマに修士課程を卒業した中潟直己君 (共同病理研究室) の協力を得て基礎的研究より始め、不妊夫婦に応用しての成功

で、深夜の排卵時間にあわせての卵胞よりの成熟卵の採取、5時間培養しておいた精子と媒精、腹腔鏡を使いながら精子浮遊液とともに卵管へ移植、移植後17日目に妊娠の確認、妊娠41週1日目に3,255グラムの男子出産と生々しい初めての成功例が述べられている。その他、いろいろな理由で不妊夫妻に対するギフト成功例が体験的・解説的に述べられている。著者は現在、北九州市の田中産婦人科医院にて不妊症治療専門部門を開設している。なおギフトとは配偶子卵管内移植 (Gamete Intra Fallopian Transfer) の頭文字をとったものである。(病理学第一講座 福田 芳郎)