

診 療

糖尿病合併妊婦の低血糖発作に伴って胎児徐脈を 呈したと考えられる 2 症例

富山市民病院産婦人科

*金沢大学産科婦人科学教室

野崎 紀子 吉本 裕子 生水真紀夫* 村上 弘一*
三輪 正彦 千鳥 哲也 井上 正樹*

Two Cases of Prolonged Retal Bradycardia Associated with the Maternal Hypoglycemia in Diabetic Mothers

Noriko NOZAKI, Yuko YOSHIMOTO, Makio SHOZU*, Koichi MURAKAMI*,
Masahiko MIWA, Tetsuya CHIDORI and Masaki INOUE*

Department of Obstetrics and Gynecology, Toyama Municipal Hospital, Toyama

**Department of Obstetrics and Gynecology, Kanazawa University, School of Medicine, Kanazawa*

Abstract We reported two cases of prolonged fetal bradycardia associated with maternal hypoglycemia. Both pregnancies were complicated with diabetes mellitus type 1 and controlled by increasing doses of insulin. The pregnant courses were uneventful until the 37th week of pregnancy. Prolonged fetal bradycardia (100—110 bpm) associated with decreased variability and maternal hypoglycemia were noticed in the early morning at 37 weeks and 4 days and 37 weeks and 1 day of pregnancy, in cases 1 and 2, respectively. Baseline fetal heart rate as well as variability returned to normal immediately after the correction of maternal hypoglycemia. In view of impending macrosomia and fetal distress, the patients underwent cesarean section and well-nourished infants were delivered with Apgar scores of 8 and 9 (1min), in cases 1 and 2, respectively. The children are now doing well without any sequelae of fetal bradycardia. A possible contribution of maternal hypothermia during hypoglycemia on the development of fetal bradycardia was discussed.

Key words : Bradycardia · Hypoglycemia · Hypothermia · Diabetes mellitus

はじめに

基準胎児心拍数が 100bpm 以下となる胎児持続性徐脈は、重症胎児仮死に認められるとされている。最近われわれは、母体の低血糖が原因で持続性胎児徐脈を来したと考えられた I 型糖尿病合併妊娠症例を 2 例経験した。いずれの症例も、ブドウ糖投与後に速やかに胎児心拍数が正常範囲内に回復しており、出生児には仮死や重大な合併症を認めなかった。われわれが本邦文献を渉猟した限りでは、今回の症例のように低血糖発作に伴い胎児徐脈を来した症例の報告はみられない。母体の低血糖が胎児心拍数の低下を招く機序・児の予

後・母体低血糖の誘因等について若干の文献的考察を加えたので報告する。

症 例

症例 1 : 26 歳, 0 経妊 0 経産婦。身長 150cm, 非妊時体重 47kg (BMI 21)。

既往歴 : 20 歳時に I 型糖尿病 (抗 glutamic acid decarboxylase 抗体は 19.2u/ml で陽性) を発症した。以後、インスリン自己注射により管理を受けていた。今回の妊娠前のインスリン投与量は、1 日あたり 56 単位であり、HbA1 は 6.8%, HbA1c は 5.9% 前後であった。

家族歴 : 特記すべきことなし。

現病歴：妊娠初期より、富山市民病院産婦人科（以下、当科）外来にて妊娠管理を行った。妊娠15週時のHbA1cは、5.8%であった。妊娠中は毎食前、眠前に血糖自己測定を行い、毎食前に速効型インスリン約14単位、眠前は中間型インスリンを使用し、1日あたり48～56単位投与した。妊娠27週より痛みを伴う頻回の子宮収縮がみられたため、切迫早産と診断し、血糖に注意しながら塩酸リトドリンを処方して外来で管理した。血糖コントロールの影響から糖尿病患者の切迫早産治療には硫酸マグネシウムを推奨する報告もあるが、患者が外来管理を希望したこと、また硫酸マグネシウムは切迫早産に対する保険適応がないことから、本症例には塩酸リトドリンを処方した。結果的に処方開始後も血糖値は良好にコントロールされていた。妊娠31週3日の検診時、子宮収縮（2回/時間）・頸管の開大（頸管長29mm）を認めたため、血糖値のコントロールも兼ねて入院管理とした。入院後、子宮収縮抑制剤（塩酸リトドリン：50～70 μ g/min）の持続点滴を行い、食事は1,600kcalのDM食とし、インスリン投与量を1日あたり62単位とした。塩酸リトドリン点滴開始後、食前血糖値が200mg/dlを越えることが多くなったため、インスリンを1日あたり72単位に漸増させ、その結果、食前血糖値は90～150mg/dlとなり再び安定した。この時、実際の食事摂取量が1,440kcal/日相当であったため、摂取カロリーを一時的に1,440kcal/日に減量させ、全量摂取とした。妊娠36週頃より子宮収縮が軽減したため塩酸リトドリンを漸減させたところ、血糖値の低下傾向を認めるようになり、食欲も回復したため、摂取カロリーを1,600kcal/日に増量した。妊娠36週6日に塩酸リトドリンを中止したが、その後空腹時とときどき低血糖（血糖値40mg/dl）が出現するようになった。

妊娠37週4日の早朝に児心音を聴取したところ、胎児心拍数が110bpmに低下しており、胎児心拍数の持続モニタリングを開始した（図1B）。この時の母体血糖値は72mg/dl（2時間前：53mg/dl）で、インスリン注射後であったため、ミルクセーキを飲ませた（図2）。母体心拍数は70bpm（入院時85bpm）で、腋下温は35.8℃に低下しており、冷汗を自覚していた。1時間後に基準胎児心拍数はさらに低下して90～100bpmの徐脈となったため（図1C）、母体への酸素投与を行い、側臥位とした。

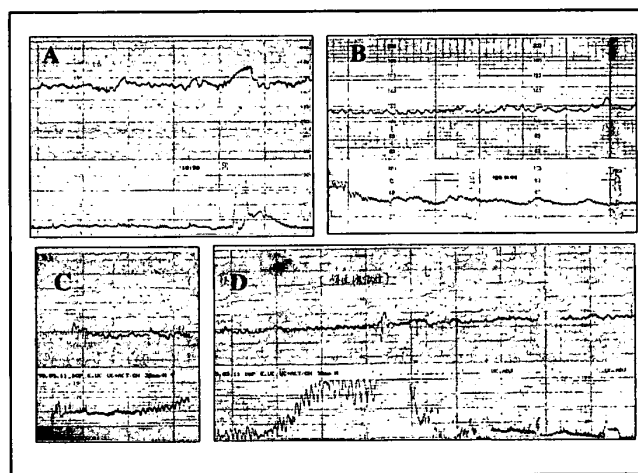


図1 症例1におけるNST所見の変化
A；36週4日，B；37週4日（午前7時20分），
C；37週4日（午前7時50分），D；37週4日（午前8時00分）

胎児仮死を疑い、緊急帝王切開術を行うこととした。手術開始前に5%ブドウ糖輸液を開始したところ、基準胎児心拍数は徐々に上昇し、10分後には110bpmにまで回復した（図1D）。

徐脈発見後2時間目に帝王切開術により3,438gの男児を娩出した。児に外表奇形はなく、Apgar scoreは、（1分）8点であった。羊水混濁はなかった。出生直後には、呼吸数がやや多く末梢チアノーゼを認めていたが、8時間ほどで軽快した。出生直後の児の血糖値は65mg/dlであった。新生児心エコー検査では異常所見を認めなかった。その後現在（生後2年）まで児の発育に異常を認めていない。

症例2：31歳，2経妊2経産婦。身長153cm，非妊時体重57.5kg（BMI 25）。

既往歴：19歳時にI型糖尿病を発症し、以後インスリン自己注射による管理を受けていた。今回の妊娠前のインスリン注射量は1日あたり52単位で、HbA1cは7.9%であった。

家族歴：特記すべきことなし。

分娩歴：他院にて分娩しており、詳細は不明であるが、第1子は妊娠36週（4,060g）で経膈分娩により出生したが、分娩時に鎖骨骨折を来した。第2子も、妊娠37週（4,980g）で経膈分娩により出生したが、分娩時に肩甲難産となり児は上腕神経麻痺となっている。

現病歴：妊娠初期より、当科外来で妊娠管理を行っていた。妊娠11週のHbA1cは6.6%であっ

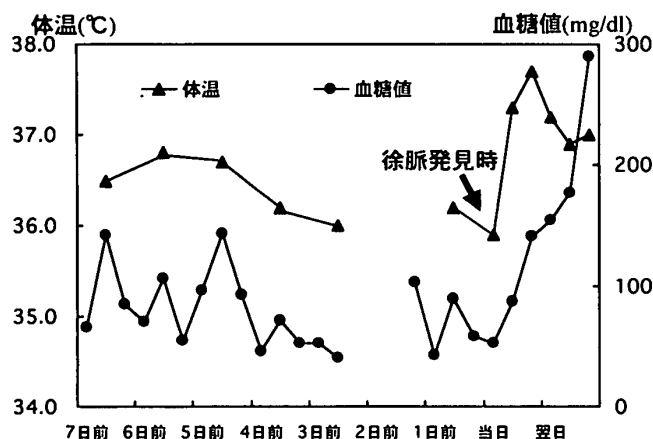


図2 症例1における母体血糖と体温の推移

た。妊娠経過はほぼ順調であった。妊娠36週3日の時に、血糖のコントロールおよび軽症妊娠中毒症の精査・管理を目的に入院管理とした。食事は1,600kcalのDM食とした。入院安静により浮腫は徐々に軽快した。入院後の血糖値は、60～120mg/dlであった。妊娠36週2日での推定児体重は3,500gであった。前2回の分娩外傷を伴う巨大児分娩の既往から、患者および家族は帝王切開術による分娩を強く希望した。

妊娠37週1日の早朝に児心音を聴取したところ、胎児心拍数が102bpmに低下していた。ただちに母体に酸素を投与し、持続胎児心拍数モニターを開始したところ、持続性胎児徐脈(100～110bpm)が認められた(図3B)。この時点での母体血糖値は48mg/dlであった(図4)。また、母体血圧は130/84mmHg(入院時98/60mmHg)で、心拍数は85bpm(入院時75bpm)であった。母体腋下温は35.9℃に低下していたが、冷汗などの自覚症状はなかった。ただちに5%ブドウ糖の点滴静脈注射を開始したところ、約10分後より一過性頻脈の出現も認めるようになり、その20分後より基準胎児心拍数が漸増した。その後、50%ブドウ糖60mlを静脈内投与したところ、基準胎児心拍数はさらに上昇して130～140bpmに回復した(図3C)。また基線変動も正常範囲となり、胎動に伴う一過性頻脈も明瞭に認められる状態に回復した(図3D)。

翌日、選択的帝王切開術を施行した。児は3,840gの男児で、Apgar scoreは9点/10点(1分/5分)であった。出生直後の児の血糖値は25mg/dlと低値であったため、ブドウ糖投与を行った。また、出生当日から翌日にかけて一過性多呼吸(72回/

分)がみられたため酸素投与を行った。また、出生直後の新生児心エコー検査で軽度の左室壁肥厚を認めたが、1カ月検診の時点では肥厚所見は認めなかった。その後、現在(生後2年)まで児の発育に異常を認めていない。

考 察

糖尿病はⅠ型糖尿病とⅡ型糖尿病とに分類される。Ⅰ型糖尿病の発症には、膵臓に対する自己免疫の関与が推定されており、インスリンの絶対的欠乏状態にある。一方、Ⅱ型糖尿病はインスリン抵抗性がおもな原因となって発症するものであるが、その一部に相対的なインスリン分泌不全を主体とするものも含まれる。近年、Ⅰ型糖尿病の管理や予後が改善してきており、これに伴ってⅠ型糖尿病を合併した女性の妊娠分娩症例が増加している¹⁾。

Ⅰ型糖尿病合併妊婦の多くは、妊娠前からインスリン投与による血糖管理を受けている。非妊時には血糖コントロールが良好な症例であっても、妊娠中にインスリン量を増減させて血糖値を調節する必要がある。特に妊娠後半期にはインスリン需要量が急激に増加するため、インスリン量の調節に注意が必要となる。妊娠中期から後期にかけて血糖のコントロールが不良であった症例では、妊娠中毒症・胎児胎盤機能不全などのほか、巨大児・児低血糖・RDSなどさまざまな児合併症が出現することが知られている。また、妊娠初期の血糖値のコントロールも胎児奇形の予防に重要であることが認識されるようになり、妊娠前から妊娠初期にかけての時期についても厳密な血糖コントロールが必要である。

当科においても、糖尿病合併妊婦に対して強化インスリン療法として頻回の皮下インスリン療法もしくは持続皮下インスリン注入療法による厳密な血糖コントロールを試みている。しかしながら、前述のように妊娠期間中のインスリン必要量は変動が大きく、Ⅰ型糖尿病患者に対して強化インスリン療法を行った場合には低血糖を来す可能性がある。とくに夕食後の高血糖を防ぐためにインスリン量を増量した場合には、夜間から早朝時にかけて低血糖を来しやすい。この時間帯は、通常血糖測定が行われていない時間帯であり、不安感や振戦、頻拍、発汗、頭痛、飢餓感などの低血糖(60mg/dl未満)による臨床症状の発生に注意して観察を行い低血糖の発生を推定することが必要であ

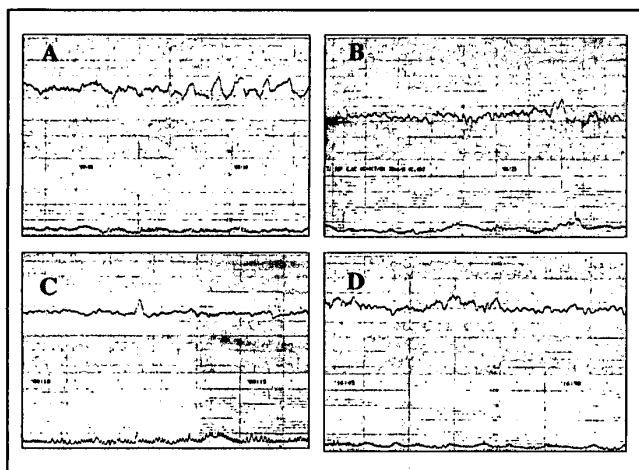


図3 症例2におけるNST所見の変化

A; 36週4日, B; 37週1日(午前6時20分)BS48,
C; 37週1日(午前8時20分), D; 37週1日(午後4時40分)

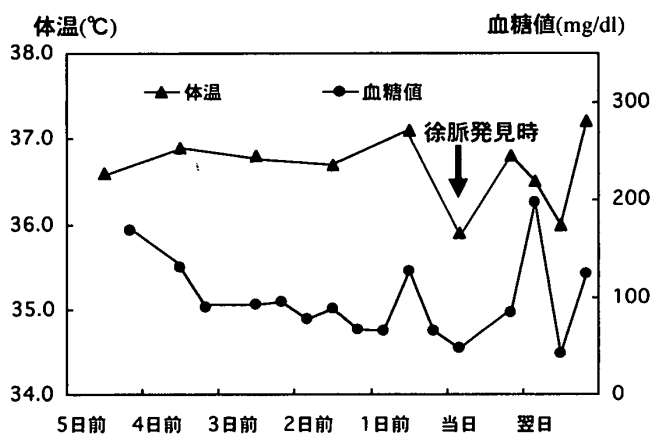


図4 症例2における母体血糖と体温の推移

る²⁾。一般に、胎児の血糖値は母体から供給されるブドウ糖により維持されており、通常でも母体血糖より20~30mg/dl低い。母体の血糖値が低下した場合には、母体を介するブドウ糖の移送効率がよりいっそう低下することが知られており、胎児側の血糖値の低下は母体での低下に比し著しいものとなると考えられている。胎児のエネルギー代謝は、成人より嫌気性解糖に依存する率が高く、血糖値の低下は胎児のエネルギー供給の低下を招いて胎児の状態を悪化させる可能性がある。したがって、母体に低血糖を来さないように配慮してインスリン療法を行う必要がある。

今回の症例では、2症例とも母体の低血糖発作に一致して胎児に持続性徐脈が出現した。持続性

徐脈は、高度の胎児仮死・徐脈性不整脈・プロプラノロール等の薬剤・臍帯圧迫・頸管ブロックによる反射によっても出現するため³⁾、これらとの鑑別が必要である。今回の2症例では、羊水混濁がなくApgar scoreも良好であったことから高度の胎児仮死に伴う徐脈の可能性は否定された。症例2においては、持続性徐脈からの回復後きわめて早期から一過性頻脈と考えられるパターンが出現したことも高度の胎児仮死の存在を否定する所見である。一方、胎児徐脈は母体の低血糖発作に一致して認められたこと、血糖の回復に伴い速やかに徐脈が消失したことなどから今回の症例で認められた徐脈は低血糖に関連したものと推定される。胎児徐脈に一致して母体の低体温の存在が確認された点も、後述するように低血糖に伴う胎児徐脈の症例として過去に報告された症例の所見と一致する点である。

母体低血糖に伴う胎児徐脈の症例は、これまでも数例報告されている²⁾³⁾¹⁰⁾。同様の胎児徐脈が出現することはヒッジを用いた実験でも確認されている⁶⁾。母体低血糖が胎児心拍数の低下をもたらす機序としては、いくつかの可能性が考えられている。第一の機序は、低血糖により母体の体温が低下して胎児心拍数の低下を招くとするものである。胎児体温と胎児心拍数には正の相関があり、胎児頭皮温が1度低下すると胎児心拍数は約20bpm遅くなる⁷⁾。母体の体温下降に伴い胎児体温(頭皮温)も下降して、母体低体温により胎児徐脈が生じるものと考えられている⁷⁾¹⁰⁾。第2の機序は、ノルエピネフリンの分泌に伴う血圧上昇に対する迷走神経反射により徐脈が生じるとするものである。成人では低血糖によりエピネフリンなどのカテコールアミンの分泌が亢進し、心拍数の増加や心悸亢進が起こる。これに対し、胎児では成人に比較し、エピネフリンよりノルエピネフリンがより早期に分泌されている⁹⁾。ノルエピネフリンは、血管を強く収縮させ($\alpha 1$ 作用)血圧の上昇をもたらす。この結果、圧受容器が興奮し、迷走神経を介して心拍数の減少が起こるとする説である。この機序についての直接的な証明はみあたらない⁸⁾。

前述のごとく、ブドウ糖は胎児に重要なエネルギー源であり、長時間の低血糖状態は胎児の状態を悪化させる可能性がある。文献的にも、低血糖に伴う胎児徐脈の際に胎動の減少が認められたと

の報告がある³⁾。低血糖により母体のエピネフリン分泌が亢進し、子宮動脈が収縮して胎盤血流が減少し、その結果胎児が低酸素状態に陥る可能性が指摘されている³⁾。しかし、われわれの文献調査によれば、母体低血糖時に胎児徐脈を来した症例(5症例)では、この胎動減少を来した報告例を含めていずれもブドウ糖投与後に胎児心拍数が速やかに正常化し、出生児に仮死や仮死に伴う後障害を認めていない²⁾³⁾¹⁰⁾。ヒツジを用いた実験でも、胎仔低血糖時に血中酸素分圧が低下するものの胎仔脳波などには変化を認めなかったことから、脳機能や代謝機能に重大な影響はなかったと報告されている⁶⁾。したがって、低血糖に伴って胎児持続性徐脈が出現した場合でも、ブドウ糖の投与により速やかに徐脈が回復すれば出生児の予後が良好であると判断してよさそうである。

糖尿病妊婦におけるインスリンの必要量は、胎盤由来の抗インスリンホルモンの産生が高まる妊娠中期以降漸増する。とくに、妊娠後期には著しく増加して、36週頃には妊娠前の1.5~2倍に達する。その後は、インスリンの需要量は逆に低下することが多い。このインスリン需要量の低下には、1) 妊娠36週以降インスリン拮抗ホルモンの分泌がほぼ定常状態になること、2) 胎児のエネルギー需要が36週以降も増大すること、3) 増大した子宮による圧迫などから食事摂取が低下しやすいことなどが関与している¹⁾。妊娠36週以降の管理にあたっては、このようなインスリン需要量の低下が起こることを念頭に置く必要がある。今回の症例1では、インスリン需要量の自然減に加えて、塩酸リトドリンの中止が大きく関わったものと推定される。すなわち、塩酸リトドリンには血糖上昇作用があり投与中にインスリン需要量が増加する。したがって、塩酸リトドリン投与を中止した場合にそれまでのインスリン投与量を継続するとインスリン投与量が過剰となる。したがって、塩酸リトドリン投与を中止した場合には、インスリン投与量の減量を考慮する必要があったと考えられた。また、血糖値への影響を少なくするために塩酸リトドリンの代わりに硫酸マグネシウムを使用することも考えられるが、この場合には児の低カルシウム血症の発生など新たな問題を惹起する可能性があるので慎重を期す必要がある。

結 語

インスリン投与中に低血糖発作から胎児徐脈を来した2症例を報告した。うち1例では塩酸リトドリン投与中止後に低血糖発作を来しており、塩酸リトドリン中止時にはインスリン投与量の減量を念頭に置く必要があることを再認識させられた。また、糖尿病の合併がない妊婦においても分娩時の絶食により低血糖になり胎児持続性徐脈を呈した症例も報告されている²⁾。したがって、胎児に持続性徐脈がみられた場合には、母体の低血糖も鑑別疾患の一つとして考慮する必要があると考えられた。

文 献

1. 松浦信夫. IDM (infants of diabetic mother). 産婦人科治療 1998; 76: 1101—1109
2. Kramer DC, Fleischer FS, Marx GF. Fetal bradycardia resulting from maternal hypoglycemia. J Reprod Med 1995; 40: 394—396
3. Langer O, Cohen WR. Persistent fetal bradycardia during maternal hypoglycemia. Am J Obstet Gynecol 1984; 149: 688—690
4. Clutter WE, Bier DM, Shah SD, Cryer PE. Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man. J Clin Invest 1980; 66: 94—101
5. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, Sherwin RS. Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of Insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1987; 316: 1376—1383
6. Mann LI, Duchin S, Halverstram J, Mastrantonio J, Weiss R, Schulman J. The effect of hypoglycemia on fetal brain function and metabolism. Am J Obstet Gynecol 1973; 117: 45—50
7. Walker DW, Wood C. Temperature relationship of the mother and fetus during labor. Am J Obstet Gynecol 1970; 107: 83—87
8. 田中千賀子. 第Ⅲ章 末梢神経薬理 1 アドレナリン作動薬. 田中千賀子, 加藤隆一編 new 薬理学 東京: 南江堂, 1993; 206—211
9. Phillippe M, Kitzmiller JL. The fetal and maternal catecholamine response to insulin-induced hypoglycemia in the rat. Am J Obstet Gynecol 1981; 139: 407—415
10. Cabaniss ML. Normalization of baseline rate—Correction of maternal hypothermia. In: Cabaniss ML, ed. Fetal Monitoring. Philadelphia: Lippincott-Reven, 1993; 155—156
11. 穴沢園子, 松岡健平. 妊娠偶発合併症 糖尿病. 産と婦 1992; 59: 367—372
(No. 8239 平13・12・24受付, 平14・6・24採用)