

症例から学ぶ周産期医学

1) 内科疾患合併妊娠 糖尿病合併妊娠

座長：東北大学教授
岡村 州博

三重大学医学部附属病院
周産母子センター助教授
杉山 隆

コメンテーター：兵庫県立こども病院所長
大橋 正伸

はじめに

糖尿病合併妊娠では表 1 に示すように、種々の母児合併症の生じる可能性がある。なかでも糖尿病性ケトアシドーシス(diabetic ketoacidosis : DKA)は、母児にとって危険な合併症であり、緊急性を要することから、その診断と対応には注意を要する。また妊娠時の代謝変化や治療が DKA の発症を惹起あるいは増悪しやすくなるような影響を与える。したがって、ここでは妊娠時の生理的変化を含め、妊娠時の糖尿病性ケトアシドーシスについて、その診断や治療に関して注意すべき点を述べたい。

(表 1) 糖代謝異常妊娠の母児合併症

1) 糖尿病合併症 糖尿病性ケトアシドーシス 糖尿病網膜症の悪化 糖尿病腎症の悪化 低血糖（インスリン使用時） 2) 産科合併症 流産 早産 妊娠中毒症 羊水過多（症） 巨大児にもとづく難産	1) 周産期合併症 胎児仮死・胎児死亡 先天奇形 巨大児 巨大児に伴う肩甲難産による分娩障害 胎児発育遅延 新生児低血糖症 新生児高ビリルビン血症 新生児低カルシウム血症 多血症 新生児呼吸窮迫症候群 肥厚性心筋症 2) 成長期合併症 肥満・糖尿病
---	--

Diabetic Pregnancy

Takashi SUGIYAMA

Perinatal Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University School of Medicine, Mie

Key words : Diabetes · Pregnancy · Ketoacidosis · Ketosis

症 例

実際の症例を表2に示す.

(表2) 症例

患者：25歳
主訴：全身倦怠感
妊娠・分娩歴：3経妊2経産
①正常分娩(2,560g), ②死産(35週時子宮内胎児死亡, 今回と同様の症状を認めた), ③人工流産1回
既往歴：2型糖尿病(23歳発症), 前医内科にてインスリン治療を受けていたが, 度々自己判断でインスリン注射をやめた既往あり.
家族歴：母 糖尿病
現病歴：計画妊娠はなされず, 自然妊娠に至ったが, 全く妊婦健診を受けなかった. 今回感冒様症状とそれに続く全身倦怠感を認め食欲もないため, 前医内科を受診し, 体調不良と考えられ, 同日同院(前医)産婦人科を紹介された. 最終月経(月経周期は28日で整)より妊娠26週と考えた. 高血糖(随時血糖値 389mg/dl)を認めたため, その後の周産期管理目的で当科を紹介され, 緊急入院となった.

1. 糖尿病性ケトアシドーシスとは？

(1) 糖尿病性ケトアシドーシスの病態

糖尿病性ケトアシドーシス(diabetic ketoacidosis : DKA)はインスリン作用不足により生じる高血糖, 高ケトン血症(ケトosis), アシドーシスを特徴とする. ただしインスリン作用は多岐にわたっている. すなわち代謝に関しては, 糖質のみならず, タンパク質・脂質代謝にも関与するので, DKAの病態生理が多岐にわたることになる. たとえば糖質代謝では, インスリンは肝において糖放出抑制に, 末梢組織では糖利用促進に働く. しかしインスリン欠乏下では肝からの糖放出, 末梢での糖利用低下が相俟って著明な高血糖が生じることになる. 高血糖は血漿浸透圧を亢進させ, 細胞内液は外へ移動し, 外液は浸透圧利尿により電解質と共に尿中に失われ, 最終的に細胞内外の脱水を招くことになる. 脂質代謝では, インスリンは脂肪分解に対して強力な抑制作用をもつので, インスリン欠乏下において脂肪分解が亢進することとなる. その結果, 遊離脂肪酸やグリセロールの増加が生じる. グリセロールは肝において中性脂肪に再合成され, 糖新生の基質となるので, さらなる高血糖を招く. 遊離脂肪酸は, DKAの状態ではケトン体産生の基質となる. ケトン体産生の律速段階は肝への流入にあり, このステップは本来インスリンにより抑制されている. インスリン欠乏下ではケトン体産生がさらに加速されることになる. 適度のケトン体は末梢組織においてエネルギー源として用いられるが, 過剰な場合, 血中にケトン体が蓄積し, ケトosisの状態となる. こうしてケトン体である β ヒドロキシ酪酸, アセト酢酸の増加により, 緩衝機能が破綻し, アシドーシスが起こる.

(2) 妊娠時の糖代謝・脂質代謝の特徴

妊娠後半期の糖代謝の特徴として, インスリン抵抗性による食後の高血糖・高インスリン血症があげられる. インスリン欠乏状態の糖尿病女性の場合, 非妊娠時よりDKAになりやすい. したがって, 2型糖尿病でも妊娠末期では, インスリン欠乏状態が生じるような誘因があると, DKAを発症しやすい.

(表3) 入院時所見

[入院時検査所見]	
(バイタルサイン)	
血圧 88/60mmHg, 脈拍 132/分	
体温 36.1℃, 呼吸 約45回/分, Kussmaul型呼吸, 呼気の果物臭	
(尿定性検査)	
蛋白(2+), 糖(2+), ケトン体(4+), 潜血(—)	
(末梢血検査)	(動脈血ガス分析)
白血球 10,700/mm ³	pH 7.133
赤血球 433 × 10 ⁴ /mm ³	pCO ₂ 8.7mmHg
ヘモグロビン 14.7g/dl	pO ₂ 130.4mmHg
ヘマトクリット 40.4%	HCO ₃ 2.8mmol/l
血小板 30.4 × 10 ⁴ /mm ³	BE -25.6mmol/l
(各種検査)	
HbA _{1c} 11.7%, 膵島細胞抗体(—), 抗GAD抗体(—), 抗インスリン抗体 5.7%	
クレアチニンクリアランス 92.3ml/分	
尿中C-ペプチド 1.83μg/日,	
尿糖 25.9mg/日, 尿蛋白 81mg/日	
(胎児超音波検査) 26週1日	
推定体重 1,174g (+1.6SD)	
明らかな構造異常(—)	
羊水量 正常	

一方、脂質代謝では、妊娠末期において脂肪分解が亢進し、事実血中遊離脂肪酸のレベルも空腹時に増加する点が特徴である。したがって、上記[1.(1)]の通り、遊離脂肪酸は妊娠後半期やインスリン欠乏状態ではケトン産生の基質となりケトosisに傾きやすくなる。

本症例の場合、入院時の妊娠26週の時点で、すでにHbA_{1c}は高値であった。インスリン自己注射はほとんど行っておらず、入院時に明らかな感染徴候は認められなかったことより、慢性高血糖状態に妊娠後半期のインスリン抵抗性が加わり、糖毒性を生じ、最終的に軽い感染かそれに伴う軽度脱水により今回のDKAに至った可能性が考えられる。

(3) DKAの症状・徴候

インスリン欠乏状態では、数時間で昏睡に陥る場合もあるが、一般には2～3日の経過で発症することが多い。この間、口渴・多尿などの脱水症状に加え、易疲労感や頭痛などの非特異的症状も出現する。嘔気、嘔吐、腹痛などの胃腸症状が生じることもあるが、時に激しく急性腹症様の症状を呈することもあり、注意を要する。

またKussmaul型呼吸は代謝性アシドーシスに呼応した反応であるが、呼気の果物臭は重要である。低体温も特徴的であり、感染を伴っていても初め平熱で、脱水改善後発熱することもあるので、注意しなければならない。

本症例では、全身倦怠感に加え、代謝性アシドーシスに伴う代償性の過呼吸が認められ、呼気臭からも典型的なDKAの症状を呈している。

(4) DKAの誘因

誘因として上気道感染や下痢による脱水、インスリン注射の中止、暴飲暴食や妊娠などがあげられる。特に妊娠時には、妊娠初期の悪阻や子宮収縮抑制剤であるβ₂刺激剤の使用時には注意を要する。また不十分な内科管理や不十分な自己管理により、DKAが容易

に生じることがある。

以上に述べた誘因により、絶対的あるいは相対的インスリン欠乏とグルカゴン過剰状態が生じ、肝における糖新生が過剰に亢進し、脂肪分解抑制に伴うケトン体産生亢進が生じる。DKAが生じると、高血糖は浸透圧性利尿を生じ脱水が起こる。その結果、循環血流量減少のため低血圧が起こり、腎機能障害や意識低下・精神異常やショック状態が生じるのである。DKAにおける死因としては敗血症、心血管合併症によるものが多い。

本症例では、ずさんな自己管理も原因の一つであると考えられた。さらに今回の妊娠に際しては計画妊娠がなされておらず、糖尿病女性に対する妊娠前の十分な教育が重要であることを痛感する。患者のコンプライアンスに応じた教育も大切であろう。

2. DKAの診断と管理

(1) DKAの診断および鑑別診断

ケトアシドーシスの診断はケトン尿、高血糖($>300\text{mg/dl}$)、血中ケトン体上昇(3-ヒドロキシ酪酸 $>1\text{mM}$)、血漿pH低下($\text{pH}<7.35$)などである。

鑑別を要する疾患として、特に意識障害のある場合には、低血糖、非ケトン性高浸透圧性昏睡、乳酸アシドーシス、脳血管障害などがあげられる。

理学的所見に乏しく、血糖値の低い場合は低血糖を疑い、ブドウ糖を経静脈的に投与する。低血糖の場合、本処置により速やかに意識障害が改善される。

多くは2型糖尿病の患者が感染症やステロイドの投与などをきっかけに、高度の脱水を伴って意識障害の認められる場合、非ケトン性高浸透圧性昏睡を疑う。高齢者に多い(多くは50歳以上)ことと動脈血pHは正常範囲内であることが特徴である。

また、脱水症状が明らかでなく、眼球の偏位や片麻痺などの巣症状があるときは脳血管障害を疑って、頭部CT等の検索をすすめるべきである。

最近、劇症1型糖尿病なる特発性の1型糖尿病の存在が明らかとなったが、妊娠との関連性が指摘されており、注意を要する。その原因は明らかではないが、ウイルス感染が誘因となる可能性が指摘されている。表4に劇症1型糖尿病と1型糖尿病の鑑別点を示す。特に重要なのは、発症が超急性であることより、 HbA_{1c} 値が正常か軽度上昇に留まり、病院に搬送されたときに母体の意識障害(昏睡)やすでに子宮内胎児死亡が生じていることが多い点である。通常のDKAでは子宮内胎児死亡率は約10%とされているが、劇症1型糖尿病では27%と報告されている。

(2) DKAの胎児への影響

母体のアシドーシスは胎児へ影響する。一般に母体のDKAにより血圧が低下することにより、子宮胎盤循環の減少が生じ、胎児の徐脈やnonreassuringな状態が生じる。また母体アシドーシスにより胎児のアシドーシスが生じ、電解質異常が起こることが考えられる。その他母体の低カリウム血症と胎児高インスリン血症が持続すると、胎児の低カリウム血症が生じ、その結果心筋抑制が生じる。さらに胎児の高インスリン血症は酸素必要量を上げることにより、子宮内胎児死亡を引き起こす原因となる可能性が考えられる。したがって長時間の母体アシドーシスは、母体のみならず胎児への悪影響をおよぼす可能性が十分にあり、早期診断と早期治療介入が必須である。

(3) DKAの管理

治療としては、補液とインスリン投与が重要である。すなわち生理食塩水 $1,000\text{ml}$ を1～2時間の速度で点滴静注し、速効型インスリンを経静脈的に投与する。すなわち、速効型インスリン 0.1単位/kg を静注後、 $0.05\sim 0.1\text{単位/kg/時間}$ を静脈内持続点滴する。

ここで注意すべき点は、インスリンの大量投与による急速な血糖低下は脳浮腫を来すことである。またインスリンの効果が発現するとともに血清カリウムが低下するので、血清カリウム濃度を2～3時間ごとに測定することは重要である。

血糖値が250mg/dlを下回れば、カリウム(10mEq/l)・ブドウ糖(5g/100ml)を補液に加え、さらに点滴速度を200ml/時間位に遅くし、補液は生理食塩水から維持液に変更する。カリウムは20mEq/時間以下で200mEq/日以下のカリウムを点滴で投与する。

またpH 6.9以下の高度のアシドーシスでは、心筋収縮力の低下や末梢循環障害のみられることがあるので、重炭酸ナトリウムによる補正も考慮する。さらに、ケトアシドーシスの原因として感染がないかを十分に検索し、その可能性のある場合には抗生剤の使用が必要となる。

(表4) 妊娠時の劇症1型糖尿病と糖尿病におけるDKAの鑑別点

	劇症1型糖尿病	1型糖尿病
DKA発症様式	超急性	急性
糖尿病の既往	(-)	(+)
膵島自己抗体	(-)	(+)
HbA _{1c} 値	正常～軽度上昇	高値
膵外分泌酵素	上昇	変化なし
妊娠との関連性	高い	比較的高い
子宮内胎児死亡	高い	比較的高い

3. 初期対応時のポイント

(1) DKAの早期診断が重要

意識障害のあるときは、基本的には生命に関わる緊急事態であり、バイタルサインを十分にチェックし、静脈の確保と酸素投与を行い、緊急処置をとらなければならない。また家族より本人が糖尿病既往のあることがわかれば診断はより容易となる。

本症例のように意識のある場合には、本人への問診が極めて有用である。インスリン療法がしっかり行われていたか、前駆症状として感冒症状が認められたか、などが重要である。また診断に際し、プライマリーな検査法である血糖値と尿ケトン体定性がわかれば、DKAの診断は容易となる。

(2) 母体の治療が最優先

若年者のDKAの死亡率が2%といわれている(65歳以上では20%)。診断がついたら、母体の治療を優先すべきであることを肝に銘ずるべきである。

(3) 胎児 well-being の評価

超音波、胎児心拍モニタリングを行い、well-being をチェックする。胎児心拍モニタリング上、徐脈がみられても、母体のマネージメントを最優先する。一般に母体のアシドーシスが改善すると、胎児の状態も改善する。

(4) 搬送適否のポイント

糖尿病性ケトアシドーシスの診断がつけば、ルート確保のうえ、生理食塩水を上記〔2. (3)〕の如く急速滴下により投与する。インスリンを使用できる産婦人科医のいない場合には糖尿病専門医あるいは内科医に依頼する。ただしマネージメントできる医師のいない場合には、静脈確保のうえ、酸素投与下に搬送を行うことが必須である。もちろん、妊娠週数によってはNICUのある施設への搬送が望ましい。

(5) その他の注意事項

①切迫早産徴候を認める場合、塩酸リトドリンを使用しない。

糖尿病女性の切迫早産時には β_2 -刺激剤である塩酸リトドリンを使用すると、一過性の

著明な高血糖をきたし、DKAを生じることがある。妊娠時のDKAの原因として一番多い。またDKAに至り胎児死亡をきたした症例も報告されているので、注意を要する。

②インスリンは皮下注射による投与を行わない。経静脈的に投与する。

DKAでは末梢循環が悪く、皮下注射しても吸収が悪くなることが知られている。

③Kussmaul型呼吸を過換気症候群と間違えない。

過換気症候群であれば、アルカローシスになる。