

## 症例報告

## 糖尿病網膜症が増悪し治療した糖尿病合併妊娠の一例

*A pregnancy complicated by diabetes mellitus with progression of diabetic retinopathy*

村上 幸治<sup>1)</sup> 中西 研太郎<sup>1)</sup> 大石 由利子<sup>1)</sup> 永島 優樹<sup>2)</sup> 南 喜郎<sup>3)</sup> 石田 久美子<sup>1)</sup>  
*Koji Murakami<sup>1)</sup> Kentaro Nakanishi<sup>1)</sup> Yuriko Oishi<sup>1)</sup> Yuuki Nagashima<sup>2)</sup> Yoshiro Minami<sup>3)</sup> Kumiko Ishida<sup>1)</sup>*

早坂 美紗<sup>1)</sup> 小野 方正<sup>1)</sup> 野澤 明美<sup>1)</sup> 北村 晋逸<sup>1)</sup>  
*Misa Hayasaka<sup>1)</sup> Masatada Ono<sup>1)</sup> Akemi Nozawa<sup>1)</sup> Shin-itsu Kitamura<sup>1)</sup>*

Key Words: 糖尿病合併妊娠, 妊娠許容条件, 糖尿病網膜症, 糖尿病腎症, 高血圧合併妊娠

## はじめに

糖尿病合併妊娠では、母体合併症、児合併症および児の成長後の肥満や糖代謝異常発症のリスクが高まるとされている<sup>1)</sup>。そのため妊娠許容条件があり<sup>2)</sup>、妊娠前に血糖を管理し、血糖値を正常化してから計画妊娠することが重要である。糖尿病治療中断などにより妊娠許容条件を満たさずに妊娠した場合、妊娠と分娩管理に難渋することが予想される。今回、糖尿病の妊娠許容条件を満たさず妊娠したため、前増殖糖尿病網膜症 (preproliferative diabetic retinopathy: PPDR) が増悪し、妊娠中に治療を要した症例を経験したので報告する。

## 症 例

20歳、未婚。既往歴として13歳で2型糖尿病と診断されたが、18歳頃に通院を自己中断し、前医受診時も申告をしなかった。手術歴として14歳の時、右卵巢嚢腫に対して腹腔鏡下右付属器摘出術が行われた。非妊娠時の身長155cm、体重69kg、BMIは28.7であった。

自然妊娠し前医を受診した。妊娠前に高血圧の既往はなかったが、妊娠11週の健診時血圧174/102mmHgと高値であった。高血圧合併妊娠が疑われ、妊娠12週に当院へ紹介された。高血圧は経過観察の方針となったが、紹介時の血液検査で随時血糖値は227mg/dLと高値を認めた。妊娠

16週に75gOGTTを実施し、空腹時血糖値137mg/dL、1時間後血糖値276mg/dL、2時間後血糖値278mg/dL、HbA1c 7.3%であり、糖尿病合併妊娠として当院糖尿病代謝内科に紹介した。妊娠16週にインスリン治療導入のため同科に入院した。インスリンアスパルトを朝8単位、昼4単位、夕4単位、インスリンデテムルを眠前8単位使用し食前血糖90~100mg/dL、食後120mg/dL前後と血糖値の改善を認め、同科退院した。また、本来妊娠許容条件を満たしておらず計画妊娠が必要であったことを説明された。

入院中の合併症精査では、尿中アルブミン60.6mg/g・Creと微量アルブミン尿を認め、糖尿病腎症2期と診断された。糖尿病網膜症スクリーニングではPPDRを認めた。糖尿病腎症は、妊娠29週で尿中アルブミン176.7mg/g・Creと糖尿病腎症3期への進行を認めた。PPDRは妊娠21週の眼底所見で軟性白斑、出血の増加と黄斑浮腫も認め、汎網膜光凝固術が検討されたが、所見の悪化なく経過観察とされた。しかし、妊娠31週に右眼の黄斑浮腫が悪化し、視力低下をきたしたためステロイド療法であるトリアムシノロンテノン嚢下注射を実施し、妊娠33週にPPDRに対して汎網膜光凝固術を実施した。また、左眼の黄斑浮腫も悪化し、視力低下をきたしたため妊娠33週にトリアムシノロンテノン嚢下注射を実施し、妊娠34週にPPDRに対して汎網膜光凝固術を実施した (図1)。

胎児超音波検査では推定体重は-1.4SD~-0.7SDで経過し、明らかな発育遅延は認めなかった。妊娠38週2日の健診時の血圧141/96mmHgと高値であり、メチルドパ750mg/日内服を開始し分娩誘発のための待機入院となった。妊娠38週5日メトロイリントールとオキシトシン点滴による分娩誘発を開始したが、分娩停止の診断で緊急帝王切開術を行った。出生児体重は2744g、性別は女児、

- 1) 名寄市立総合病院 産婦人科  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Nayoro City General Hospital
- 2) 名寄市立総合病院 糖尿病代謝内科  
Department of Diabetes and Metabolism,  
Nayoro City General Hospital
- 3) 名寄市立総合病院 眼科  
Department of Ophthalmology, Nayoro City General Hospital

Apgar scoreは1分値 8点, 5分値8点で新生児仮死を認めなかった。胎盤・臍帯の組織病理検査では異常を認めなかった。しかし、児は分娩9時間後、重度の無呼吸発作を認め、気管挿管された。頭部CT所見で中枢神経系の異常は否定的で、無呼吸発作は児の未熟性が原因と考えられた。日齢9に抜管、その後無呼吸発作は改善した。出生6時間の血糖値は44mg/dLと低下を認め、その後も血糖値は安定せず、GIR (glucose infusion rate)で最大4.6mg/kg/minの糖補充が行われた。明らかな形態異常は認められなかった。母体は術後6日目の退

院時診察で高血圧以外の異常を認めず、メチルドパ750mg/日内服を継続し、術後7日目に退院した。退院後の血圧は正常範囲であり、術後17日目にメチルドパの内服を中止した。1か月健診では血圧150/88mmHgと高値であり、高血圧および糖尿病を当院糖尿病代謝内科でその後も治療継続した。糖尿病網膜症は帝王切開術後8日目に右眼に汎網膜光凝固術、同34日目に右眼対して同37日目に左眼に対して抗血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 抗体であるラニビズマブを硝子体内注射し、現在も加療継続している。

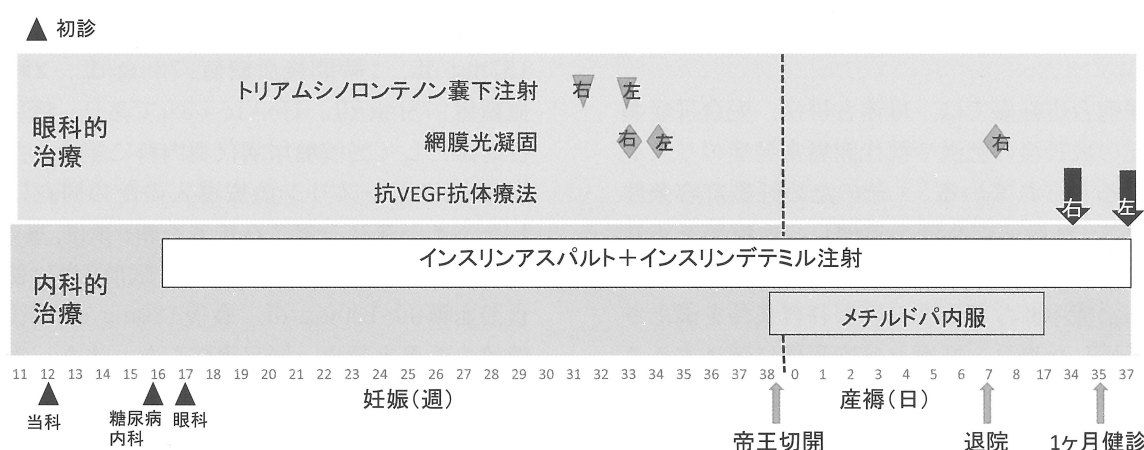


図1. 臨床経過

## 考 察

糖尿病合併妊娠では妊娠許容条件および薬物条件を満たした上で計画妊娠することが望ましい (表1)。妊娠中の厳密な血糖コントロールにより妊娠に関連する合併症が減少することが知られているが、妊娠判明後からコントロールを強化しても避けることができない合併症もあるからである。

合併症は大きく、糖尿病合併症、産科合併症、児合併症の3つに分類される。糖尿病合併症には糖尿病網膜症、糖尿病腎症などがあり糖尿病網膜症は妊娠中および産褥期に悪化しやすい。妊娠中に30~70%において症状が悪化<sup>3)</sup>し、治療開始の遅れにより症状が進行する<sup>4)</sup>との報告もあり、妊娠前の眼底検査による確認が重要である。PPDRと増殖網膜症は妊娠前に汎網膜光凝固術などの眼科的治療により安定化させてから妊娠することが勧められている<sup>5)</sup>。糖尿病腎症後期では妊娠高血圧腎症や常位胎盤早期剥離の発症頻度が高くなることが知られており周産期予後不良である。妊娠による負荷によって腎症が悪化し、分娩後に腎機

能低下、腎不全へ以降する危険もある。産科合併症として、流産、妊娠高血圧症候群などがあり、血糖コントロールと合併症頻度は相関すると言われている。さらに、妊娠初期の高血糖は先天異常の頻度を上昇させるため妊娠前からの厳密なコントロールが必要である。KitzmlerらはHbA1c値が10%未満では2.2%の胎児奇形の発生率であるのに対しHbA1c値が10%以上13%未満では8.6%に増加すると報告している<sup>6)</sup>。また、血糖管理が不十分な糖代謝異常合併妊娠では児が成長後に肥満や糖代謝異常を発症しやすくなるとの報告もある<sup>7)</sup>。

糖尿病網膜症は良性網膜症と悪性網膜症に分類され、単純網膜症と増殖停止網膜症からなる良性網膜症は症状が落ち着いているため基本的に経過観察で良い。一方、悪性網膜症は本症例で認めたPPDRと増殖網膜症からなり、網膜症の症状は進行性であり積極的に治療介入を考慮すべき状態にある<sup>1)</sup>。高血糖の持続は、網膜の血管構成細胞に変化をきたし、血流障害、血液成分の漏出、さらに網膜無灌流領域を生じる。この虚血網膜から新生血管成長因子が産生され、視神経乳頭および網

膜上に新生血管が発育する。その新生血管の破綻や増殖膜の牽引により硝子体出血や牽引性網膜剥離が生じ著しい視力障害をきたす<sup>3)</sup>。また、網膜の黄斑浮腫病変が出現すれば視力低下の大きな原因となる。そのため、糖尿病網膜症の治療には厳密な血糖コントロールおよび降圧薬による内科的治療と眼科的治療が必要であり、病変の進行抑制に有効である。血糖管理では頻回の自己血糖測定を行い、空腹時血糖値70~100mg/dL、食後2時間の血糖値を120mg/dL未満、HbA1c 6.2%未満に維持することを目標とする。血糖管理は、食事療法、運動療法、薬物療法により、薬物療法では胎児奇形の問題からインスリンによる治療を行う。また、眼科的治療は、PPDRに汎網膜光凝固術を行うことにより失明を抑制することができる。硝子体出血と網膜剥離による重篤な視力障害の進行は硝子体手術により抑制され、良好な視力を維持できる場合がある。糖尿病による黄斑浮腫に対しては、黄斑の局所光凝固術、ステロイドや抗VEGF抗体の眼局所投与、硝子体手術で効果が認められている<sup>3)</sup>。しかし、抗VEGF抗体療法は添付文書によると妊娠中の使用については有益性投与と記載されており、標準治療となっていない。本症例は未治療のPPDRを合併しており、妊娠許容条件を満たさず血糖コントロール不良であったため症状の進行を認めた。しかし、汎網膜光凝固術を実施し網膜症の悪化を防ぐことができた。黄斑浮腫による視力低下を防ぐためにステロイド療法を行い、分娩後は抗VEGF抗体療法を実施し、現在も治療を継続している。

表1. 妊娠許容条件

血糖コントロールでは Hb A1c 7%未満
糖尿病網膜症の合併なし
良性網膜症(福田分類)に安定
糖尿病腎症 1 期(腎症前期)または腎症 2 期(早期腎症)

## おわりに

糖尿病の治療を自己中断後、妊娠許容条件を満たさず妊娠し、糖尿病合併症の管理・治療に難渋した一例を経験した。挙児希望の糖尿病女性には、糖尿病治療を行った上での計画妊娠を指導することが最重要であるが、妊娠許容条件を満たさずに妊娠した場合、早期からの内科医、眼科医、小児科医、産科医などの連携が重要である。

糖尿病腎症は妊娠中と分娩後における症状の悪化についての報告があり<sup>4)</sup>、腎機能低下例では妊娠により腎機能がさらに低下するリスクがある。Purdyらは血清クレアチニン値が1.4mg/dL以上の中等度から高度腎障害のある糖尿病腎症合併妊娠で分娩後腎機能悪化が45%に認められたと報告している<sup>8)</sup>。本症例では、血圧は妊娠初期で170/100mmHgと高値を認めたが、その後血圧は140/90mmHg前後で推移し、血圧は安定していた。糖尿病腎症は妊娠中に第2期から第3期に進行したが、血清クレアチニン値は妊娠中、分娩後もともに0.5mg/dL台で推移し、悪化を認めなかった。

Kaajaらは糖尿病合併妊娠において良好に血糖と血圧が管理され、糖尿病腎症を合併せず、糖尿病網膜症が進行せず、大血管障害の兆候を認めなければ、妊娠中の糖尿病網膜症や腎症の予後が良好であると報告している<sup>9)</sup>。糖尿病合併妊娠に関する本邦以外のガイドラインでも、妊娠前の血糖コントロール不良例では、胎児奇形のリスクが上昇すること、血糖コントロールが良好になるまで避妊をすること、HbA1cを血糖管理の指標とすること、妊娠中は糖尿病の治療はインスリンで行うこと、血圧管理はアンジオテンシン変換酵素阻害薬から他の降圧剤へ変更することがあげられており<sup>10)</sup>、計画妊娠の重要性が述べられている。計画妊娠により、母児ともに合併症のリスクを減少させ、妊娠時の検査・管理による妊婦の負担を軽減することができると思われる。

## 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会:科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013. 南江堂. 東京. p85-95, 217-232, 2013
- 2) 日本糖尿病学会編:糖尿病専門医研修ガイドブック(第6版). 診断と治療社. 東京. p345, 2014
- 3) 北野 滋彦:網膜症を合併した妊婦の過去・現在・未来. Diabetes Frontier 23(4): 434-437, 2012
- 4) Piccoli GB, Clari R, Ghiotto S, et al: Type 1 Diabetes, Diabetic Nephropathy, and Pregnancy. Rev Diabet Stud10(1): 6-26, 2013
- 5) 中間 崇仁, 吉田 茂生:糖尿病網膜症治療の新たな展開. Geriatric Medicine 54(2): 137-141, 2016

- 6) Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, et al : Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care*. 19(5) : 514-541, 1996
- 7) Döner G, Plagemann A : Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res*26(5), 1994
- 8) Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME : Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care*19(10) : 1067-1074, 1996
- 9) Kaaja R:Vascular complications in diabetic pregnancy. *Thromb Res* 127 : 53-55, 2011
- 10) Mahmud M, Mazza D : Preconception care of women with diabetes a review of current guideline recommendations. *BMC Women's Health*10(5), 2010