

## 自己血糖測定値を指標とする糖尿病管理中に増殖性網膜症の進展と寛解をみたインスリン依存型糖尿病妊婦の1例

柳瀬 幸子\*<sup>1</sup> 豊田 長康\*<sup>1</sup>  
有馬 美香\*\*<sup>2</sup> 宇治 幸隆\*\*<sup>2</sup>

**要約：**症例は27歳、20歳発症のインスリン依存型糖尿病で、昭和63年4月糖尿病性ケトアシドーシスを発症したが、妊娠と判明したため同年5月当科に紹介された。入院時（妊娠8週）に網膜症は認められなかったが、インスリン療法により自己血糖値を指標にして急速に血糖を低下させたところ、網膜症が発生し妊娠19週には両眼とも増殖性網膜症に進行した。左眼には光凝固術が施行されたが、自己血糖値が検査室の静脈血漿グルコース値に比べて高く測定されていることに気づき、目標血糖値を適正化したところ、網膜症は劇的に改善し、右眼に予定されていた光凝固は中止された。本症例における網膜症の増悪は、罹病期間7年および妊娠という背景因子に加えて、血糖値の急激で落差の大きい低下がその主因となったと考えられる。この大きな血糖値の落差を招いた原因の一つは、自己血糖値の評価が不十分であったことによるものであり、ここに反省をこめて報告する。

**Key words：**① 糖尿病妊婦 ② 増殖性網膜症 ③ 自己血糖測定

[糖尿病 34 (10) : 915~921, 1991]

### 結 言

糖尿病性網膜症は妊娠を契機に増悪する危険性が高いと考えられているが、一方では、急激な血糖正常化が網膜症を悪化させることも知られている。今回私どもは、妊娠初期に自己血糖測定値を指標に急激に血糖を低下させたところ網膜症が発生し、増殖性網膜症に進展したが、その後目標血糖値の適正化を契機に網膜症の劇的な改善をみたインスリン依存型糖尿病（以下 IDDM と略す）の1例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：Y.O. 27歳。

主訴：糖尿病妊娠の管理

家族歴：糖尿病患者なし。

既往歴：特記すべきことなし。

月経歴：初経13歳。月経周期30日、整順。最終月経、昭和63年3月10日より5日間。

妊娠出産歴：なし。

現病歴：昭和56年（20歳）に感冒罹患を契機に糖尿病を発症した。その後某院を3か月に1回受診し、朝の中間型インスリン1回注射と週1回の

\*<sup>1</sup> 三重大学医学部産婦人科（〒514 津市江戸橋2-174）

\*\*<sup>2</sup> 同 眼科（同上）

受付日：平成2年11月29日

採択日：平成3年7月26日

自己血糖測定により管理されていた。昭和63年4月13日新婚旅行より帰宅後、糖尿病性ケトアシドーシス(血糖値 402 mg/dl, 動脈血 pH 7.06)を発症したため他院に入院となり、インスリン1日2回注射(朝速効型8単位, 中間型28単位, 夕速効型4単位, 中間型10単位)が開始された。5月6日にいたるも月経が来せず、妊娠反応が陽性であったので、糖尿病妊娠の管理を目的として当科に紹介された。前医による最終的なインスリン投与量は、朝速効型8単位, 中間型28単位, 夕速効型6単位, 中間型6単位であった。

入院時現症:身長 150 cm, 体重 52 kg, 血圧 111/63 mmHg, 脈拍 73/分, 整。その他理学的所見及び神経学的所見では異常を認めなかった。超音波新層法で胎嚢径 35 mm, 胎芽頭殿長 16 mm で胎児心拍が確認された。最終月経および性交日より妊娠8週2日と考えられ、胎芽頭殿長は妊娠週数相当の大きさであった。眼底に網膜症の所見は認められず、矯正視力は左右とも1.0であった。

入院時検査所見 (Table 1):血算, 検尿では異常なく, 血液生化学検査では空腹時血糖 179 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 10.8% (正常値 5.3~7.2%), HbA<sub>1c</sub> 9.2% (正常値 4.9~6.5%), フルクトサミン 3.11 mmol/l (2.00~2.80 mmol/l), 抗インスリン抗体 37%, 尿中Cペプチド 3.9 ng/mlであった。また, M値<sup>3)</sup>は 43.0であった。

第1回入院時(妊娠8週2日~12週6日)の経過:自己血糖を連日1日7回(朝食, 昼食, 夕食の各前と2時間後および就寝前)測定させた。また, 2週間に1回 HbA<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>, フルクトサミンを測定した。食事は 1,500 kcal, 3分割とし, インスリン投与量を, 朝速効型8単位, 中間型32単位, 夕速効型6単位, 中間型8単位に変更した。目標血糖値は日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会の指針<sup>2)</sup>に従い, 食前 100 mg/dl 以下, 食後2時間 120 mg/dl 以下とし, 自己血糖測定値を指標にして, 1日最大4単位までのインスリン量の変更により, 血糖値をきめ細かく調節した。また, 自己血糖測定値が 70 mg/dl を下回った時は, 牛乳, ジュースなど1単位分の補食を摂取するよう指導した。軽度の低血糖症状(冷感, 倦怠感など)が週2~3回程度見られ, また血糖日内変動幅も大

Table 1 Laboratory data at the time of the first admission.

blood count		serum chemistry	
WBC	5600/mm <sup>3</sup>	TP	6.6 g/dl
RBC	420×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	Alb	3.9 g/dl
Hb	12.6 g/dl	BUN	8 mg/dl
Ht	37.2%	Creat	0.5 mg/dl
Plt	23×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Na	143 mEq/l
urinary test	sugar (-)	Cl	108 mEq/l
	protein (-)	K	4.2 mEq/l
	ketone (-)	Ca	8.8 mg/dl
plasma glucose	179 mg/dl	GGT	16 IU/l
HbA <sub>1c</sub>	9.2%	GPT	9 IU/l
fructosamine	3.11 mmol/l	LDH	174 IU/l
urinary C-peptide		T-Chol	122 mg/dl
	3.85 ng/ml	Trig	75 mg/dl
anti-insulin Ab	37%		
ICA	(-)		

きいため(自己血糖値で最低 46 mg/dl, 最高 236 mg/dl), 妊娠10週より 1,500 kcal, 6分割食とした。この時点での投与インスリン量は朝速効型14単位, 中間型32単位, 夕速効型4単位, 就寝前中間型14単位であった。これにより血糖変動幅も改善し(自己血糖値で最低 60 mg/dl, 最高 170 mg/dl), 妊娠12週6日で外来管理に切り替えた。退院時の眼底検査では福田分類A I<sup>3)</sup>と診断された。外来では, 血糖変動幅が入院時に比べて大きくなり(最低 45 mg/dl, 最高 180 mg/dl), また28日間 196回の自己血糖測定のうち9回に 60 mg/dl を下回る値が見られるなど低血糖の頻度も増えた。低血糖症状はそれほど強いものではなく, それぞれ1単位程度の補食摂取で軽快した。

第2回入院時(妊娠16週6日~30週3日)の経過:妊娠16週には前増殖性網膜症(福田分類B I)へと進展したため, 再入院となった。平均自己血糖値は 88.4 mg/dl, M値は 12.9, HbA<sub>1c</sub> は 5.5%であった。網膜症の進展が血糖値の日内変動が大きいことによる可能性も考慮し, 妊娠17週より持続皮下インスリン注入療法(以下CSIIと略す)に切り替えた。基礎注入量を昼1.5単位/時, 夜1単位/時, bolusでの注入量を朝16単位, 昼8単位, 夕8単位とした。妊娠20週には平均自己血糖値は 97.4 mg/dl, M値は 6.7, HbA<sub>1c</sub> は 4.8%となったが, 網膜症は増殖性網膜症へと進展し,

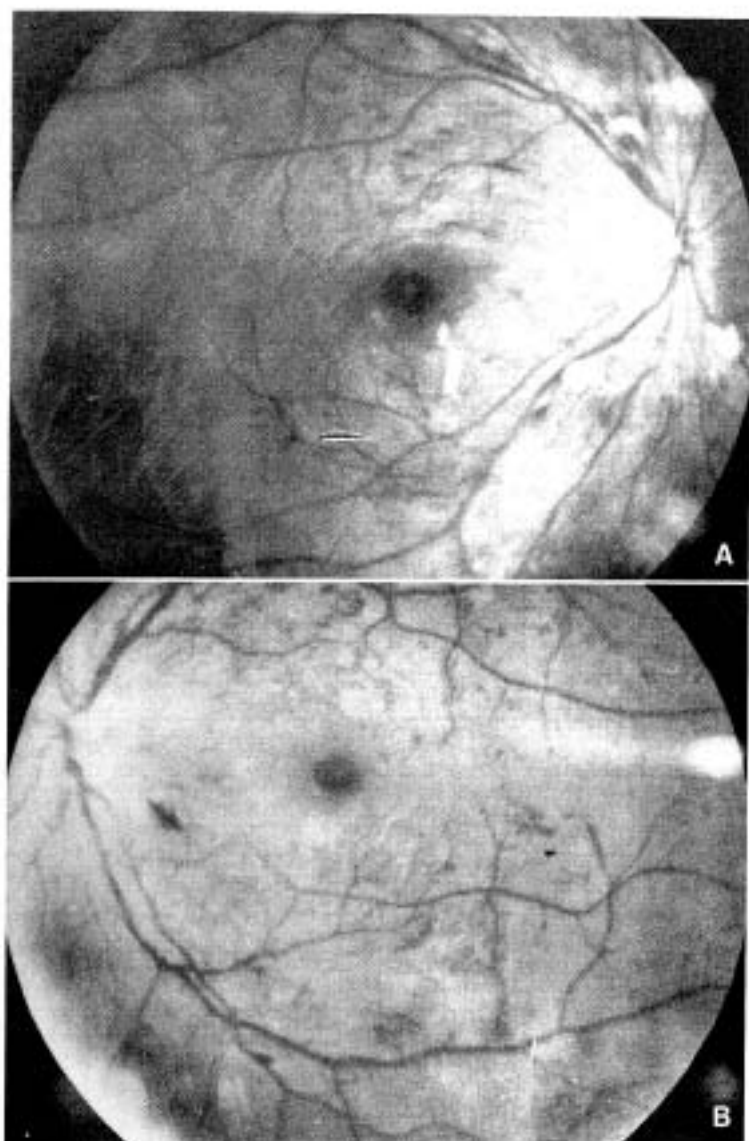


Fig. 1 Ocular fundi at 19 weeks of pregnancy

A : The right fundus was diagnosed as B II (Fukuda). B : The left fundus was diagnosed as B III (Fukuda). Signs that indicate proliferative retinopathy such as soft exudate, neovascularization, and retinal hemorrhage are seen.

福田分類にて右眼 B II (Fig. 1), 左眼 B III (Fig. 2) と診断され, 左眼に光凝固術が開始された。矯正視力は右 0.4 左 0.6 まで低下した。このころ, この患者の自己血糖測定値が中央検査室による静脈血漿グルコース値よりも 30 mg/dl 程高い値を示すことがしばしば認められることに気づき, 妊娠 21 週 5 日より目標自己血糖値を食前 130 mg/

dl 以下, 食後 2 時間値 150 mg/dl 以下に上昇させた。妊娠 23 週 6 日には網膜症は両眼とも劇的な改善傾向が認められ, 予定されていた右眼の光凝固術は中止となった。その時点での平均自己血糖値は 133 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> は 5.1%, M値は 7.6 であった。妊娠 32 週網膜症は完全に鎮静化しており(福田分類 A III) (Photo 3, 4), 矯正視力も左右とも

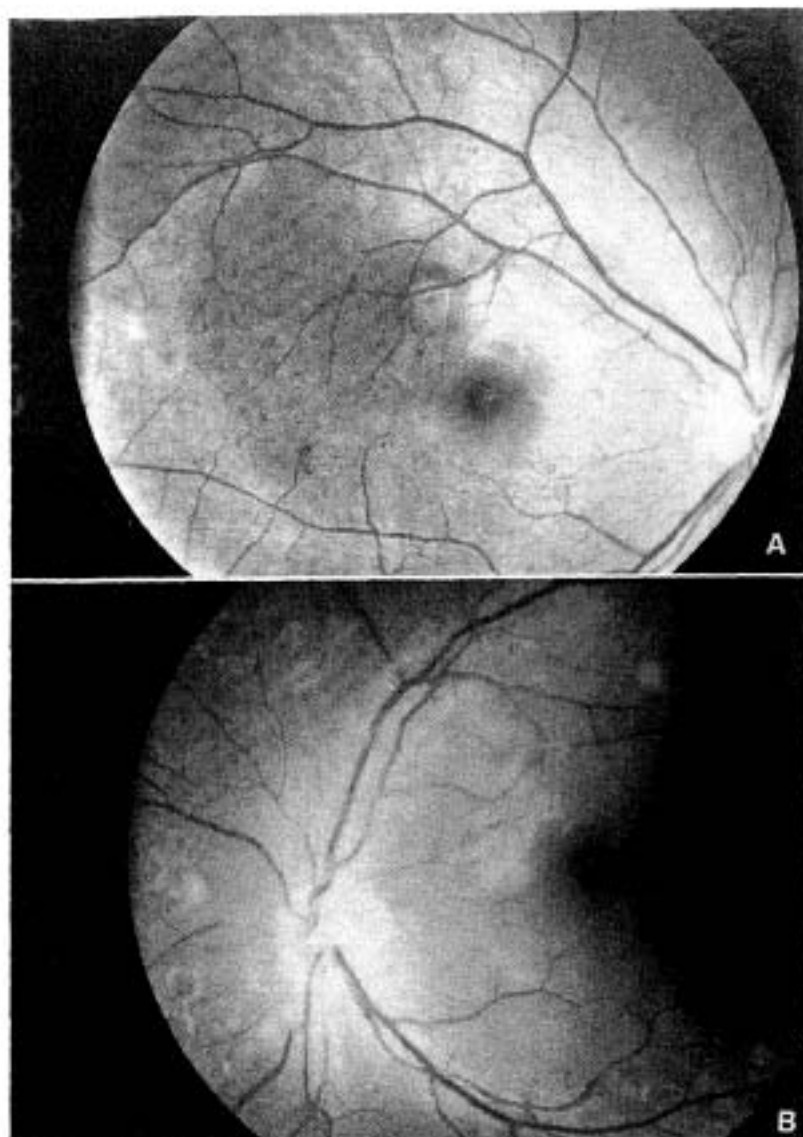


Fig. 2 Ocular fundi at 34 weeks of pregnancy. Both the right (A) and left (B) fundi were diagnosed as A III (Fukuda). No signs indicative of proliferative retinopathy can be detected in either fundus. Photocoagulation spots are visible in the left fundus.

1.0 に回復したので、外来管理に切り替えた。

第3回入院時(妊娠35週1日～)の経過:妊娠35週1日に分娩管理を目的として入院させた。妊娠39週2日にプロスタグランジン E<sub>2</sub> およびメトイリントルにて陣痛誘発し、経膈分娩にて3070gの男児を出産した。児のApgar scoreは10点。未熟所見、奇形、低血糖その他の新生児合

併症は認められなかった。以上の臨床経過の要点をTable 2に示す。

なお、分娩後は再びインスリンの1日2回注射で血糖値をHbA<sub>1c</sub>で8%前後にコントロールし、分娩後約1年半経過した平成2年5月23日の時点で、蛍光眼底撮影で全く新生血管を認めず、網膜症は完全に寛解した状態が続いている。

Table 2 Changes in certain laboratory data and in the ocular fundi during the patient's clinical course.

gestational week		8	12	16	20	24	28	32	36	3w after delivery
insulin (U)	Actrapid	14	22	26	58	55	61	61	61	18
	Monotard	40	38	34	CSII					
SMBG (mg/dl)*		178	111	88						
HbA <sub>1c</sub> (%)		10.8	7.5	6.2	5.9	6.1	7.3	7.7	7.0	9.4
HbA <sub>1c</sub> (%)		9.2	6.2	5.5	4.8	5.1	5.9	6.2	5.7	8.3
ocular fundi (Fukuda)	(r)	A 0	A I	B I	B II				A III	
	(l)	A 0	A I	B I	B III				A III	
visual power (corrected)	(r)	1.0	1.0	1.0	0.4	0.8	1.0			
	(l)	1.0	1.0	1.0	0.6	0.5	1.0			

\* The mean of seven values of self-monitoring of blood glucose in a day.

## 考 察

1950年のBeetham<sup>41</sup>の報告以来、妊娠により網膜症が悪化するという報告<sup>42-45</sup>は多い。Moloney and Drury<sup>46</sup>は、39人の非妊娠 IDDM 群と 53人の妊娠 IDDM 群を比較し、非妊娠群の網膜症は 46.2%であったが、妊娠群では 77.4%に網膜症を認め、妊娠前正常であった婦人の 8人に単純性網膜症への進展を認めた。また、妊娠時の網膜症悪化症例の大部分は分娩後 6カ月には改善していたと報告している。この妊娠時に見られる網膜症悪化の可逆性は、その後の報告<sup>40,41</sup>でも指摘されており、妊娠が網膜症悪化の原因であることを示す 1つの根拠とされた。一方、強化インスリン療法や CSII などの導入により、厳格なインスリン治療が試みられるようになってから、急速な血糖正常化が一過性の網膜症悪化を引き起こすことが報告されるようになった<sup>42-44</sup>。Phelps ら<sup>45</sup>はこの点を糖尿病妊婦で検討し、強化インスリン療法を施行した IDDM 妊婦の 55%に網膜症の悪化を認め、網膜症悪化の原因の一つが、強化インスリン療法開始前の血糖値の高さおよび血糖正常化による血糖値の落差に相関することを示した。

本症例では妊娠初期の網膜所見には異常を認めなかったが、その後急速に増殖性網膜症まで進展している。このような例は大変めずらしいと考えられるが、罹病期間 7年および妊娠中であるという網膜症の発症しやすい背景の中で、急激で過度

の血糖値の低下が、このような極端な変化を生じた主因ではないかと推察している。Phelps ら<sup>45</sup>によれば平均血糖値で 100 mg/dl 以上の落差があると網膜症が急激に悪化する例が多いようである。本症例の妊娠前の平均血糖値は不明であるものの、glycosylated hemoglobin 値から考えて、相当な血糖値の落差が存在したものと推察される。この過度の血糖値の低下を来した一因は、彼女の自己血糖測定値に対する評価が不十分であったためである。通常当科で自己血糖測定を初めて指導した場合は、血糖測定器の特徴なども熟知されており、中央検査室の血糖値と自己血糖値との差の程度も把握されているので問題は少ないが、患者は妊娠前の担当医(内科医)の指導により、当科で使用していない機種で自己血糖測定を行っていた。その、前医の指導による自己血糖測定値を過信したことが問題であった。一般の糖尿病管理においては、なんら問題を生じないと考えられる程度の自己血糖値の狂いであっても、完全な血糖正常化が要求される糖尿病妊婦では critical point となるので、このことは十分に反省し、今後の治療に生かして行きたいと考える。

本症例におけるもう 1つの特異なことがらは、妊娠中に網膜症が劇的に改善したことである。左眼には光凝固法が施行され、右眼には施行されなかったが、網膜症は両眼とも急速に鎮静化した。このことは、本症例における網膜症の改善が光凝

固法によるものではないことを示している。この網膜症改善の原因が、血糖コントロール目標を上方修正し適正化したためか、あるいは上方修正しなくとも自然に改善したのかは定かでない。しかし、本症例のように妊娠中に急速に網膜症が改善した例がほとんど報告されていないことから、私どもは血糖値を上方修正し適正化したことが網膜症の改善に好影響を与えた可能性もあるのではないかと考えている。また、CSII がしばしば網膜症悪化の原因のように言われることもあるが<sup>10)</sup>、本症例からも明らかのようにこれは CSII の使い方の問題であると思われる。

糖尿病妊婦では胎児の健康のために厳格な血糖コントロールが要求されるが、急速な血糖正常化は網膜症の悪化を招く可能性があり、どちらを重視するかは難しい問題である。Phelps ら<sup>10)</sup>は、増殖性網膜症のない症例ならば、たとえ妊娠時の急速な血糖正常化により網膜症が悪化したとしても、血糖正常化の利益に比べるとこれは小さな問題であると述べている。急速な血糖正常化による網膜症は可逆的であり、また、長い目で見た場合には厳格な血糖コントロールは網膜症にも良い結果をもたらす可能性があるからである。しかし、正常化に際しての血糖値の落差があまりに大きすぎると、本症例のように網膜症のない状態から増殖性網膜症まで進展する可能性がある。妊娠前のコントロールがあまりにも不良の症例には、まずいったん near normal なレベルを目標として血糖値をコントロールし、網膜症が悪化しないことを確認した上で、次に血糖値の完全正常化を達成することが妥当なステップではないかと私どもは考えている。また、妊娠前に網膜症の認められない症例もしくは軽微な症例に対しても、妊娠時に厳格なインスリン療法を開始しようとする場合には、頻回の眼科的診察を行うべきであると思われる。

#### 文 献

- 1) 後藤由夫, 菊池宏明 (1972) 真血糖値に対するM値の適用に関する研究. 糖尿病 15 : 319-323
- 2) 須川 信, 他 (1985) 栄養代謝問題委員会報告: 妊娠糖尿病, 糖尿病合併妊娠の管理指針(案). 日産婦会誌, 37 : 473-477
- 3) 福田雅俊 (1986) 糖尿病眼科学. 医学書院, 東京
- 4) Beetham WP (1950) Diabetic retinopathy in pregnancy. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 48 : 205-219
- 5) White P (1965) Pregnancy and diabetes. Med. Clin. North Am. 49 : 1015-1024
- 6) 木戸口裕, 大井いく子, 亀山和子, 福田敏夫, 大森安恵 (1988) インスリン依存型糖尿病患者妊娠時の眼科的診察. 糖尿病 42 : 107-111
- 7) Soubrane G, Canivet J, Coscas G (1985) Influence of pregnancy on the evolution of background retinopathy. International Ophthalmology 8 : 249-255
- 8) Stephens JW, Page OC, Hare RL (1963) Diabetes and pregnancy: A report of experiences in 119 pregnancies over a period of the years. Diabetes 12 : 213-219
- 9) Moloney JBM, Drury MI (1982) The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. Am. J. Ophthalmol. 93 : 745-756
- 10) Ohrt V (1984) The influence of pregnancy on diabetic retinopathy with special regard to the reversible changes shown in 100 pregnancies. Acta Ophthalmol. 62 : 603-616
- 11) Serup L (1986) Influence of pregnancy on diabetic retinopathy. Acta Endocrinol. 277 : 122-124
- 12) Lauritzen T, Larsen KF, Larsen, HW, Deckert T (1983) Effect of one year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. Lancet 1 : 200-203
- 13) The Kroc Collaborative Study Group (1984) Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. N. Engl. J. Med. 311 : 365-372
- 14) Rosenlund EF, Haakens K, Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen K (1988) Transient proliferative diabetic retinopathy during intensified insulin treatment. Am. J. Ophthalmology 105 : 618-625
- 15) Phelps RL, Sokol P, Metzger BE, Jampol LM, Freinkel N (1986) Changes in diabetic retinopathy during pregnancy: Correlations with regulation of hyperglycemia. Arch. Ophthalmol. 104 : 1806-1810
- 16) Laatikainen L, Teramo K, Hieta-Heikurainen H, Koivisto V, Pelkonen R (1987) A controlled study of the influence of continuous subcutaneous insulin infusion treatment on diabetic retinopathy during pregnancy. Acta Med Scand 221 : 367-376

**Abstract**

**A Case of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)  
with Rapid Development and Dramatic Regression of  
Proliferative Retinopathy during Pregnancy**

Sachiko Yanase\*<sup>1</sup>, Nagayasu Toyoda\*<sup>1</sup>, Mika Arima\*<sup>2</sup> and Yukitaka Uji\*<sup>2</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University School of Medicine

\*<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Mie University School of Medicine

A 27-year-old woman, diagnosed with IDDM at the age of 20, was admitted to a hospital in April 1988 because of diabetic ketoacidosis, and then found to be pregnant. In May 1988, she was referred to our hospital for control of her diabetes.

At 8 weeks of pregnancy, no diabetic retinopathy was detected even though her glycemic control was poor. After normalizing her blood glucose level on the basis of self-monitoring, she developed retinopathy which progressed rapidly to the proliferative stage at 19 weeks. Photocoagulation was performed in the left eye. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) was started, and the target level for glycemic control was reset slightly higher, whereupon dramatic regression of the proliferative retinopathy was observed.

It appears that the transient proliferative retinopathy in this case was caused by a rapid and large decrease in blood glucose levels.