

糖尿病合併双胎妊娠における糖尿病網膜症の検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-07-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 柳沢, 慶香, 神原, 美沙, 田中, 紗代子, 鈴木, 智子, 大森, 安恵, 内潟, 安子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031902

糖尿病合併双胎妊娠における糖尿病網膜症の検討

¹東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）²海老名総合病院糖尿病センター

ヤナギサワ	ケイコ	カンバラ	ミサ	タナカ	サヨコ
柳沢	慶香 ¹	神原	美沙 ¹	田中	紗代子 ¹
スズキ	トモコ	オオモリ	ヤスエ	ウチガタ	ヤスコ
鈴木	智子 ¹	大森	安恵 ²	内潟	安子 ¹

(受理 平成29年2月6日)

Diabetic Retinopathy in Patients with Twin Pregnancy

Keiko YANAGISAWA¹, Misa KAMBARA¹, Sayoko TANAKA¹,
Tomoko SUZUKI¹, Yasue OMORI² and Yasuko UCHIGATA¹¹Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Diabetes Center, Ebina General Hospital

Aim: We aimed to investigate diabetic retinopathy and its association with clinical factors in Japanese patients with twin pregnancy.

Methods: Ten diabetic women had a twin pregnancy between 1977 and 2010. The incidence rate of deterioration in retinopathy was compared with 20 control patients with single pregnancy matched for diabetes type, age and retinopathy in early pregnancy. The clinical factor for diabetic retinopathy in twin pregnancy was also assessed.

Results: In the early pregnancy, 5 patients had simple retinopathy, 1 patient had proliferative retinopathy and the others had no retinopathy. In 4 patients, retinopathy deteriorated during pregnancy: from no retinopathy to simple retinopathy in 1 patient, from simple to preproliferative in 1 patient, and from simple to proliferative in 2 patients. There was no significant difference in the rate of deterioration in retinopathy as compared with control patients with single pregnancy (40 % vs 20 %). In twin pregnancy, the pre-pregnancy BMI in patients with deterioration in retinopathy was higher than that in patients without deterioration (25.6 ± 3.0 vs 20.0 ± 1.5 , $p < 0.05$).

Conclusion: This study did not show that twin pregnancy is a risk factor for the progression of retinopathy. Pre-pregnancy BMI was associated with deterioration in retinopathy.

Key Words: diabetic retinopathy, pregnancy, glycemic control, BMI, photocoagulation

緒 言

糖尿病合併妊娠では母体の血糖コントロールが悪い場合、母体にも児にも様々な合併症が起こるが、そのひとつに母体の糖尿病網膜症の発症および悪化

がある¹⁾²⁾。双胎妊娠では単胎妊娠に比べ循環血液量の増加が大きい、胎盤重量が重く胎盤から分泌されるホルモン量が多い³⁾、などの理由により、単胎妊娠に比べ妊娠中の網膜症への影響が強く網膜症が進展

✉: 柳沢慶香 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学糖尿病センター

E-mail: keikoy.dmc@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra2_E187

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

Table 1 Clinical characteristics of subjects

	Twin pregnancy n = 10	Singleton pregnancy n = 20	p value
Type of diabetes Type1/Type2	7/3	14/6	n.s.
Age (years)	29.5 ± 3.3	29.9 ± 3.6	n.s.
Duration of diabetes (years)	11.6 ± 8.9	14.0 ± 8.4	n.s.
Height (cm)	155.4 ± 6.3	159.0 ± 4.5	n.s.
BMI before pregnancy (kg/m ²)	22.2 ± 3.5	22.2 ± 2.9	n.s.
Weight gain during pregnancy (kg)	10.3 ± 4.2	11.6 ± 3.1	n.s.
Gestational age at delivery (weeks)	34.8 ± 4.1	38.6 ± 1.0	<0.05
Birth weight (total) (g)	4,263 ± 1,604	3,048 ± 541	<0.05
Placental weight (g)	923 ± 376	624 ± 148	<0.05

Data are shown as mean ± standard deviation. BMI, body mass index.

Table 2 Diabetic retinopathy during pregnancy in patients with twin pregnancy

Case	Type of diabetes	Retinopathy		Photocoagulation
		Early pregnancy	Late pregnancy	
1	1	Simple/Simple	Simple/Simple	-
2	1	No/No	No/No	-
3	1	No/No	No/No	-
4	1	Simple/Simple	Proliferative/Proliferative	+
5	1	Proliferative/Proliferative	Proliferative/Proliferative	-
6	1	No/No	No/No	-
7	1	Simple/Simple	Proliferative/Proliferative	+
8	2	Simple/Simple	Simple/Simple	-
9	2	No/No	Simple/Simple	-
10	2	Simple/Simple	Preproliferative/Preproliferative	+

しやすい可能性がある。双胎妊娠における糖代謝の検討はわが国でも報告されている⁴⁾が、糖尿病合併妊娠における網膜症の検討は少ない。

今回、私たちは糖尿病合併双胎妊娠における網膜症進展率を単胎妊娠と比較し、双胎妊娠が網膜症進展に与える影響を検討した。また、双胎妊娠における妊娠中の網膜症進展の危険因子を検討した。

対象および方法

対象は1977～2010年に東京女子医科大学糖尿病センターで妊娠中の管理を行い、出産した糖尿病合併妊婦である。糖尿病合併双胎妊婦10例のうち7例が1型糖尿病、3例が2型糖尿病であった。糖尿病型、年齢、妊娠初期の網膜症の程度をマッチさせた糖尿病合併単胎妊婦20例を対照として、妊娠中の網膜症の悪化頻度を比較した。各々の分娩時平均年齢は29.5歳、29.9歳、分娩までの罹病期間は11.6年、14.0年、妊娠前body mass index (BMI)は22.2 kg/m²、22.2 kg/m²であった (Table 1)。

さらに、双胎妊婦を妊娠中の網膜症の悪化の有無により網膜症悪化群と非悪化群に分け、母体臨床像を比較し網膜症悪化因子を検討した。検討を行った

因子のうち、妊娠後の急激な血糖上昇は妊娠初期から中期にかけてHbA1またはHbA1cが2%以上低下した場合とした。

網膜症は原則的に妊娠初期、中期、後期の3回、当センター眼科医によって判定され、網膜症の程度によってはさらに頻回に診察を行い、必要に応じて網膜光凝固術などの加療が行われた。網膜症は改変Davis分類に従い、網膜症なし、単純網膜症、増殖前網膜症、増殖網膜症に分類し⁵⁾、片眼でも進展がみられた場合は悪化ありとした。

データは平均±標準偏差で示した。統計学的検討はSPSS version17を用い、2群間の頻度の比較は χ^2 検定、2群間の平均の比較には正規分布であるものは対応のないt検定、正規分布でないものはMann-Whitney U検定を行った。なお、正規性の検定はShapiro-Wilksの検定を用いた。p<0.05を統計学的有意とした。

なお、本研究は東京女子医科大学倫理委員会により承認を得て行われた (承認番号第3554号)。

Table 3 Clinical factors for retinopathy in twin pregnancy

	Deterioration of retinopathy Yes n = 4	Deterioration of retinopathy No n = 6	p value
Type of diabetes n (%)			
Type 1	2 (50)	5 (83)	n.s.
Type 2	2 (50)	1 (17)	
Age at onset of diabetes (years)	18.0 ± 11.7	17.5 ± 5.9	n.s.
Age at delivery (years)	28.5 ± 3.0	30.2 ± 3.5	n.s.
Duration of diabetes (years)	10.8 ± 9.7	12.2 ± 9.3	n.s.
BMI before pregnancy (kg/m ²)	25.6 ± 3.0	20.0 ± 1.5	<0.05
Height (cm)	153.5 ± 4.4	156.7 ± 7.4	n.s.
Weight gain during pregnancy (kg)	10.5 ± 3.9	10.1 ± 4.8	n.s.
Rapid tightening of glycemic control n (%)	3 (75)	0 (0)	
Treatment n (%)			
Diet	0 (0)	1 (17)	
Insulin therapy	4 (100)	5 (83)	
Nephropathy n (%)	1 (25)	0 (0)	
Gestational age at delivery (weeks)	35.3 ± 2.5	34.4 ± 5.1	n.s.
Cesarean section n (%)	4 (100)	3 (50)	
Birth weight (total) (g)	4,130 ± 1,259	4,352 ± 1,912	n.s.
Placental weight (g)	953 ± 433	899 ± 375	n.s.
Pregnancy-induced hypertension n (%)	0 (0)	1 (17)	

Data are shown as mean ± standard deviation. BMI, body mass index.

Rapid tightening of glycemic control; fall in HbA1c > 2 % from first trimester to second trimester.

結 果

1. 双胎妊婦における妊娠中の網膜症の推移

双胎妊婦 10 例の妊娠中の網膜症の推移を Table 2 に示す。妊娠初期には 10 例中 5 例に単純網膜症、1 例に増殖停止網膜症を認めた。その後の妊娠期間中、4 例に網膜症悪化を認めた。

症例 4 および 7 は妊娠初期には両眼単純網膜症であったが、両眼とも増殖網膜症に進展し妊娠中に網膜光凝固術が施行された。症例 9 は妊娠初期には網膜症を認めなかったが、妊娠後期には両眼に単純網膜症が出現した。症例 10 は妊娠初期の両眼単純網膜症から両眼とも増殖前網膜症に悪化し、妊娠中に網膜光凝固術が施行された。妊娠前に両眼の光凝固療法を行い、増殖停止状態となってから妊娠した症例 5 は妊娠中の悪化は認められなかった。

なお、妊娠初期から黄斑浮腫や視力障害を認める症例はなかった。

2. 双胎妊婦および単胎妊婦における妊娠中の網膜症悪化頻度の比較

妊娠中に網膜症が悪化したのは双胎妊婦 10 例中 4 例 (40 %), 単胎妊婦 20 例中 4 例 (20 %) であり、両群間に有意な差はみられなかった。なお、妊娠前 BMI, 妊娠中の体重増加に両群間で差は認められな

かったが、総出生時児体重、胎盤重量は単胎妊娠に比べ双胎妊娠で有意に高値であった。

3. 双胎妊婦での網膜症悪化の危険因子と関連因子の検討

双胎妊婦において、妊娠中網膜症悪化を認めた群と悪化のみられなかった群で臨床的因子を比較したところ、分娩時年齢、糖尿病罹病期間、妊娠中の体重増加に両群間で差はみられなかった (Table 3)。悪化を認めた群では、妊娠前 BMI が $25.6 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ と悪化のみられなかった群の $20.0 \pm 1.5 \text{ kg/m}^2$ に比べ高値であった。また、妊娠後に急激な血糖コントロールを行った妊婦は悪化を認めた群で 4 例中 3 例 (75 %) であったが、悪化のみられなかった群では存在しなかった。

分娩結果に関しては、網膜症悪化を認めた群で悪化のみられなかった群に比べ帝王切開率が高い傾向にあった。その他、分娩週数、出生時児体重、腎症、妊娠高血圧症候群発症に両群間で差は認められなかった。

考 察

双胎妊婦 10 例のうち妊娠初期には 5 例に単純網膜症、1 例に増殖網膜症を認め、その後の妊娠期間中に 4 例に網膜症悪化を認めた。双胎妊婦における網

膜症悪化頻度は対照単胎妊婦に比べ有意な差はみられなかった。双胎妊婦のうち網膜症悪化を認めた妊婦は悪化のみられなかった妊婦に比べ妊娠前 BMI が高く、妊娠後に急激な血糖コントロールを行った妊婦の頻度が高いという結果であった。

糖尿病合併妊婦における妊娠中の網膜症の悪化には妊娠による母体の変化が関与している。まず、妊娠時には循環血液量や心拍出量が増加する。妊娠後期には循環血液量は非妊娠時に比べ、単胎妊娠では 1,200 mL 程度、さらに双胎妊娠では 1,700 mL 増加する³⁾といわれている。そして、循環血液量の増加に伴い網膜血流量も増加し、網膜症悪化の一因となりうると考えられる。また、妊娠中は凝固亢進、線溶抑制状態にあるが、単胎妊娠に比べ双胎妊娠ではさらにこの変化が大きい⁶⁾。さらに、妊娠中は胎盤で様々なホルモンが産生され、これらのホルモンも網膜症進展に影響すると考えられる。プロゲステロン、胎盤性ラクトゲンはインスリン依存型糖尿病合併妊婦のうち網膜症の進展を認めた症例において血中濃度が高値であった⁷⁾と報告されている。また、胎盤性ラクトゲンの合成促進因子である insulin growth factor-1 が 1 型糖尿病合併妊婦で妊娠中期以降に上昇し、特に網膜症進展を認めた症例で増加が著明であった⁸⁾との報告もある。単胎妊娠に比べ胎盤重量の大きい双胎妊娠では、これらのホルモン変化も単胎妊娠に比べ大きい。

以上のように、双胎妊娠では単胎妊娠に比べ妊娠による母体の変化は大きく、双胎であること自体が妊娠中に網膜症を悪化させる要因となると考えられる。しかし、本検討では双胎妊娠と単胎妊娠の間で妊娠中の網膜症の悪化頻度に有意な差はみられなかった。本検討の対象においては、双胎妊娠では単胎妊娠に比べ総胎児体重、胎盤重量が重かったものの、分娩週数は早く、母体の体重増加は単胎妊娠と同等であり、分娩週数が早かったことによって循環血液量の増加がそれほど大きくなかった可能性がある。本検討の双胎妊婦は 10 例と少なく、さらに症例数を重ね検討をする必要がある。

妊娠中網膜症悪化の認められた双胎妊婦では、悪化のみられなかった双胎妊婦に比べ妊娠前 BMI が高値であった。また、網膜症悪化の認められた症例 4 例のうち 3 例が妊娠後に急激な血糖コントロール改善を行ったのに対し、悪化のみられなかった症例では 1 例も妊娠後に急激な血糖コントロールを行った症例はなかった。これは、妊娠中に網膜症悪化を

認めた症例は妊娠前の血糖コントロールや体重の管理が不十分であったということを示すと考えられる。妊娠前の血糖コントロール不良⁹⁾、妊娠初期の急激な血糖是正⁹⁾は妊娠中の網膜症悪化の要因となることが知られており、単胎妊娠でも双胎妊娠でも妊娠前からの管理が重要であることが示された。なお、今回の検討では 1977~2010 年と長期間から対象を抽出しており、HbA1c の測定方法が変わってきているため正確な妊娠前の血糖コントロールに関する比較はできなかった。

また、これまでの研究では長い糖尿病罹病期間^{10)~12)}、妊娠初期の黄斑浮腫・視力障害¹⁰⁾¹³⁾、高血圧・妊娠高血圧症候群の合併¹¹⁾¹³⁾等が妊娠中の網膜症悪化の危険因子となることが報告されているが、今回の検討では網膜症悪化を認めた群と悪化のみられなかった群では糖尿病罹病期間に差はなく、高血圧や腎症の合併頻度にも有意差はみられなかった。また、妊娠初期から黄斑浮腫や視力障害を認める妊婦もいなかった。

妊娠中網膜症悪化のみられた 4 例はすべて帝王切開になっているが、これは網膜症悪化自体で帝王切開適応となったためと考えられる。

今回の検討では、双胎妊娠が網膜症進展の危険因子となることを示すことはできなかった。双胎妊娠の妊娠中の網膜症悪化には妊娠前 BMI 高値と妊娠後の急激な血糖低下が関与している可能性があり、妊娠前からの管理の重要性が確認された。わが国では双胎妊娠の頻度は低く、多数での検討は難しい。しかし、最近の妊婦の高齢化と生殖補助医療の発達と普及により、今後は糖尿病を合併した双胎妊娠も増加する可能性がある。単胎妊娠と比較した双胎妊娠の特徴を理解することは双胎妊婦の管理に重要であり、さらに症例を重ね検討を続ける必要があると考える。

利益相反 (COI) :

内湯安子：講演料：ノボ・ノルディスクファーマ、サノフィ、武田薬品工業、田辺三菱製薬、小野薬品、日本イーライリリー、MSD、奨学寄附金：ノバルティスファーマ、アステラス製薬、ファイザー、中外製薬、ベーリンガーインゲルハイム、アストラゼネカ、協和発酵キリン、アルコン、大塚製薬、ニプロ、日本イーライリリー、興和、エーザイ、武田薬品工業、サノフィ、田辺三菱製薬、MSD、小野薬品、ノボ・ノルディスクファーマ、テルモ、大日本住友製薬、第一三共株式会社、治験：ノボ・

ノルディスクファーマ, サノフィ, 日本イーライリリー,
中外製薬

文 献

- 1) **Melamed N, Hod M**: 54 Diabetic retinopathy. *In* Textbook of Diabetes and Pregnancy Third edition (Hod M, Jovanovic LG, Di Renzo GC et al eds), pp453-465, CRC Press, London and New York (2016)
- 2) **大森安恵**: 妊娠時の糖尿病網膜症. 糖尿病と妊娠 **12**: 10-15, 2012
- 3) **荒木 勤, 進 純郎, 兼子和彦**: 双胎における妊娠中および分娩時の管理—Section 1 双胎における妊娠中の管理—5. 双胎の妊婦管理. 「双胎」, pp138-144, 金原出版, 東京 (1993)
- 4) **Ihara M, Mitao M, Yamasaki H et al**: Analysis of glucose tolerance in twin gestations using an oral glucose load. *Hum Metab Res* **34**: 338-340, 2002
- 5) **船津英陽**: 糖尿病網膜症の所見と重症度分類. 月刊糖尿病 **2**: 49-56, 2010
- 6) **小西隆裕, 大塚博光, 会沢芳樹ほか**: 双胎妊娠における凝固線溶系—出産時における母体血および臍帯血での検討. 血栓止血誌 **6**: 458-466, 1995
- 7) **Larinkari J, Laatikainen L, Ranta T et al**: Metabolic control and serum hormone levels in relation to retionopathy in diabetic pregnancy. *Diabetologia* **22**: 327-332, 1982
- 8) **Ringholm L, Vestgaard M, Laugesen CS et al**: Pregnancy-induced increase in circulating IGF-I is associated with progression of diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res* **21**: 25-30, 2011
- 9) **Chew EY, Mills JL, Metzger BE et al**: Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* **18**: 631-637, 1995
- 10) **Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ et al**: Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabet Med* **18**: 573-577, 2001
- 11) **Rahman W, Rahman FZ, Yassin S et al**: Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetes mellitus. *Clin Experiment Ophthalmol* **35**: 231-236, 2007
- 12) **Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L et al**: Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia* **53**: 1076-1083, 2010
- 13) **Vestgaard M, Ringholm L, Laugesen CS et al**: Pregnancy-induced sight-threatening diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Diabet Med* **27**: 431-435, 2010