

## 妊娠時糖代謝異常からみた糖尿病発症に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8746">http://hdl.handle.net/2297/8746</a>

## 妊娠時糖代謝異常からみた糖尿病発症に関する研究

金沢大学医学部公衆衛生学講座 (主任: 岡田 晃教授)

国立金沢病院産婦人科 (部長: 高邑昌輔博士)

丹 後 正 紘

(昭和53年10月30日受付)

本論文の要旨の一部は1979年第13回日本成人病学会シンポジウム妊娠合併症の対策において発表した。

糖尿病は遺伝をもとにして、インスリン作用の不足によっておこる糖代謝の異常状態であると理解されているが、この発症を促す因子の一つに妊娠があげられている。妊娠時に尿糖がしばしばみられることは古くから知られており、かつてはこの現象を利用して妊娠の診断にさえ利用しようとしていた。尿糖の出現する主な理由は、妊娠によって増加する性ステロイドホルモンによる糸球体濾過率の増加と、糖再吸収能の低下によるものとされているが、妊娠にともなってしばしばみられる尿糖を全て妊娠による生理的現象としてかたづけるわけにはいかない。事実尿糖陽性の妊婦に糖負荷試験をおこなうと、しばしば種々の程度の糖代謝異常を認めることができる。これらの妊娠時の糖代謝異常は産後に正常に復する場合が多いが、次回の妊娠で再度糖代謝異常を来し、妊娠をくりかえすうちに、やがて真性の糖尿病になっていく症例を著者は産科的立場から経験している。また中年以後に発症する糖尿病婦人の既往に死産や、反復する流早産、巨大児分娩、羊水過多、奇形児分娩等の産科異常を認めることはよく知られている<sup>1)</sup>。Jackson<sup>2)</sup>は巨大児分娩の傾向が母体の糖尿病が発症する30年も前からみられることに注目している。Malins<sup>3)</sup>も糖尿病と診断された婦人に巨大児分娩の既往が多いと指摘している。巨大児分娩した婦人が全てprediabetesとはいえないにしても、prediabetesの特性を濃厚に備えているといえる。

このように中年以後における糖尿病の発症に関し

て、妊娠中の尿糖または糖代謝異常、あるいは異常な産科歴が何等かの予告的な意味をもつものであるなら、妊娠は糖尿病のscreeningをするのによい機会といえることができる。すなわち産科医は、将来の糖尿病発症に対し、リスクの高い患者をscreeningし得る格好な立場にあると言える。そしてこのような患者に適切な生活上の指導を与えることによって中年以後の糖尿病の発生率を低下させることができれば、産科医の役目はただ分娩だけでなく、大きく成人病予防または母性の健康管理という点から非常に重要となってくる。この点に関してわが国では理解はされているが、prospectiveなfollow upによって事実を裏づける成績がまだ得られていないのが現状である。そこで著者は1965年から妊婦定期検診で尿糖2回以上陽性の妊婦全例に糖負荷試験をおこない、糖尿病型を呈したものは、産後再び糖負荷試験をおこなって、正常に復したものをgestational diabetesと診断し、その妊娠中の糖代謝並びにその予防について特にprospectiveな追跡調査をおこなって注目すべき所見を得たのでここに報告する。

### 研究対象および研究方法

1965年から1977年までの国立金沢病院産婦人科における分娩総数は12227例で、その妊婦定期検診で、尿糖がウリステックスで2回以上陽性の場合に、全例に糖負荷試験をおこなった。1965年から1969年までは糖負荷試験として飽食試験をおこなった。すなわち

Study of onset of diabetes mellitus from the point of view of abnormal glucose metabolism in pregnancy. Masahiro Tango, Department of Public Health (Director: Prof. A. Okada), School of Medicine, Kanazawa University and Department of Obstetrics and Gynecology (Chief: Dr. S. Takamura), National Kanazawa Hospital.

300gの米飯を摂取し、食後2時間値、3時間値がともに140mg/dl(耳朶血、Hagedorn Jensen法)以上のものを糖尿病研究班の判定基準にしたがい糖尿病とし、2時間値、3時間値がともに140mg/dl未満のものを正常とした。いずれにも属さないものを境界型(疑糖尿病群)とした。1970年からは50gブドウ糖(トレーランG)経口負荷試験(OGTT)をおこない、日本糖尿病学会の勧告値に従って分類した。すなわち1時間値が160mg/dl以上、2時間値130mg/dl以上(静脈血、Autoanalyzer法)のものを糖尿病型とし、1時間値140mg/dl以下、2時間値100mg/dl以下のものを正常型とし、正常型にも糖尿病型にも属さないものを境界型とした。血清インスリン(Immuno Reactive Insulin, IRI)の測定は、1973年から血糖検査と同時にこない、固相法ラジオイムノアッセイの原理にもとづく血中インスリン濃度測定用のインスリンキット第一を使用した。また催糖尿病的に作用するとされているHuman Placental Lactogen (HPL)は1973年から正常妊婦、high risk pregnancyの妊婦等820例1560検体の血清について測定した。測定にはフランス原子力庁が製造したHPLラジオイムノアッセイ(固相法)用キットを使用した。

研究成績

1. 妊娠時の尿糖出現の頻度と gestational diabetes との関係

当院では正常妊娠は通常妊娠7ヵ月までは月に1回、妊娠8、9ヵ月は2週毎に、妊娠10ヵ月は毎週一度の診察を受けるよう指導している。妊婦定期検診のたびに routine に尿糖検査をおこなっている。その時刻は午前9時から午前11時頃で、朝食後2時間から4時間の間になる。検査方法は、自排の中間尿で、ウリステックスを使用している。ウリステックスは感度が0.1%(100mg/100ml)でブドウ糖に対し特異的とされている。1965年から1977年までの間の妊娠12227例のうち尿糖2回以上出現したものは1232例(10.1%)であった。図1は尿糖2回以上陽性者の尿糖初発現時期の頻度を示したもので、妊娠初期から漸次増加して、妊娠8ヵ月が最高であった。斜線で示した gestational diabetes では特に妊娠初期から発現しやすいという結果は得られなかったが傾向として妊娠中期に発現頻度の高いことがわかった。次に尿糖陽性を示した妊婦1854例について尿糖陽性回数と頻度をしらべてみると、尿糖1回だけのもの622例(33.5%)、2回陽性のもの266例(14.3%)、3回陽性のもの238例(12.8%)、4回陽性例は208例(11.2%)、5回以上陽性は520例(28.0%)であった。gestational diabetes の尿糖陽性回数は表1に示した如くで、4回以上尿糖陽性になると gestational diabetes の頻度が増加する。尿糖3回以下と、4回以上、4回以下と5回以上、および3回以下、4回、5回以上のそれぞれの間に  $\chi^2 = 15.71$ ,  $\chi^2 = 21.86$ ,  $\chi^2 = 22.69$  が得られ、1%以下の危険率で有意であった。また Bartholomew 法による傾向検定で  $\chi^2 = 22.69$ ,  $-p_{12} = 0.71$  が得られ、1%以下の危険率で単調増加傾向が認められた。

2. 尿糖2回以上陽性者の糖負荷試験の成績

1965年から1969年までは表2のように、尿糖2回以上陽性者には糖負荷試験として飽食試験をおこなっ

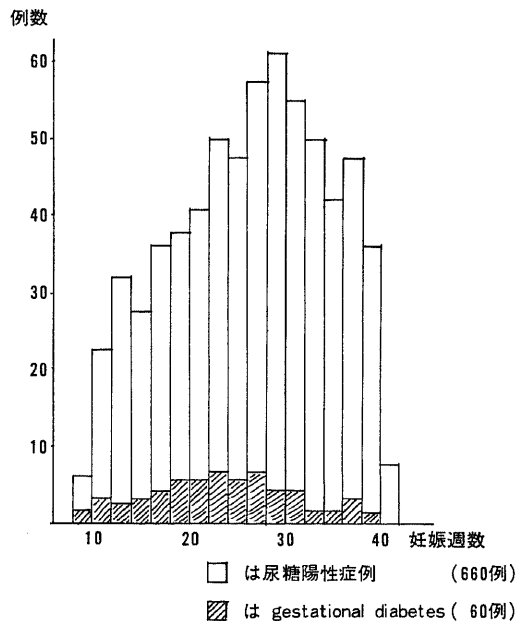


図1 尿糖陽性例および gestational diabetes の尿糖初発現時期とその発現頻度

表1. 尿糖陽生回数と Gestational Diabetes の頻度

尿糖陽性回数	例数	そのうちの gestational diabetes
2	266	6 (2.3%)
3	238	5 (2.1%)
4	208	8 (3.8%)
5回以上	520	45 (8.7%)
	1232	64 (5.2%)

た。360例のうち正常型223例(61.9%)、境界型104例(28.9%)、糖尿病型33例(9.2%)の成績を得た。糖尿病型33例のうち gestational diabetes は26例であった。これはこの間の妊婦総数4581例の0.6%にあたる。尿糖2回以上陽性で、糖負荷試験をうけた360例の7.2%にあたる。1970年から1977年の間は50g OGTTをおこない、尿糖2回以上陽性者872例のうち、正常型498例(57.1%)、境界型322例(36.9%)、糖尿病型52例(6.0%)であった。糖尿病型52例のうち gestational diabetes は40例で、この間の妊婦総数7646例の0.5%にあたる。また糖負荷試験をうけた872例の4.6%にあたる。全期間をとおしての gestational diabetes は合計66例で、分娩総数12227例の0.5%であった。

3. gestational diabetes, 境界型, 正常型における初経産別の平均年齢, 糖尿病家族歴の有無, 肥満度について

表3は gestational diabetes の初産, 経産婦の割合, 平均年齢, 3親等内の糖尿病家族歴の有無, 非妊時の肥満度についてしらべたものである。gestational diabetes 66例のうち, 初産婦7例, 経産婦59例で, 経産婦の方がはるかに多かった。gestational diabetes の平均年齢も対照例に比べるとやや高令であった。また gestational diabetes で3親等内の糖尿病家族歴を有する者をみると66例のうち20例(30.3%)で対照例より高率であった。Bartholomew法によっても1%以下の有意水準にて3親等内の糖尿病家族歴を有する者は gestational diabetes になる傾向が高かった。次に非妊時の肥満度についてしらべた。肥満度は次式より算出した。

$$\text{肥満度} = \frac{\text{体重} - \text{標準体重}}{\text{標準体重}} \times 100 (\%)$$

$$\text{標準体重} = (\text{身長} - 100) \times 0.9$$

表2. 尿糖2回以上陽性者の糖負荷試験の成績

	分娩件数	尿糖2回以上陽性者	正常型	境界型	糖尿病型
1965~1969 (飽食試験)	4,581	360 (7.9%)	223 (61.9%)	104 (28.9%)	33 (9.2%)
1970~1977 (50g OGTT)	7,646	872 (11.4%)	498 (57.1%)	322 (36.9%)	52 (6.0%)
	12,227	1,232 (10.1%)	721 (58.5%)	426 (34.6%)	85 (6.9%)

表3. Gestational Diabetes, 境界型, 正常型における初経産別の平均年齢, 糖尿病家族歴の有無, 肥満度について

	平均年齢	3親等内の糖尿病家族歴の有無	非妊時の肥満頻度
Gest. D. M			
初産 7例	26.4才	20/66 (30.3%)	5/66 (7.6%)
経産 59例	28.2		
境界型			
初産 58例	26.0	25/140 (17.9%)	9/140 (6.4%)
経産 82例	27.8		
正常型			
初産 224例	25.4	29/330 (8.8%)	20/330 (6.1%)
経産 106例	27.9		

+ 20%以上を病的肥満とし、その頻度をしらべたところ gestational diabetes では 66 例中 5 例 (9.6%) で対照例よりやや頻度は高かったが、有意の差はなかった。

4. 血糖値

図 2 は正常婦人の非妊時 35 例、正常妊婦の妊娠初期 (第 1・三半期) 62 例、中期 (第 2・三半期) 142 例、後期 (第 3・三半期) 165 例における 50g OGTT の血糖値をしらべたものである。空腹時血糖値の平均値は非妊時 87.5mg/dl、妊娠初期 78.5mg/dl、妊娠中期 72.0mg/dl、妊娠後期 69.5mg/dl と少しずつではあるが妊娠経過とともに低下する傾向がみられた。血糖曲線の推移にも同様の傾向がみられたが、妊娠中は糖負荷後 30 分値と 60 分値の差が一般に減少し、妊娠初期では 60 分値がかえって最高値を示した。図 3 は妊娠後期における正常妊婦、境界型、gestational diabetes の 50g OGTT の血糖値を比較したものである。正常非妊婦および正常妊婦の場合、糖負荷後 30 分値が最高値を示したが、gestational diabetes では 60 分値が最高値を示した。

5. 血清 IRI 値

図 4 は正常妊娠経過ともなう血清 IRI 値の推移を示したものである。空腹時 IRI 値は非妊時 10.2μU/

ml、妊娠初期 11.4μU/ml、妊娠中期 11.8μU/ml、妊娠後期 17.2μU/ml で妊娠経過とともにわづかであるが上昇する傾向がみられた。糖負荷後の IRI 曲線にも同様の傾向がみられ、正常婦人では非妊時も妊娠時にも糖負荷後 30 分値が最高値を示した。図 5 は妊娠後期における正常妊婦、境界型、gestational diabetes の血清 IRI 値を比べたもので、正常妊婦では糖負荷後 30 分値が最高値を示したが、gestational diabetes では 60 分値が最高値を示した。

6. insulinogenic index について

糖負荷後のインスリン反応を index で表わして糖尿病診断に役立てようとしてされている。例えば小坂<sup>4)</sup>によれば糖尿病では index は一様に 0.8 未満であるという。著者もこの点について調査した。図 6 は妊娠中期に 50g OGTT をおこない、糖負荷後 30 分後の血糖上昇量に対する血清 IRI 上昇量の比  $\Delta$ IRI /  $\Delta$ BS すなわち insulinogenic index を検討したものである。この index が 0.8 未満を示す症例の頻度は正常妊婦では 68 例中 13 例 (19.1%)、境界型では 43 例中 16 例 (37.2%)、糖尿病型では 40 例中 39 例 (97.5%)、巨大児 (生下時体重 4000g 以上) を分娩した妊婦では 21 例中 17 例 (81.0%) であった。gestational diabetes で巨大児を分娩した例は全て 0.3 未満であった。

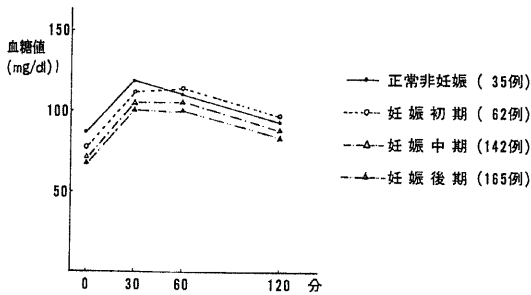


図 2 正常妊娠経過の糖負荷試験における血糖値の推移

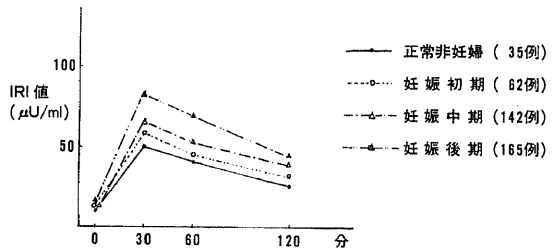


図 4 正常妊娠経過の糖負荷試験における IRI 値の推移

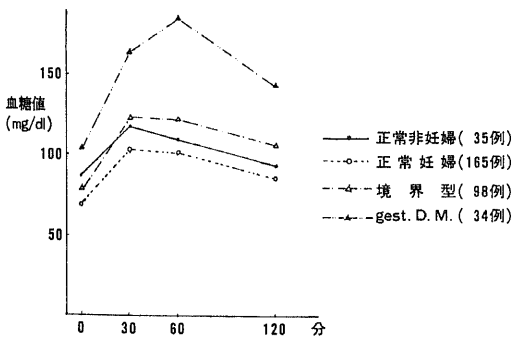


図 3 妊娠後期における各病態の糖負荷試験時の血糖値の推移

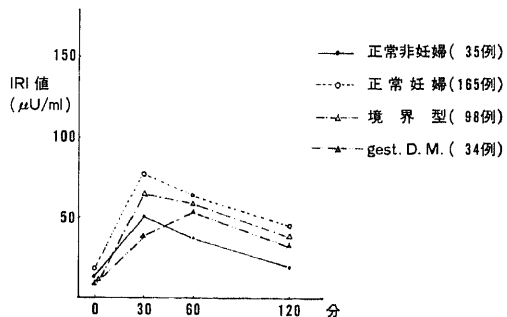


図 5 妊娠後期における各病態の糖負荷試験時の IRI 値の推移

7. 正常妊婦と gestational diabetes の血清 HPL 値について

HPL はジンチチウム細胞で産生される蛋白ホルモンで妊娠初期から出現し、妊娠の経過にともなって増加し、妊娠末期に plateau に達することが知られているが、diabetogenic な特性をもっていることが認められている。図7は正常妊婦300例と gestational diabetes 30例のHPL値を示したものであるが、

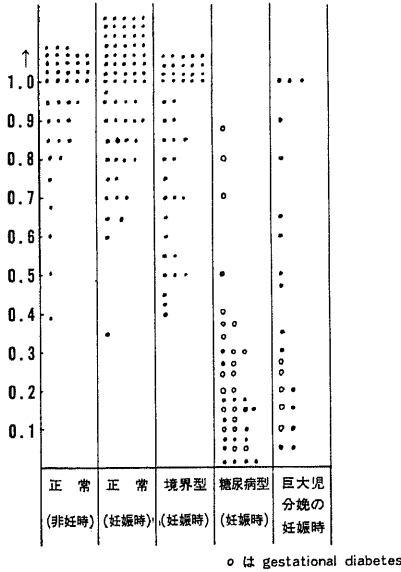


図6 妊娠中期における 50g GTT 時の  $\Delta$ IRI/ $\Delta$ BS (30分)

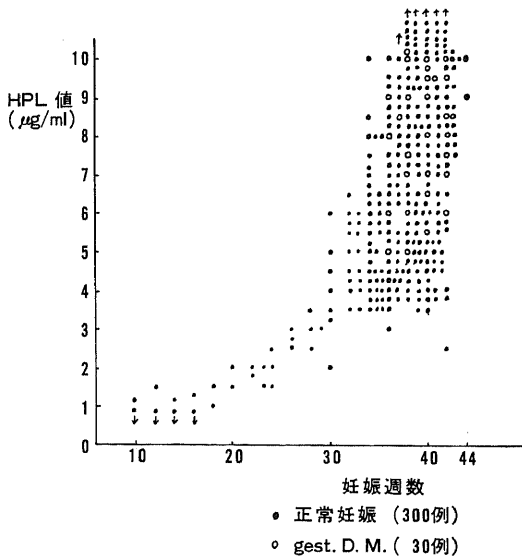


図7 正常妊娠と gestational diabetes の血清 HPL 値

gestational diabetes が特に正常妊娠例に比べて高値をとる傾向はみられなかった。

8. gestational diabetes の follow up 成績

gestational diabetes 66例のうち37例について follow up することができた。その追跡期間は表4のとおりである。1965～1972年群の16例は5年以上経過しており、これに50g OGTTをおこなった結果6例(37.5%)が糖尿病型を示した(表5)。そのうちの1例(追跡期間10年)はすでに、clinical diabetes に進行していた。1973～1977年群の21例では8例(38.1%)が糖尿病型を示した。この8例の妊娠中の insulinogenic index は全て0.8未満であった。

9. gestational diabetes の糖尿病家族歴の有無と follow up 成績

表6は gestational diabetes で3親等内の糖尿病家族歴の有無をしらべたものである。1965～1972年群の16例のうち、follow up でGTT正常型を示した10例において糖尿病家族歴のあるものは1例(10.0%)であり、follow up でGTT糖尿病型を示した6例のうち3例(50.0%)が糖尿病の家族歴を有した。1973～1977年群の21例では、follow up でGTT正常型を示した13例のうち3例(23.1%)に糖尿病家族歴を認めたが、follow up で糖尿病型を示したものでは8例のうち3例(32.5%)に糖

表4. Gestational Diabetes の Follow up 期間と例数

分娩後の f.up 期間	例 数
0 ～ 1 年	3
1 ～ 2	7
2 ～ 3	5
3 ～ 4	6
4 ～ 5	0
5 ～ 6	2
6 ～ 7	1
7 ～ 8	2
8 ～ 9	0
9 ～ 10	4
10 年 以上	7
	37例

尿病家族歴を認めた。すなわち 1965 年から 1977 年の間の gestational diabetes で follow up できた 37 例において、GTT 正常型を示した 23 例のうち 4 例 (17.4%) に糖尿病家族歴を認め、follow up で GTT 糖尿病型を示した 14 例では 6 例 (42.9%) に糖尿病家族歴を認めた。

10. gestational diabetes の巨大児分娩率

表 7 は gestational diabetes で巨大児分娩をした頻度を示したものである。1965 ~ 1972 年群の gestational diabetes 16 例において、follow up で GTT 正常型を示した 10 例のうち 1 例 (10.0%) が巨大児分娩の既往があり、follow up で GTT 糖尿病型を示した 6 例のうち 2 例 (33.3%) に巨大児分娩の既往がみられた。1973 ~ 1977 年群では 21 例の gestational diabetes を follow up して、GTT 正常型を示した 13 例のうち 2 例 (15.4%) に巨大児分

娩の既往があり、GTT 糖尿病型を示した 8 例のうち 3 例 (37.5%) に巨大児分娩の既往があった。すなわち gestational diabetes で follow up できた 37 例において GTT 正常型 23 例のうち 3 例 (13.0%) に巨大児分娩の既往があり、GTT 糖尿病型を示した 14 例のうち 5 例 (35.7%) に巨大児分娩の既往がみられた。

考 察

1. 尿糖陽性回数と OGTT 異常との関係

現在妊婦に対する尿糖検査は定期検診の度に routine におこなわれている。そして諸家の報告<sup>5)6)</sup>と同様に、妊娠後半になるにつれ尿糖陽性を示す症例が増加してくることがわかった。妊娠時の尿糖の頻度に関するわが国の最近の諸家の報告では、7.4%<sup>5)</sup>から 24.1%<sup>7)</sup>にまで及んでいる。当院では尿糖 2 回陽性(ウリステイックス)者の頻度は 10.1%であった。

表 5. Gestational Diabetes の予後

	gest. D. M.	follow up 例	follow up で GTT が D. M. 型
1965 ~ 1972	33	16	6 (37.5%)
1973 ~ 1977	33	21	8 (38.1%)
	66	37	14 (37.8%)

表 6. Gestational Diabetes の糖尿病家族歴の有無

	follow up 例	f. up で GTT 正常型の糖尿病家族歴の有無	f. up で GTT が D. M 型の糖尿病家族歴の有無
1965 ~ 1972	16	1 / 10 (10.0%)	3 / 6 (50.0%)
1973 ~ 1977	21	3 / 13 (23.1%)	3 / 8 (37.5%)
	37	4 / 23 (17.4%)	6 / 14 (42.9%)

表 7. Gestational Diabetes の巨大児分娩率

	follow up 例	f. up で GTT 正常型の巨大児分娩率	f. up で GTT が D. M 型の巨大児分娩率
1965 ~ 1972	16	1 / 10 (10.0%)	2 / 6 (33.3%)
1973 ~ 1977	21	2 / 13 (15.4%)	3 / 8 (37.5%)
	37	3 / 23 (13.0%)	5 / 14 (35.7%)

Fine<sup>9)</sup>によれば妊婦にブドウ糖50g経口負荷させるとその90%に尿糖が観察されるという。このような頻度の差を来す原因として食事の内容や摂取量あるいは食後から尿糖検査までの時間、さらに妊婦定期検診の受診回数や尿糖の検出方法等があげられる。現在当院で用いているウリステイックスはブドウ糖酸化酵素によるブドウ糖に特異的な検出方法で、尿中のブドウ糖含有量100mg/100mlまで検出できる鋭敏で簡単な検査法で、食後2時間から4時間に検査している。正常婦人は血糖値が150mg/dlぐらにならないと尿糖を認めないが、妊婦の場合には血糖値が80mg/dlですでに尿糖を認める症例がしばしばみられる。妊婦に尿糖を見やすい原因として、妊婦の腎機能をしらべた成績によると、糸球体濾過率は増加し、ブドウ糖尿細管吸収率は低下しているとの報告が多い<sup>9)10)</sup>。そしてそれにはfetoplacental unitで産生される大量のestrogenの作用によって血中のglucocorticoidが増加するためとされている。しかし厳密には妊娠時の尿糖が妊娠に伴う一過性のものなのか、あるいは妊娠を契機に発症してきた糖尿病によるものなのかは血糖検査によって鑑別しなければならない。著者の成績では1965年から1969年の間は4581例の妊婦から360例(7.9%)の尿糖2回以上陽性者を検出し、それらに飽食試験をして137例(3.0%)の糖代謝異常者をscreeningした。また1970年から1977年の間は7646例の妊婦から872例(11.4%)の尿糖2回以上陽性者を検出し、それらに50g OGTTをおこなって374例(4.9%)の糖代謝異常者(境界型を含む)をscreeningした。本田<sup>11)</sup>は1169例の妊婦から18例(0.15%)の糖代謝異常者を検出し、杉山は2875例の妊婦から66例(2.3%)の糖代謝異常者を検出している。また川上<sup>6)</sup>は396例の妊婦から20例(5.0%)の糖代謝異常者を検出している。なおこれらは全て50g OGTTによるものである。Wilkerson<sup>12)</sup>は17000例の妊婦にまず50g OGTTをおこない、1時間値130mg/dl(静脈血、Somogyi-Nelson法)以上かもしくは糖尿病が疑われる産科歴を有するものにさらに100g OGTTをおこない、空腹時110mg/dl、1時間値170mg/dl、2時間値120mg/dl、3時間値110mg/dlのうち2つ以上がこの値を越える時に糖代謝異常と診断し、17000例の妊婦から6.2%の糖代謝異常者を検出した。なお表1に示すように尿糖陽性回数が4回以上になるとgestational diabetesの頻度が高くなることが示唆され、尿糖陽性回数2回以上の症例に50 OGTTをおこなうことが妥当と考えられる。

## 2. 妊娠中の糖代謝

### 1) 妊娠による変化

Jackson<sup>13)</sup>, Hagen<sup>14)</sup>らは妊娠中の空腹時血糖が低いことを指摘し、著者も同様の成績を得た。これは胎児のために糖利用能が高まり、母体には一種の飢餓状態がくるためだと説明されている。血糖値は非妊時の場合糖負荷後30分値が最高値であったが、妊娠時には糖負荷後30分値、60分値の差がほとんどなく、gestational diabetesでは60分値が最高値を示した。空腹時IRI値は安孫子<sup>15)</sup>、Traynerら<sup>16)</sup>の成績と同様に、妊娠経過にともない上昇を示した。また正常婦人、正常妊婦ではIRI値は糖負荷後30分値が最高値を示したが、gestational diabetesでは60分値が最高値を示し、インスリン分泌遅延が認められた。浜田<sup>17)</sup>の報告によるgestational diabetesでは、13例中2例がIRI responseが高反応で、残りの11例は正常域にあるか、却って反応の遅延傾向を認め、gestational diabetesにはIRI反応から2型に分類し得ることを示唆した。当院の妊娠後期における糖負荷後のIRI曲線は、諸家の報告と同じく、非妊時のそれよりも高値を示したが、この妊娠中のインスリン要求量増大の原因には、胎盤におけるインスリンの破壊ないし変性と、種々のホルモン影響があげられている。事実Jacksonは正常妊婦の膝ラ島の大きさや数が増大していることを確認している。これは非妊時に比べ妊娠時には母体の膝インスリン分泌能が著明に機能亢進を要求されるからだと述べられている。インスリン作用抑制に働くホルモンとしてはcorticosteroid、成長ホルモンHPL等があげられている。HPLは成長ホルモンと同様にdiabetogenicな作用があると同時に、血糖および遊離脂肪酸の動員作用、リパーゼの活性促進等妊娠時の糖質代謝および脂質代謝に大きく作用していると考えられている<sup>18)</sup>。HPLは妊娠初期から分泌が認められ、妊娠経過にともなって増加し、妊娠末期にplateau levelが持続する。Selenkow<sup>19)</sup>、Zuckerman<sup>20)</sup>、杉山<sup>21)</sup>は妊娠後期の糖尿病患者において、HPLの増加傾向があるとしているが、Spellacy<sup>22)</sup>は著変を認めないとしている。著者の成績においても、HPLについてはgestational diabetesと対照例において差を認めなかった。

### 2) OGTTとIVGTTについて

血糖検査の方法としては、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)と静注ブドウ糖負荷試験(IVGTT)のどちらがよいかは諸家によって意見がわかれている。Welsh<sup>9)</sup>は糖尿病が疑われる産科歴および家族歴をもつ妊婦128例にOGTTをおこなった結果62例が異常



を示し、さらにそれらにIVGTTをおこなうと19例が正常であったと報告している。それは妊娠の進行にともなって増大する子宮の影響によって、消化管の吸収速度が変化するため、IVGTTの方が妊娠の影響を除外できる点でより正確としている。Burt<sup>23)</sup>もOGTTでは妊娠中は腸管からの糖吸収が遅いため、血糖曲線がlag curveをとるのでIVGTTをすすめている。しかしIVGTTではブドウ糖の負荷方法が非生理的であるという重大な欠陥を有している。これに対しOGTTでは負荷のrouteが生理的である点でまっさっており、さらに簡便且つ患者に対し苦痛を与えない利点もある。また100g OGTTでは悪心、嘔吐を来たしやすいために、わが国では一般的に50g OGTTが広く用いられており、著者の経験からもこれが妥当と考えられている。

### 3) insulinogenic index

糖負荷後のインスリン反応をindexであらわして糖尿病診断に役立てようとされている。すなわちこのinsulinogenic indexは糖負荷後30分後の血糖上昇量に対する血中IRI上昇量の比 $\Delta$ IRI/ $\Delta$ BSを示すものであり、糖尿病では糖の負荷によるインスリンの上昇量は一般に低く且つその際の血糖の上昇量は著しいからindexは小となる。小坂<sup>4)</sup>によれば正常者のindexは0.8以上であり、糖尿病患者においては0.8未満になるとしている。著者の成績では正常妊娠において、0.8未満は68例中13例(19.1%)、糖尿病型では40例中39例(97.5%)が0.8未満であった。

### 3. 妊娠時における糖尿病診断基準について

日本糖尿病学会の勧告値は軽症糖尿病あるいはその可能性のあるものを見落さないように正常域は低く、一方糖耐力低下を招く種々の病態が混入しないよう糖尿病域は高く定められている。したがってscreeningとして適切な基準となっている。しかし妊娠に対する特別な配慮がなされていないため、この基準に従うと著者の成績では境界型が尿糖2回以上陽性者の34.6%と高率になった。これは50g OGTTで2時間値が100mg/dl以下が正常域とされているため、妊娠による糖吸収遅延によって、2時間値の高い境界型が多くなったためと考えられる。Joslin clinic<sup>24)</sup>では妊娠初期は正常非妊時と同じく100g OGTTで1時間値160mg/dl、2時間値120mg/dl以上(静脈血、Somogyi-Nelson法)を共に満たすものを糖尿病型と判定し、妊娠中期と後期は1時間値170mg/dl、3時間値120mg/dl以上としている。Malins<sup>25)</sup>も妊娠時には50g OGTTで血糖曲線の上限値を空腹時110mg/dl、30分値180mg/dl、60分値

180mg/dl、90分値160mg/dl、120分値120mg/dlに定めており、妊娠時の診断には特別な考慮を払っている。このように妊娠時には、糖の吸収が遅れることや妊娠によるインスリン分泌の変化等を考慮して、非妊時とは異なった基準を考える必要があるかもしれない。しかし著者の経験した症例で、糖尿病家族歴のある経産婦が妊娠後期に2回尿糖を認め、50g OGTTで空腹時血糖72mg/dl、1時間値96mg/dl、2時間値86mg/dl、3時間値60mg/dlであったが、分娩1年後に糖尿病が発症し、インスリンを使用している症例があった。このような症例があることを考えると、糖尿病のscreeningとして多くの異常をpick upすることに重点をおいた日本糖尿病学会の勧告値は基準が低すぎることはないと考えられる。これに妊娠の影響をどのように加味していくかは今後の研究によらなければならない。

### 4. gestational diabetes の定義について

O'Sullivan<sup>26)</sup>はgestational diabetesを妊娠中に初発する無症状の糖尿病と定義している。すなわち妊娠中に糖耐力が低下し、妊娠中のみ糖尿病状態を示し、分娩後正常化するものをgestational diabetesと呼ぶ。O'Sullivanは50g OGTTで空腹時110mg/dl、1時間値170mg/dl、2時間値120mg/dl、3時間値110mg/dl(静脈血、Somogyi-Nelson法)のうち3つがこの値以上か、もしくは空腹時血糖と3時間値がこの値以上の場合としている。そして20070例の妊婦から173例のgestational diabetesをscreeningした。これは全妊婦の0.8%にあたっている。しかしgestational diabetesの診断基準については、わが国はもちろん諸外国においてもまだ統一の見解はない。著者は妊娠中に50g OGTTを行い、日本糖尿病学会の勧告値による糖尿病型を示したものが、産後1ヵ月以内に正常に復した場合に、gestational diabetesとした。著者の成績では12227例の妊婦において66例のgestational diabetesがscreeningされ、これは全妊婦の0.5%にあたる。なおgestational diabetesの頻度に関する諸外国の報告<sup>27)</sup>をみても全妊婦中0.8~1.0%とするものが多く、著者の用いた日本糖尿病学会勧告値によるものとはほぼ同じ頻度を示している。

### 5. 巨大児と糖尿病

巨大児の定義は明確ではないが、現在生下時体重4000g以上としているものが多い。わが国では1%内外の頻度であり、当院では12227例の分娩中1.9%であった。巨大児の成因として母体の高血糖が胎児に影響し、児の膵ラ島細胞を増大させ、それによって

hyperinsulinのためにグリコーゲン、脂肪を蓄積する結果、児の巨大化を生じるという高血糖説や、遺伝因子説等種々の仮説が述べられているが、とにかく糖尿病の母親から巨大児の生まれる頻度が高いということは事実である。佐藤<sup>28)</sup>は正常者からの巨大児は4%、prediabetesからは24%、両親共にprediabetesの場合には50%に巨大児がみられたと述べている。Jacksonは巨大児分娩の傾向が母親の糖尿病が発症する30年も以前からみられることを指摘している。また高邑<sup>29)</sup>は前回妊娠は尿糖のみ陽性で糖負荷試験は正常であったが、今回はgestational diabetesとなり4160gの巨大児を分娩した症例を報告している。巨大児を分娩した母親が全てPrediabetesではないとしても、prediabetesとしての性格をかなり濃厚に備えているといえる。従って巨大児を分娩した母親がその後どのような経過をとるかを観察していくことは非常に重要で、Romaniら<sup>30)</sup>によると平均20年(1~43年)の追跡で94例中42例(44%)に糖尿病の発症をみており、そのriskは一般婦人の20倍に達すると述べている。Malinsらは糖尿病と診断された婦人の12.6%に巨大児分娩の既往があると述べている。さらに大森<sup>31)</sup>によれば巨大児分娩1~19年後の44例中 $\Delta$ IRI/ $\Delta$ BSが0.5以下のlow responderは14例(32.0%)に認められたと述べている。著者の成績でも巨大児分娩の妊娠中期における $\Delta$ IRI/ $\Delta$ BSを算出したところ21例中17例(81.0%)が0.8未満であった。またgestational diabetesで巨大児を分娩した例の妊娠後期におけるindexは全て0.3未満と低値であった。O'Sullivanらは5534例の妊婦におこなった50g OGTTの結果から、母親の肥満と巨大児分娩がそろったとき、その母親が後日糖尿病になる可能性が強いと結論している。FitzGerald<sup>32)</sup>は血縁者に糖尿病があつて、巨大児を分娩した場合には、その80%が将来糖尿病になると述べている。

#### 6. gestational diabetes の予後

gestational diabetesはprediabetesか否かについては賛否両論があり意見の一致をみていないが、John<sup>33)</sup>はGTT異常例の25年間のfollow upで60%が、又Hagbard<sup>34)</sup>とSwanborgは7年間で30%がpermanent diabetesになったと報告している。またO'Sullivanらはgestational diabetesを6ヵ月から5年半にわたってfollow upし、これらの婦人の28%は顕性糖尿病に移行したと報告している。さらにHagbard<sup>35)</sup>はgestational diabetes 37例のうち11例は再度の妊娠で再び糖尿病状態となり、5例はparmanent diabetesになったと述べている。著者の

成績でも、gestational diabetes 37例を1~13年間follow upし、そのうち14例(37.8%)が糖尿病型を示し、これは日本糖尿病研究班がしらべた北陸地方の一般糖尿病発症率5.4%を対照とすると、かなりの高率になる。すなわちこの成績はgestational diabetesからかなりの高率で糖尿病の発症することを示唆する重要な所見とすることができる。特にgestational diabetesで糖尿病の家族歴があるか、もしくは巨大児を分娩したものはそれぞれ42.9%、35.7%と高率に糖尿病になることがわかった。従来糖尿病の発症はきわめて遺伝的負荷の強いものとされていたが、一卵性双生児の糖尿病発症の観察から、その素因をもつものでも日常生活に注意すれば発症を止めることができるし、一般に早期に発見して治療すれば、重症にならずにすむことが知られている。従って糖尿病になりやすい体質、またはその準備状態にあることを予知することは重要であるといわなければならない。産科医はこのような観点から分娩対策だけでなく潜在性糖尿病のcase finderとして、さらにその生活指導によって、糖尿病の発生率を低下させるという成人病予防的見知からも重要な役目があることを自覚しなければならない。

#### 結 論

1. 妊婦12227例中尿糖2回以上陽性者は、1232例(10.1%)であり、尿糖陽性回数が4回以上になるとgestational diabetesの頻度が増加するが、screeningとしては尿糖2回以上陽性者に50g OGTTをおこなうのが安全と考える。また尿糖陽性の初発現時期は妊娠8ヵ月が最高であった。

2. 尿糖2回以上陽性者に糖負荷試験をおこなった結果、gestational diabetesは66例で分娩総数12227例の0.5%にあたる。なおgestational diabetesの診断は、1965年~1969年群は飽食試験による日本糖尿病研究班の診断基準に従い、1970年~1977年群は50g OGTTで日本糖尿病学会勧告値を採用し、妊娠中のみ糖尿病型を呈し、産後正常に復したものとした。

3. gestational diabetesは初産婦7例、経産婦59例で、経産婦に多く、平均年齢も初産婦26.4才、経産婦28.2才で対照より高令であった。またgestational diabetesで糖尿病家族歴を有するものは30.3%と対照の正常型の8.8%より高率であった。

4. 血糖値については、正常妊婦では糖負荷後30分値が最高値を示したが、gestational diabetesでは60分値が最高であった。

5. IRI 値では正常妊婦では糖負荷後 30 分値が最高値を示したが, gestational diabetes では 60 分値が最高であった。

6. insulinogenic index では正常妊婦では 0.8 未満が 68 例中 13 例 (19.1%) なのに対し, gestational diabetes では 21 例中 20 例 (95.2%) が 0.8 未満であり, 診断価値の高いものと思われる。

7. HPL 値については正常妊娠と gestational diabetes とに差がみられなかった。

8. gestational diabetes 66 例中 follow up できた 37 例で GTT 正常型を示した 23 例のうち 4 例 (17.3%) に糖尿病家族歴を認め, follow up で GTT 糖尿病型を示した 14 例では 6 例 (42.9%) に糖尿病家族歴を認め, 家族歴の重要性を示した。

9. gestational diabetes 66 例中 37 例を 1~13 年間 follow up し prospective に調査した結果 14 例 (37.8%) が糖尿病型を示した。北陸地方の一般糖尿病発症率 5.4% に比較すると, かなりの高率になる。

10. gestational diabetes で follow up できた 37 例において GTT 正常型の 23 例のうち 3 例 (13.0%) に巨大児分娩の既往があり, follow up で GTT 糖尿病型を示した 14 例のうち 5 例 (35.9%) に巨大児分娩の既往がみられた。これらの頻度は当期間中の総分娩 12227 例中巨大児の一般出生率 1.9% に比し極めて高率である。

11. 上述のように gestational diabetes では巨大児の頻度が高く, 巨大児による種々の分娩障害や新生児合併症を伴い易いので産科的に重視すべきことはもちろんであるが, このような分娩対策にかぎらず将来の糖尿病の発症および予防という新しい問題について予防医学的立場から論じた。なお gestational diabetes の診断に用いた日本糖尿病学会の勧告値は, 著者の成績からみてほぼ満足すべきものと思われる。

稿を終るに臨み, 御懇切なる御指導, 御校閲を賜った恩師岡田晃教授に謹んで感謝の意を捧げると共に, 終始, 御懇篤なる御指導御校閲を賜った恩師高邑昌輔部長に, 衷心より感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Mestwerdt, G. : Die Bedeutung der Prophylaxe bei Diabetes und Schwangerschaft. Arch. Gynäk., 195, 334-346 (1961).
- 2) Jackson, W. P. U. : A concept of diabetes. Lancet, 2, 625-628 (1955).
- 3) Malins, J. M., and M. G. FitzGerald : Childbearing prior to recognition of diabete.

Recollected birth weights and stillbirth rate in babies born to parents who developed diabetes. Diabetes, 14, 175-182 (1959).

4) 小坂樹徳 : 糖尿病におけるインスリン分泌. 内科, 32, 611-619 (1973).

5) 内海捨三郎 : 妊娠時の糖尿に関する臨床的研究. 日産婦誌, 18, 301-310 (1966).

6) 川上 博 : 妊娠と糖尿および糖尿病. 産婦世界, 22, 1350-1363 (1970).

7) 徳田源市 : 妊娠と糖尿病. 産婦治療, 13, 287-291 (1966).

8) Fine, J. : Glycosuria of pregnancy. Brit. Med. J., 1, 205-210 (1967).

9) Welsh, G. W., III : Studies of abnormal glucose metabolism in pregnancy. Diabetes, 9, 466-470 (1960).

10) 後藤由夫・千葉 守・豊田隆謙・九嶋勝司・山田吾市・斉藤良治 : 妊娠と糖尿および糖尿病. 最新医学, 22, 134-144 (1967).

11) 本多 啓 : 妊娠糖尿と母性衛生・日本医事新報, 2626, 8-13 (1974).

12) Wilkerson, H. L. C. : Pregnancy and the prediabetic state. Ann. N. Y. Acad. Sci., 82, 219-228 (1959).

13) Jackson, W. P. U., and N. Woolf : Maternal prediabetes and the fetal pancreas. J. path. Bacteriol., 74, 223-227 (1957).

14) Hagen, A. : Blood sugar findings during pregnancy in normal and possible prediabetics. Diabetes, 10, 438-444 (1961).

15) 安孫子征 : 妊娠時の血清インスリン動態に関する研究. 日産婦誌, 30, 365-372 (1978).

16) Trayner, I. M. : Serum and urine insulin in late pregnancy and in a few pregnant latent diabetes. J. Endocr., 37, 443-450 (1967).

17) 浜田 宏・豊田正治 : 糖尿病と妊娠. 臨婦産, 30, 203-206 (1976).

18) 富永敏朗・青地秀樹・岸本善文・西村紘輔・城戸国利・西村敏雄 : 糖負荷試験における HPL の動態について. 日産婦誌, 24, 867-868 (1972).

19) Selenkow, H. A. : patterns of serum immunoreactive human placental lactogen and chorionic gonadotropin in diabetic pregnancy. Diabetes, 20, 696-698 (1971).

20) Zuckerman, N. E. : Rapid, Quantitative estimation of human placental lactogen in

maternal serum by Complement fixation. *J. Clin.*, **30**, 769-772 (1970).

21) 杉山陽一・小塚良允・田村博昭・赤沢好温 : 糖尿病および糖代謝異常妊婦に関する内分泌学的検討. *糖尿病*, **18**, 1-9 (1975).

22) **Spellacy, W. N., W. D. Cohen, and K. L. Carlson** : Human placental lactogen level as a measure of placental function. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, **97**, 560-561 (1967).

23) **Burt, R. L.** : Carbohydrate metabolism in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynec.*, **3**, 310-325 (1960).

24) **White, P.** : Pregnancy and Diabetes., *Joslin's Diabetes Mellitus*, edited by Marble, A., White, P., Bradley, R., Krall, L. P., p581-583, Lea & Febiger (1971).

25) **Malins, J.** : Diabetes and pregnancy. *Clinical Diabetes mellitus* p.305-308, Egre & Spottiswood, (1969).

26) **O'Sullivan, J. B.** : Gestational diabetes. Unsuspected, asymptomatic diabetes in pregnancy. *New Eng. J. Med.*, **264**, 1082-1085 (1961).

27) **Amankwah, K. S.** : The incidence of gestational diabetes. *Obstet. Gynecol.*, **49**, 497-

498 (1977).

28) 佐藤八郎・平田幸正 : 巨大児と糖尿病. *糖尿病*, **8**, 53-56 (1965).

29) 高邑昌輔・小林清二 : 潜在性妊婦糖尿病 (gestational diabetes). *産婦実際*, **16**, 865-873 (1967).

30) **Romani, J. D. et de Kergorlay, B.** : Prévalence du diabète sucré et de la microangiopathie, Etude chez 94 femmes ayant accouché de gros enfants. *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.*, **1**, 815-820 (1972).

31) 大森安恵 : 巨大児分娩者についての follow up 成績. *糖尿病*, **19**, 137 (1976).

32) **FitzGerald, M. G., Malins, J. M. and O'Sullivan, D. J.** : prevalence of diabetes in women thirteen years after bearing a big baby. *Lancet*, **1**, 1250-1252 (1961).

33) **John, H. L.** : Prediabetes, what becomes of them?. *Amer. J. Dig. Dis.*, **17**, 219-239 (1950).

34) **Hagbard, L. and Svanborg, A.** : Prognosis of diabetes mellitus with onset during pregnancy. *Diabetes*, **9**, 296-302 (1960).

35) **Hagbard, L.** : pregnancy and diabetes mellitus. *Acta Obstet. Gynecol.*, **35** (suppl. I), 1 (1956).

### A b s t r a c t

1. The 12,227 patients were tested for glucosuria by Uristix more than 14 times during prenatal care at National Kanazawa Hospital from 1965 to 1977. Out of them, 1232 (10.1%) patients showed glucosuria two or more times.

Of these 1,232 patients, 85 were diagnosed as diabetes mellitus by the oral glucose tolerance test (OGTT) and were tested again for the OGTT after delivery. As 66 patients (about 0.5% of the 12,227 patients) were found to have normal glucose tolerance after delivery, these patients were diagnosed as gestational diabetes.

2. Of these 66 women with gestational diabetes, nulliparous women were 7 and parous women were 59. The mean age of gestational diabetic women was significantly higher than that of normal pregnant women. The incidence of the family history of diabetes in gestational diabetic women was higher than that in normal pregnant women.

3. In the gestational diabetic women, the fasting IRI (Immuno Reactive Insulin) level was low, and the IRI response was low and prolonged, as compared with normal pregnant women.

4. 20 (95.2%) of 21 gestational diabetic women were below 0.8 in the ratio of the increased amount of IRI to that of plasma glucose obtained 30 minutes after 50g OGTT.

13 (19.1%) of 68 normal pregnant women were, however, below 0.8.

5. In the follow-up study of 37 of 66 gestational diabetic women, 14 patients (37.8%) developed to diabetes mellitus within 13 years.

6. 37 patients in the follow-up study were analyzed for hereditary conditions. 6 (42.9%) of 14 patients of diabetes mellitus had diabetic hereditary backgrounds within the circle of parents, brothers or sisters, and maternal or paternal grandparents. But only 4 (17.4%) of 23 patients with normal glucose tolerance in the follow-up study had a positive diabetic heredity.

7. 8 large babies (weight > 4000g) were born of these 37 gestational diabetic patients. 3 were born of the patients with normal glucose tolerance, 5 were born of the patients with diabetes mellitus in the follow-up study. The incidence (21.6%) of the large baby delivery in the gestational diabetes was significantly higher than that (1.9%) of all deliveries.

It is concluded that the gestational diabetic women who had large babies or positive diabetic heredity more easily developed to diabetes mellitus than other gestational diabetic women.

---