尿糖陽性妊婦における胎児膵機能について

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: 栗林, 実世治 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8734

尿糖陽性妊婦における胎児膵機能について

金沢大学医学部核医学講座（主任：久田欣一教授）
栗　林　実世治

(昭和53年8月22日受付)

糖尿病は本来成人以降に発症するものが多く，また我国においては欧米諸国に比してその数は少ないとされてきた．しかし近年，生活環境ことに食生活の変化に伴って糖尿病罹病率が増加し，若年婦人について見ても糖尿病は漸増傾向にあるといわれている．

また妊娠時に糖尿病状態(gestational diabetes)が合併しやすいことは古くから判明しているが，その成因に関しては不明なことが多い．

妊娠は糖質代謝に変調をきたし，胎児胎盤系を含む母体の内分泌系の変化が複雑に関与し，催糖尿病的に作用するため，非糖尿病女性が妊娠した場合にも尿糖が出現しやすいとされている．

一方糖尿病妊婦から生れた新生児は虚弱で呼吸機能不全症候群が多く，また生後間もなく低血糖に陥ることが知られている．この原因は糖尿病母親の胎児はたえず高血糖にさらされており，その結果胎児の膵島過形成とインスリン分泌増大が起っているためと説明されている[1]．

また糖尿病妊婦から生れた新生児は正常妊婦の新生児より体重が重く，しばしば4000gr以上の巨大児が生まれることも知られている．これは糖尿病妊婦では前述のhyperinsulinismが胎児の成長と脂肪沈着を促進するためであろうと考えられている[2]．実際糖尿病妊婦から生れた胎児の臍帯血中インスリン濃度は正常妊婦より生れた胎児のそれより高値を示すことが多数の研究者[3)~9)]により報告されている．

他方，成長ホルモン（以下GH）の催糖尿作用，あるいは抗インスリン作用は成長促進作用についで古くからよく知られている．すなわち，Young[10]（1937）は下垂体エキスの投与により一過性糖尿病(ideohypophyseal diabetes)を起しうることをはじめて記載したが，その後GHの投与が耐糖能に影響を与える事実はひろく確認されている[11)~16)]．しかしgestational diabetesの成因とGHとの関連についてはまだ検討すべき問題を残している．

ところで，我々が日常臨床で真性糖尿病妊婦を経験する頻度は非常に少なく，むしろ尿糖陽性でもブドウ糖負荷試験（以下GTT）上，正常型もしくは境界型を示し尿糖陽性の腎性糖尿ないし耐糖能異常妊婦がほとんどであり，これらの尿糖陽性妊婦の内分泌，代謝環境が果して胎児の膵機能に影響を与えているかどうかは不明である．この様な観点からインスリン及びGHレベルに差が見られるかどうか検索することは極めて興味深い．

そこで著者は今回尿糖陽性妊婦を50gr GTTにより，

1．GTT境界型の耐糖能異常群

2．GTT正常型，尿糖陽性群，（腎性糖尿群）

の2つのグループに分け，出生直後の母体静脈血及び新生児臍帯血中のブドウ糖，インスリン(immunoreactive insulin；IRI)及びGHの各濃度を測定し，尿糖陰性の正常妊婦群と比較し，尿糖陽性妊婦において胎児膵機能に与える特殊な内分泌，代謝環境異常が存在するかどうか，インスリン及びGHレベルとの関連を中心に検討し，若干の知見を得たのでここに報告する．

研究対象

昭和51年7月から昭和52年8月までの14ヶ月間に著者の所属する厚生連高岡病院産婦人科で出産した1080例の妊婦に，産科定期検診時に食後2～3時間の尿で毎回尿糖検査をテステープによって行ない，そのうち，

1．尿糖（＋）2回以上連続して出現せるもの．

2．尿糖（＋＋）以上出現せるもの．

を対象に50g GTTを施行し，日本糖尿病学会の勧告値に従い，境界型を示す耐糖能異常群（Borderline GTT group；以下Borderline G）と正常型を示す腎

Fetal Pancreatic Function in Pregnant Mothers with Glycosuria. **Miyoji Kuribayashi,** Department of Nuclear Medicine (Director Prof. K. Hisada) School of Medicine Kanazawa University.

性糖尿群(Renal glycosuria group；以下 Renal G)に分け尿糖陰性の正常妊婦を対照にした．

前述の妊婦総数 1080 例中 50gr GTT の施行対象となったのは，68 例で全体の 6.2％に相当した．これら 68 例の 50gr GTT の結果は，

糖尿病型；3 例（4.4％）
境界型；21 例（30.8％）
正常型；44 例（64.8％）

であった．

これらの対象例のうち分娩時検体を適切に採取しえた症例は糖尿病型 3 例，境界型 20 例，正常型 31 例であった．なお糖尿病型の 3 例は余りに症例数が少ないので今回の検討対象から除外した．また別に対照として尿糖陰性の正常妊婦 30 例を無作為に選出した．

これら 3 群の各症例について分娩時母体及び胎児の血中ブドウ糖，IRI，GH 濃度を測定して比較検討した．

研究方法

妊娠 38 週から 42 週の間に陣痛が始った対象妊婦に 6 時間以上絶食を確認の上，インスリン分泌を促すためにドブウ糖 50gr を経口投与した後，30 分から 3 時間以内に分娩に至らせるようにした．すなわち陣痛が発来して子宮口の開大度が 5cm 前後になったところで，ブドウ糖 50gr を経口投与すると共に，人工破膜によって分娩を促進させた．しかし，ブドウ糖投与後 3 時間を経過しても分娩に至らなかった症例は省いた．

分娩直後母体肘静脈より採血し，同時に胎児臍帯より臍静脈血を採取した．血液はいづれも抗凝固剤添加試験管に入れ血漿を遠心分離し，一部はブドウ糖濃度測定に供し，残りは IRI 及び GH 測定まで凍結保存した．

血漿ブドウ糖濃度測定は glucose-oxidase 法によった．IRI 及び GH の測定はラジオイムノアッセイ法，B, F 分離は 2 抗体法により行なった．

使用した HGH 測定キット（ミドリ十字）は 10ng/mlまでしか測定できないため，別に稀釈液として pH7.4 の高蛋白リン酸緩衝液を調製して高単位の GH 濃度も測定しうるようにした．

研究成績

1，対象症例の臨床詳細

Table 1. Clinical details in the Borderline GTT group.

Case no.	Age	Parity	Gestational weeks	Weight fetus	Time after glucose load	Mother			Fetus		
						glucose	Insulin	G. H.	glucose	Insulin	G. H.
			W	g	min	mg/dl	μu/ml	ng/ml	mg/dl	μu/ml	ng/ml
1	27	2	41	3430	120	156	18	4.0	121	15	21.5
2	27	1	42	3970	155	128	40	2.0	98	16	14.0
3	27	2	42	3590	35	122	8	1.5	112	8	14.5
4	27	2	41	3390	110	150	25	1.3	120	12	13.5
5	30	3	40	3290	65	135	15	1.6	111	12	7.5
6	22	1	38	2880	30	96	12	1.2	62	12	50.0
7	24	1	40	3430	75	129	22	1.4	104	16	14.5
8	25	1	39	2750	170	145	28	1.4	107	20	14.5
9	28	2	40	3540	125	160	25	1.0	106	20	12.5
10	32	3	40	2970	85	175	28	5.0	137	28	8.5
11	25	1	42	3750	90	160	28	1.0	84	17	16.0
12	24	1	41	3600	145	160	30	1.2	122	25	11.0
13	31	2	40	3620	155	141	14	1.3	108	9	8.5
14	33	2	40	3220	30	97	4	1.8	66	5	17.0
15	35	2	41	3250	70	150	44	2.0	96	31	10.0
16	35	3	40	4440	180	81	14	1.7	61	20	15.0
17	25	1	40	3380	170	110	22	1.9	91	9	17.0
18	27	1	41	3020	90	182	32	4.9	177	7	7.0
19	27	1	40	2980	110	184	15	1.2	144	13	11.0
20	27	1	39	2670	165	70	5	1.4	66	3	19.0
Mean	27.6	1.7	40.3	3383		143	23	1.9	111	18	15.2

Borderline G 20 例，Renal G 31 例，対照群 30 例の臨床及び検査成績を表 1 ～ 3 に掲げる．

平均年令では Borderline G 27.6 才，Renal G 25.1 才，対照群 24.8 才で Borderline G の平均年令が有意に高かった（$P < 0.05$）．

平均分娩回数は Borderline G 1.7 回，Renal G 1.5 回，対照群 1.6 回で各群間に有意差は見られなかった．

新生児の体重は 2530gr ～ 4440gr，身長は 45.0 － 53.5cm であり，出生 5 分後のアプガールスコアは 7 ～ 10 点の範囲であった．

2．検査成績の平均値の検討

Borderline G, Renal G, 対照群の母体の血漿ブドウ糖濃度とその標準偏差領域及びブドウ糖 50gr 投与後分娩までの経過時間の関係を図 1 ～ 3 に示す．

図示の如く，3 群とも糖負荷後から分娩に到るまでの経過時間のばらつきはほぼ平均しており，統計学的にも分散は一様性を示した（$0.90 < p < 0.95$）．したがって検査成績の平均値を比較する上で充分信頼できると考えられる．

Table 2. Clinical details in the Renal glycosuria group.

Case no.	Age	Parity	Gestational weeks	Weight fetus	Time after glucose load	Mother			Fetus		
						glucose	Insulin	G. H.	glucose	Insulin	G. H.
			w	g	min	mg/dl	μu/ml	ng/ml	mg/dl	μu/ml	ng/ml
1	22	1	40	3240	140	156	29	3.7	132	27	10.0
2	28	2	41	3230	110	122	18	2.4	102	8	18.5
3	21	1	42	4170	65	148	35	1.9	126	15	14.8
4	28	2	39	3200	170	96	7	3.0	70	7	15.0
5	26	2	39	3130	140	122	12	2.5	100	8	16.0
6	27	2	38	2870	145	144	20	1.7	112	15	17.5
7	28	2	40	3170	95	105	12	1.9	87	9	12.3
8	22	1	42	3770	100	120	37	1.0	99	10	5.5
9	26	2	42	2840	60	157	18	3.2	133	16	11.0
10	25	1	39	3510	145	150	20	1.0	120	16	12.0
11	22	1	41	3260	110	110	14	1.3	88	8	9.0
12	27	2	40	2970	35	107	13	3.8	76	4	10.3
13	23	1	40	3000	95	137	10	1.3	118	10	14.0
14	25	1	42	3250	50	84	22	4.1	73	17	16.8
15	28	2	41	3440	80	134	35	1.6	103	9	10.8
16	26	1	40	3050	65	142	19	1.0	125	7	17.3
17	27	2	41	3450	170	101	15	1.8	97	9	11.0
18	27	2	41	3780	105	154	20	1.0	129	14	14.0
19	22	1	40	3450	60	165	14	0.9	123	10	17.0
20	27	2	39	2900	150	129	11	5.3	117	8	10.5
21	22	1	38	2710	95	116	20	1.7	83	10	18.0
22	24	1	39	2740	45	98	8	3.0	63	3	20.0
23	24	1	42	4120	155	106	17	1.6	92	14	9.5
24	29	3	39	3040	90	130	13	1.2	120	7	8.3
25	21	1	40	3210	115	117	13	2.1	91	16	14.0
26	30	2	40	3340	140	141	33	2.6	102	25	12.0
27	24	1	38	2970	100	106	12	1.1	105	9	8.5
28	23	1	39	3690	90	156	25	1.3	130	14	7.0
29	22	1	42	3300	180	112	26	1.3	80	17	21.5
30	25	2	42	3650	165	89	13	1.7	73	13	15.0
31	21	1	40	2840	35	135	23	1.4	103	9	13.0
Mean	25.1	1.5	40.2	3210		127	17	2.0	104	10	13.2

Table 3. Clinical details in the Control group.

Case no.	Age	Parity	Gestational weeks	Weight fetus	Time after glucose load	Mother			Fetus		
						glucose	Insulin	G. H.	glucose	Insulin	G. H.
			w	g	min	mg/dl	μu/ml	ng/ml	mg/dl	μu/ml	ng/ml
1	24	1	42	3500	65	154	18	1.3	126	9	10.0
2	22	1	41	3370	170	129	12	1.5	110	3	20.5
3	26	2	42	3950	65	145	20	1.5	113	10	8.6
4	27	2	38	2530	40	126	6	3.0	112	5	15.0
5	22	1	40	3040	45	129	12	1.2	113	9	7.0
6	22	1	40	2950	180	120	9	1.2	114	9	19.5
7	24	1	40	3210	65	152	30	1.4	130	12	11.0
8	22	1	39	2840	50	101	13	1.5	66	5	16.0
9	22	1	41	3570	145	130	8	1.3	108	10	15.0
10	27	2	40	2900	170	101	24	1.5	33	7	25.0
11	20	1	40	3020	50	88	9	3.5	67	10	15.0
12	30	3	40	3120	60	74	4	2.2	54	3	12.5
13	27	2	40	3490	95	135	18	1.2	121	10	8.6
14	26	2	40	3290	175	85	6	3.8	69	4	10.8
15	25	2	41	3590	70	128	25	2.8	103	8	16.5
16	25	2	42	4200	40	84	7	2.1	46	5	14.5
17	24	1	39	2790	90	138	19	1.2	108	20	14.0
18	27	2	40	3210	140	157	32	1.8	134	24	9.0
19	27	2	38	2460	60	148	25	5.0	127	11	16.8
20	31	3	41	3360	150	110	27	1.6	79	17	24.5
21	24	1	40	3260	180	87	19	3.5	53	14	17.0
22	24	1	40	2740	60	139	23	2.1	115	21	15.5
23	27	1	39	2710	165	104	23	1.5	72	14	15.3
24	32	2	41	2860	70	125	29	3.7	77	17	17.0
25	27	2	40	2950	125	135	23	3.5	65	4	18.0
26	23	1	40	3240	95	150	29	1.3	116	14	13.0
27	27	2	41	3530	130	122	9	1.9	93	7	20.8
28	22	1	39	2770	90	142	20	4.5	114	16	12.5
29	23	1	40	3190	160	109	14	5.2	80	10	14.5
30	26	2	41	3400	125	156	16	1.4	128	5	13.5
Mean	24.8	1.6	40.2	3133		121	18	2.3	95	10	14.7

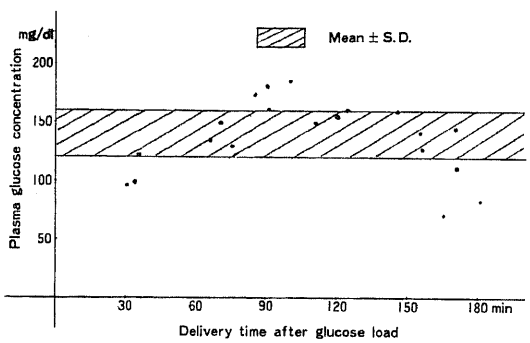

Fig. 1. Maternal Plasma glucose level at delivery after glucose loading in the borderline GTT group.

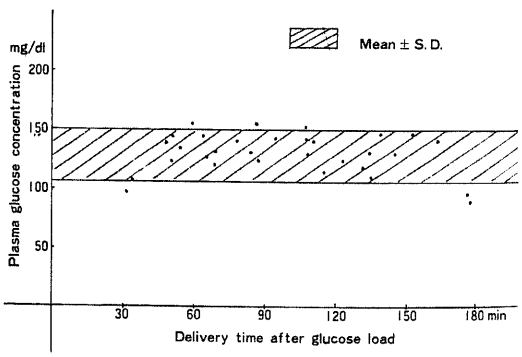

Fig. 2. Maternal plasma glucose level at delivery after glucose loading in the renal glycosuria group.

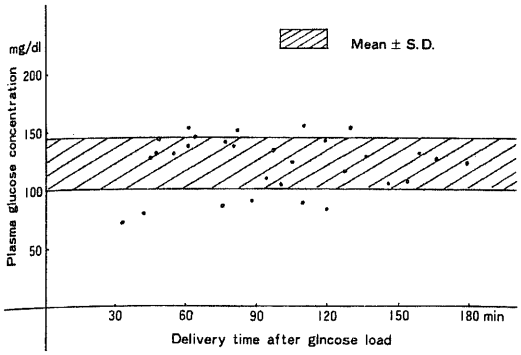

Fig. 3. Maternal plasma glucose level at delivery after glucose loading in the control group.

次に Borderline G, Renal G, 対照群の母体及び臍帯血中のブドウ糖濃度，IRI, GH 濃度の平均値を比較検討すると表4のごとく，

1. ブドウ糖50gr 経口投与後の母体血漿ブドウ糖濃度の平均値は，対照群と Renal G との間に有意の差はなかったが，Borderline G におけるブドウ糖濃度の平均値は，対照群に比べ有意に高かった（$P < 0.01$）.
2. 臍帯血々漿ブドウ糖濃度の平均値は対照群と Renal G との間に有意差を示さないが，Borderline G は対照群に比して有意に高かった（$P < 0.05$）.
3. 母体血漿 IRI の平均値はやはり，対照群と Renal G との間に有意の差を示さなかったが，Borderline G では対照群に比し有意に高かった（$P < 0.05$）.
4. 臍帯血 IRI の平均値は，対照群と Renal G の間に有意差を示さなかったが，Borderline G との間には有意差が認められた（$P < 0.01$）.
5. 母体血漿 GH 濃度の平均値には対照群，Renal G, Borderline G 3群で有意差は認められなかった.
6. 臍帯血々漿 GH 濃度については，やはり母体の場合と同様に3群間に有意差は認められなかった.
7. 血漿ブドウ糖濃度，IRI はいづれのグループも母体側より胎児側の方が明らかに低値であった.
8. 一方，血漿 GH 濃度は各グループとも胎児側が母体側に比べ著明に高かった.

3. インスリン分泌反応について

図4（A, B）～図6（A, B）に Borderline G, Renal G と対照群の母体血及び臍帯血々漿中 IRI と血漿ブドウ糖濃度の関係を Scattergram に表わす.

血漿ブドウ糖濃度と IRI の相関係数は，

対照群；母体 $r = 0.61$，胎児 $r = 0.72$，

Renal G；母体 $r = 0.61$，胎児 $r = 0.79$

Borderline G；母体 $r = 0.78$，胎児 $r = 0.69$

でいづれもかなり高い相関々係を認めた．そこで各々の Scattergram より回帰線を求めると，回帰線は直線性を示した．この回帰直線の式を求めると，

対照群；母体 $y = 0.24x - 11.5$

胎児 $y = 0.14x - 8.9$

Renal G；母体 $y = 0.22x - 11.7$

胎児 $y = 0.17x - 7.3$

Borderline G；母体 $y = 0.32x - 21.8$

胎児 $y = 0.20x - 4.7$

Table 4. Maternal and Umbilical-Cord Concentration of plasma Glucose, Insulin and Growth Hormone.

Group	No. of Cases	Glucose mg/dl		Insulin μu/ml		G. H. ng/ml	
		Mean ±SE	Range	Mean±SE	Range	Mean±SE	Range
Control patient	30						
Mather		121±5	74−157	18±1	4−32	2.3±0.04	1.0−5.2
Fetus		95±5	33−134	10±1	3−24	14.7±0.17	7.0−25.0
Renal G	31						
Mather		127±4	96−165	17±1	7−37	2.0±0.03	0.9−5.3
Fetus		104±4	54−140	10±1	3−27	13.2±0.17	5.5−23.5
Borderline G	20						
Mather		143±6**	96−175	23±3*	8−40	1.9±0.07	0.8−5.0
Fetus		111±5*	62−137	18±2**	8−28	152 ±0.5	6.5−50.0

* Denotes $p < 0.05$
** Denotes $p < 0.01$

となった．

以上の回帰直線よりわかることは，各群とも母体側の方が胎児側より直線の勾配がかなり急峻であり，成人膵の方が胎児膵に比べて血漿ブドウ糖濃度上昇に対するインスリン分泌反応が大であり，胎児膵のインスリン分泌反応は hypo-responsive であり膵内分泌の未熟を示唆している．

またこれら3群の回帰直線を母体側，胎児側それぞれに1つの図にまとめると図7のごとくなりA（母体側），B（胎児側）ともに Borderline G の方が対照群に比し若干急勾配を示した．そこで Borderline G の回帰直線の勾配を表わす回帰係数と対照群の回帰係数の差を検定すると，母体側については $P < 0.05$ で有意差があったが，胎児側では $P > 0.1$ で有意差はなか

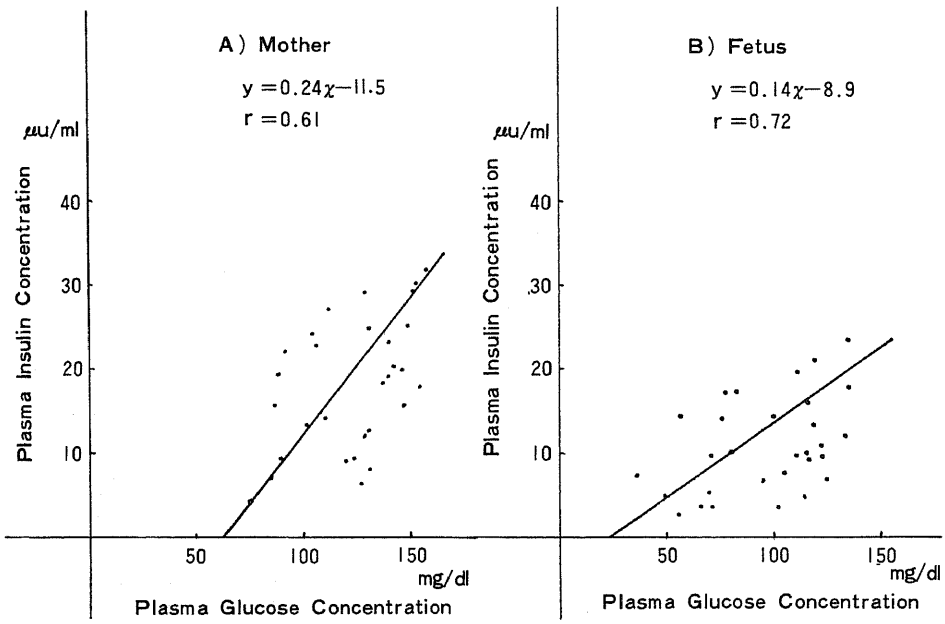

Fig. 4. Correlation between insulin level and glncose level in the Control group.

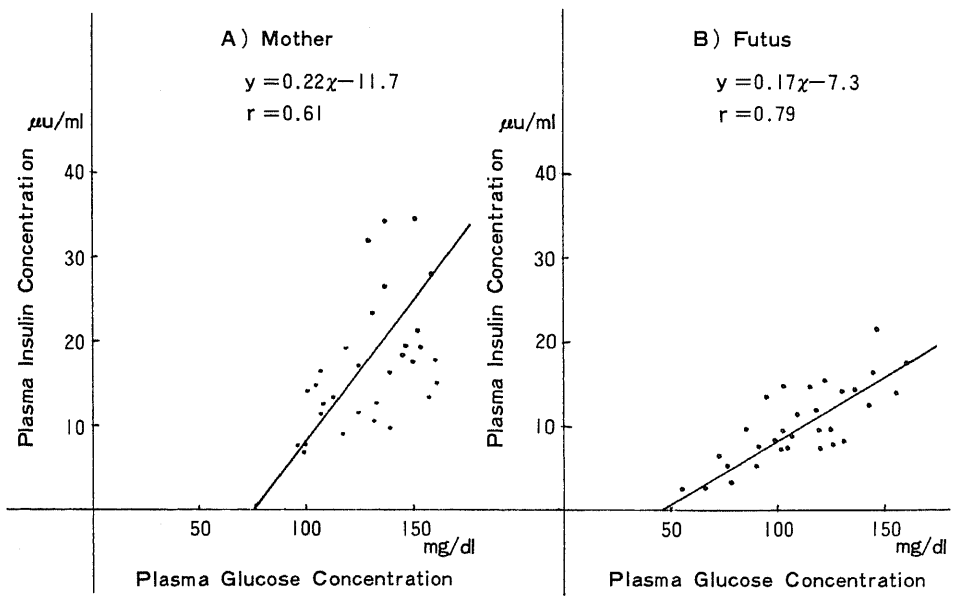

Fig. 5. Correlation between insulin level and glucose level in the renal glycosuria group.

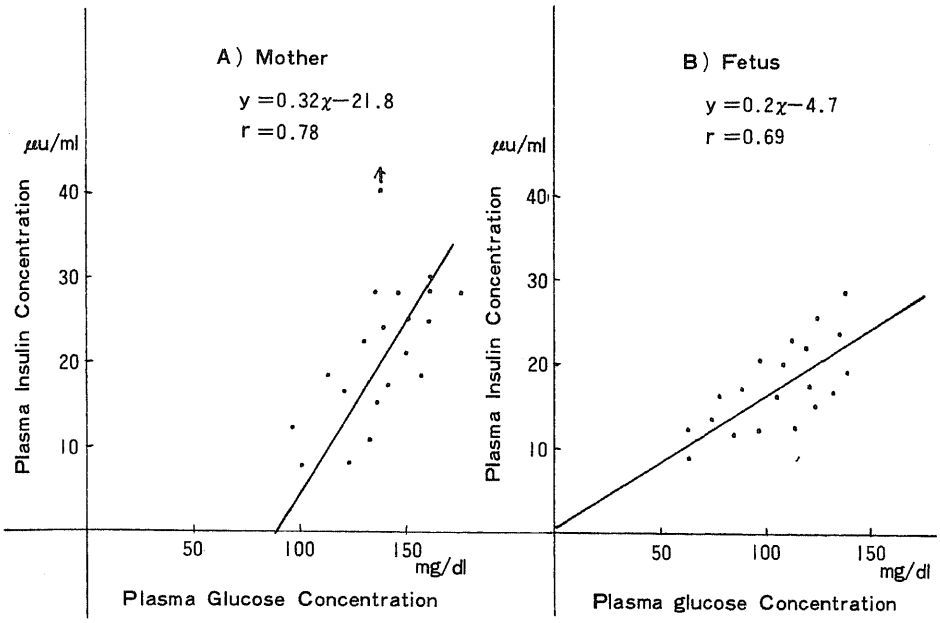

Fig. 6. Correlation between insulin level and glucose level in the borderline GTT group.

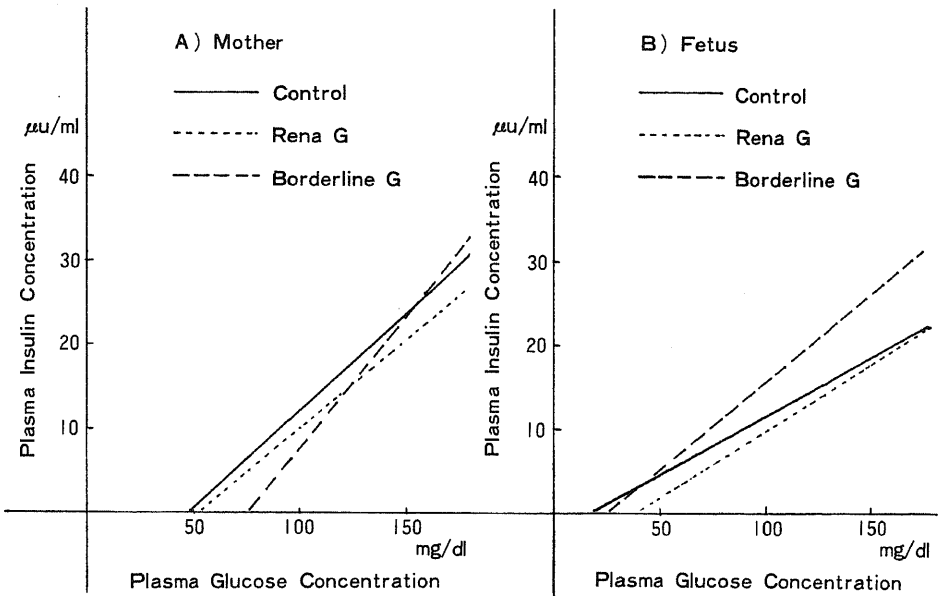

Fig. 7. Comparison of regression line in the Control and study groups.

った．したがってBorderline Gの母体側は対照群に比べてある程度高血糖にさらされることが多く，インスリン分泌反応も増大するが，胎児側のインスリン分泌増大傾向はそれほどでないことをうかがわせる．

これに対してRenal Gは対照群とほぼ同じ様な勾配で両者の回帰係数には母体側，胎児側とも有意差はなく，対照群とインスリン分泌反応の差は見られなかった．

4．GHレベルについて

次にGHについてインスリンの場合と同様に血漿ブドウ糖濃度とGH濃度の関係についてScattergram（図8～10）に表わす．

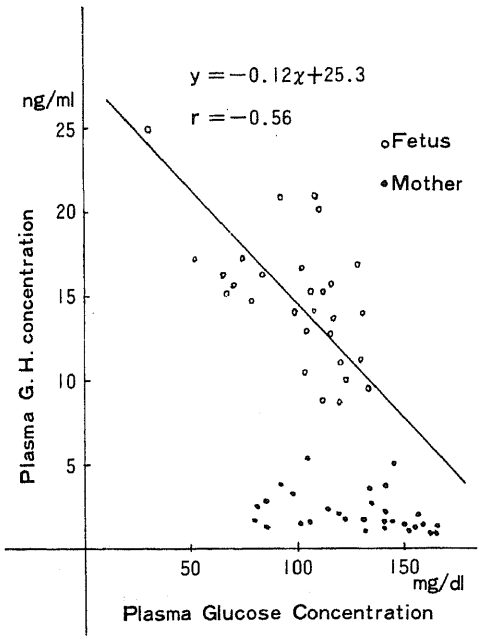

Fig. 8. Correlation between G. H. level and glucose level in the control group.

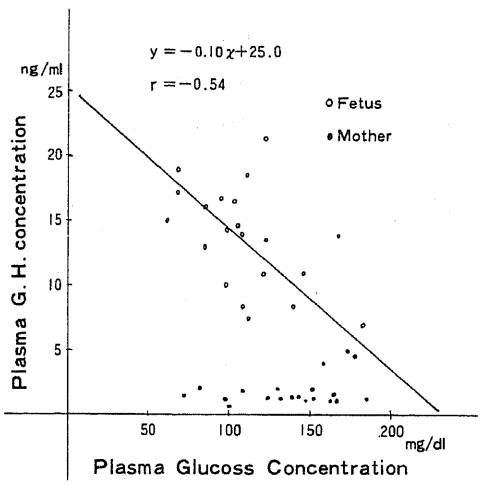

Fig. 10. Correlation between G. H. level and glucose level in the borderline GTT group.

GHと血漿ブドウ糖濃度の相関係数は，

対照群；母体 r = − 0.30，胎児 r = − 0.56

Renal G；母体 r = − 0.30，胎児 r = − 0.54

Borderline G；母体 r = − 0.37，胎児 r = − 0.54

となり母体側の血漿ブドウ糖濃度とGH濃度との相関々係は低く，胎児側では負の相関を認めた．

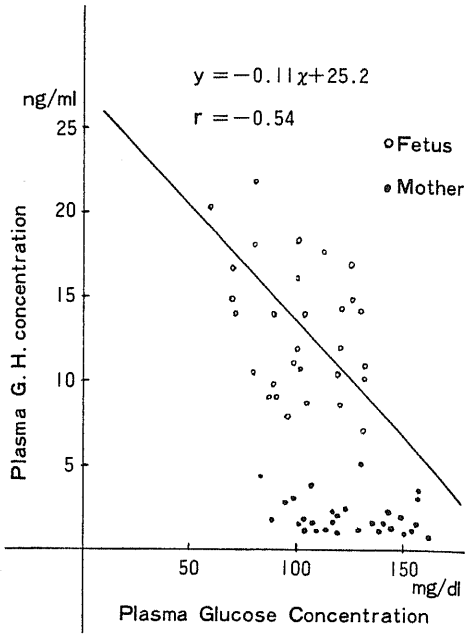

Fig. 9. Correlation between G. H. level and glucose level in the renal glycosuria group.

胎児側3群の回帰直線の式を求めると，

対照群；胎児 y = − 0.12x − 25.3

Renal G；胎児 y = − 0.11x − 25.2

Borderline G；胎児 y = − 0.10x − 25.0

となり，これら3本の直線の勾配には有意差はなく，血漿ブドウ糖濃度上昇によるGHの分泌抑制は3群とも差はないと考えられた．

5．児体重の比較

耐糖能異常を示す妊婦や，腎性糖尿を認める妊婦より生れた新生児の体重に差を認めるかどうか，Borderline G, Renal G, 対照群の新生児生下時体重の平均を求めて表5に示した．

表より，対照群とRenal Gの2群の間に新生児体重の差は有意ではなかったが，Borderline Gでは対照群に比べて有意に体重が重かった（$P < 0.05$）．

6．児体重とインスリンの関係

血中インスリン濃度が新生児体重と関係があるかどうか，臍帯血IRIと新生児生下時体重の関係をScattergram（図11）に示した．

臍帯血IRIと児体重の相関係数は r = 0.3 と低く有意の相関はなかった．

7．児体重とGHの関係

GHの生理作用と新生児体重に関連があるかどうか，臍帯血中GH濃度と新生児生下時体重の関係を

Table 5. A Comparison of the Fetal Birth Weight in Control and Study Subjects.

	no.	weight (M±SE)	Range
Control	30	3133±73gr	2530−4200gr
Renal G	31	3210±68	2710−4170
Borderline G	20	3383*±99	2670−4440

*Denotes $p < 0.05$

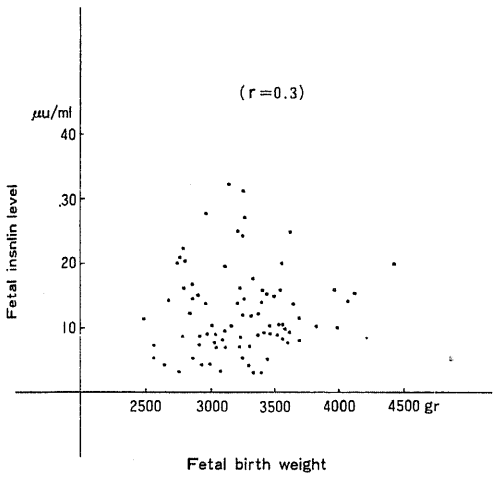

Fig. 11. Correlation between birthweight of the fetus and insulin levels in the umbilical vein.

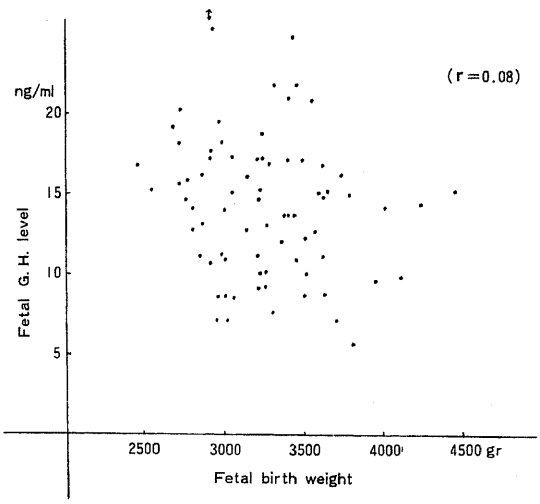

Fig. 12. Correlation between birthweight of the fetus and growth hormone levels in the umbilical vein.

Table 6. A Comparison of the Fetal Body Length in Control and Study Subjects.

	no.	length (M±SE)	Range
Control	30	49.48±0.09	46 −53.5cm
Renal G	31	50.04±0.84	47.5−53
Borderline G	20	49.93±0.87	45 −53

Scattergram（図12）に表わした．

図12ではGHと児体重の相関係数は $r = 0.08$ と低くインスリン同様に相関々係はないことを示した．

8. GHと児身長の関係及び児身長の比較

Borderline G, Renal G, 対照群の新生児身長の平均値の比較を表6に示した．

GHと児身長の相関係数は $r = 0.09$ で相関々係を認めなかった．また，児身長の平均値の差はいづれのグループとも有意差はなかった．

考　　察

1. 尿糖の出現頻度

妊娠は催糖尿病的なものであり，妊娠中尿糖が認められることはすでに1856年Blotにより報告されたと言われ，また非糖尿病妊婦にも尿糖が出現することは古くから知られている．

本邦でも妊婦における尿糖の出現頻度については数多くの報告がなされており，九嶋[17] 5.8％，山

田[18] 9.0％，水野[19] 12.8％，徐[20] 5.8％，浜田[21] 10.6％などの数値が示されており，おおむね10％前後である．我々の成績では1080例の妊婦のうち6.2％（68例）に尿糖を認めた．

2．尿糖出現の機序

尿糖出現は血糖値，糸球体濾過値，近位尿細管のブドウ糖再吸収能の3因子によってきまる．すなわち，糸球体濾過ブドウ糖量が近位尿細管のブドウ糖再吸収能の限界をこえた時に尿糖が出現してくる．これを臨床的にみると高血糖性糖尿（hyperglycemic glycosuria）と正常血糖性糖尿（normoglycemic glycosuria）にわけられる．前者は糖尿病時にみられるごとく，ブドウ糖再吸収極量は正常で，糸球体におけるブドウ糖濾過量が増加した時にみられ，後者は腎性糖尿ともよばれ，糸球体濾過中のブドウ糖量は正常であるにもかかわらず，尿細管におけるブドウ糖再吸収極量が減少するために招来されるものである[22]．

一般に妊娠中における尿糖の大部分は腎における糖排泄閾値の低下による腎性糖尿であるといわれ[23]，我々の例でも血糖値が80mg/dl以下でも尿糖陽性例がみられ，最低は65mg/dlで尿糖が証明されたものもある．しかし，妊娠中における尿糖を単に腎性糖尿として放置しておくことは問題であり，糖代謝異常によるものと鑑別が必要である．

3．尿糖陽性妊婦の糖負荷試験

糖尿病の診断に際して糖負荷試験が有力な情報を提供することにより，日本糖尿病学会では糖尿病の診断基準としてブドウ糖負荷試験の勧告値を設定している．本研究でもこの基準に従い尿糖陽性妊婦にGTTを施行し，正常型，境界型，糖尿病型の3型に分類した．

17000人の多数にのぼる正常妊婦に無作為に100gr GTTを行なったWilkerson[24]によれば，耐糖能異常を示したものは6.2％であったと述べている．本邦では丸山ら[22]は51例の尿糖陽性妊婦に100gr GTTを施行し正常型50％，境界型45.1％，糖尿病型3.9％であったと報告している．我々の成績は正常型64.8％，境界型30.8％，糖尿病型4.4％の比率を示した．

4．糖代謝異常と胎児膵機能

これまで糖尿病母親が胎児膵に与える影響に関してはOsler[3]，Steinke[5]，Milner[6]，Jøragensen[7]，杉山[9]，Adam[8]らの報告がある．これらの報告ではいづれも母体静脈血インスリン値よりも，むしろ臍帯血インスリン値に高値傾向を認めている．例えばJøragensen[7]によれば非糖尿病群のインスリン値は母体静脈血38μu/ml，臍帯血15μu/mlであり，糖尿病群の母体静脈血インスリン値は144μu/ml，臍帯血インスリン値は120μu/mlであった．また，杉山[25]のデータでは正常妊婦の母体静脈血インスリン値は47.7±20.7μu/ml，臍帯血インスリン値は42.3±15.6μu/mlであるのに対し，糖尿病妊婦では母体静脈血インスリン値は53.2±11.0μu/ml，臍帯血インスリン値は53.9±31.2μu/mlであった．

一般に母親が糖尿病である場合には，母体の高血糖が胎盤を経て児に影響するため，児の膵細胞は機能亢進状態になり，ついで膵の肥大をきたし，それがため生後一過性の低血糖を生じやすいものとされている[1]．

Steinke[5]らは胎児膵インスリン値を測定して成人よりも著明に高く母体が糖尿病の場合はさらに強く，かつ膵ラ島の肥大増殖像と関連していると述べている．

Pederson[26]は母親糖尿病児と正常母親児に臍静脈から0.5gr/kgのブドウ糖を負荷したところ，前者ではインスリンが負荷後急激に上昇するのに対し，後者ではその上昇が遅いことを指摘している．

本邦では水谷ら[22]も生後一時間の新生児に臍静脈より0.7gr/kgのブドウ糖を負荷し，その後の血糖及び血中インスリン値の変動を2時間にわたって測定し，gestational diabetes群から生れた新生児では対照に比し血糖値の変動は軽度の差を示すにすぎないが，血中インスリン値の変動では過剰反応を示す事実を認めている．即ち妊娠時の軽度な糖代謝異常が新生児にすでに影響を与えることは極めて興味深い．

著者の研究対象のごとく境界型耐糖能異常や腎性糖尿を示す母体の胎児の膵機能について検討した報告は他に見られないが，著者の成績では，耐糖能異常妊婦群と正常妊婦群を比較すると，前者の方が母体静脈血及び臍帯静脈血インスリン値とも有意に高かった．しかし，腎性糖尿群では正常妊婦群と差を示さなかった．このことは，耐糖能異常妊婦ではすでに胎児膵に軽度の影響を及ぼしている可能性を示唆している．

さて，胎児の膵内分泌機能は糖尿病と類似しているといわれている[28][29]．すなわち，Milner[6]，Bossart[29]らは母体へのブドウ糖負荷により臍帯血インスリン濃度が上昇することより胎児膵島が高血糖に反応しインスリンを分泌するが，その反応は成人より低反応であると報告している．またJøragensen[7]は臍帯静脈よりブドウ糖を負荷し，そのインスリン分泌を検索したが，成人に比べその反応ははるかに遅いインスリンの上昇を見た．坂元ら[28]は母体静脈内へのブドウ糖負荷に対し，母体はそのインスリン濃度は急増するが，胎児側の方は40分までのブドウ糖負荷では充分なインスリン分泌がなく，40分以上ものブドウ糖投与に対して

ようやく胎児膵が反応してインスリンを分泌すると報告している．

正常妊婦の胎児における血漿ブドウ糖濃度に対するインスリンの分泌反応については中井ら[30]によると，正常妊婦では母体，胎児とも血漿ブドウ糖濃度とインスリン値の間に正の相関が認められ，母体では $y = 0.43x - 45.31$，胎児側では $y = 0.12x + 2.87$ という回帰直線の方程式を得，胎児膵の低反応と遅延傾向を示した．

我々の成績では正常妊婦，腎性糖尿，耐糖能異常妊婦とも血漿ブドウ糖濃度とIRIとの間には正の相関が認められ，正常妊婦群の回帰直線の方程式は母体側 $y = 0.24x - 11.5$，胎児側 $y = 0.14x - 8.9$ となり，インスリン分泌反応は母体より胎児側が低いことが示された．

耐糖能異常や腎性糖尿を示す妊婦のインスリン分泌反応についての報告はまだ見当らないが，我々のデータでは正常妊婦群，腎性糖尿群は母児ともそれぞれ同じ様な回帰直線を示し，耐糖能異常群のみがある程度回帰直線の勾配が急で，インスリン分泌反応が増大していることを示した．しかし，耐糖能異常群で母体側は正常群に比して直線の勾配が有意に急峻であったが，胎児側の回帰直線の勾配の差は有意ではなく，母体程インスリン分泌反応は亢進していないと考えられた．

5．妊娠と成長ホルモン

妊娠時におけるGH動態を検討するに当って，抗GH血清と免疫化学的に交叉反応を示すHuman placenta lactogen (HPL) がGHの測定に干渉するか否か検索されねばならない．

HPLは1962年Josimovich[31]によって発見され，妊娠7週頃から母体血中に出現し，胎盤重量と平行して妊娠中増加し続け予定日近くで最高に達する[32]．

妊娠中のGH測定を行なったYenら[33]はこのHPLの干渉は抗GH血清1：180,000の稀釈条件下でHPL 2,500mμg/ml添加血清が3mμg/mlのGHを増加させると報告し，大森ら[34]は10,000mμg/mlのHPLは3～6mμg/mlのGHとして測定されるにすぎないと報告した．以上より妊娠時のGH測定におけるHPLの干渉は極めてわずかであり，妊娠におけるGHの動態の検索にあたっては通常のGH測定法を適用して差支えないものと考えられる．

そこで妊娠時の血中GHの動向を検索したGlick[35]，Yen[23]，Ehrlich[36]，福井および会田[37]によればヒト胎盤より妊娠中多量に分泌されるHPLの干渉を除外すると，妊娠中の血中GH値にはそれほど変動を認めないようである．一方臍帯血のGH値は母体血中に比し著しく高いと述べられている．

我々の成績でも対照群母体GH値2.3 ± 0.04ng/mlに対し臍帯血GH値は14.7 ± 0.17ng/mlと著明に高かった．

6．糖代謝異常と成長ホルモン

Evans (1932)[38]，Young (1939)[10]は下垂体前葉の成長ホルモンGHが成長を促進するのみではなく，場合によっては糖尿病状態を惹起する事実を述べている．GHの糖尿病惹起作用は動物の種類及び実験条件によってかなり異なるといわれており，GHそのものの催糖尿病作用についてもまだ一定の結論が出ていない様である．少くともヒト血中成長ホルモンは糖の末梢筋組織及び脂肪組織への進入を遅くらせ，脂肪組織よりの遊離脂肪酸放出を促進する作用を有する．すなわち，血糖と血中遊離脂肪酸の高値を招くような抗インスリン作用と，体蛋白へのアミノ酸とりこみを促進するインスリン様作用を有する[1][9]．

実際Knopf[39]，井村ら[40]は糖尿病者において早朝空腹安静状態でGH濃度を測定したところ，正常人より高い傾向が見られたという．またLandbaekら[41]は1日に頻回に採血して測定した平均GH濃度は糖尿病者では正常人より高値であったという．

今回の研究対象である耐糖能異常妊婦や腎性糖尿妊婦におけるGHについてはまだ報告を見ないが，我々の成績では耐糖能異常妊婦，腎性糖尿妊婦，正常妊婦3群の間に有意差はなかった．また血漿ブドウ糖濃度とGH分泌抑制度との間には，母体側は3群とも相関々係はなく，胎児側ではある程度の負の相関傾向を認めたが，回帰直線の分析ではGH分泌抑制度に差は認めなかった．したがって妊娠中の尿糖出現とGHの関係はないと言える．しかし，GHの分泌には多くの修飾因子が挙げられており，運動やストレスでは促進され，高血糖では抑制されるため，分娩という特殊な条件下のGH分泌動態を一回のGH測定のみで言及するには限界がある．

7．胎児の発育とインスリン及び成長ホルモン

糖尿病母親より生れた新生児が巨大児であることは古くから知られているが，Miller[42] (1956) によると約1/3が4000gr以上になると言う．Pederson[43] (1954) は妊娠日数や初産，経産の因子を考慮しても，糖尿病母親よりの新生児は正常より550gr重いと報告している．この理由は胎児の血中インスリンが高く，脂肪沈着と成長促進によると考えられている．

この様に胎児の生育に重大な関与をしているホルモ

ンはインスリンと言えよう．すなわち，Shima[44]らは3800gr位を境にして臍帯血インスリンと児体重は相関するという．また，Cornblathも同じく児体重とインスリン量の相関を見ている．Thomas[45]らは出生時体重4000gr以上の巨大児の臍帯血IRIと4000gr未満の正常児のそれと比較すると有意に巨大児の方が高値を示したと言う．

我々の対象例では巨大児は4例であり，耐糖能異常群の児体重が他の群に比し有意に重かったが，インスリン値と体重との間に有意の相関は認められなかった．

次に胎児の発育にGHが関与するかどうかについては，Jost[46]のウサギ胎仔下垂体除去実験で下垂体ホルモンがなくてもその発育が正常と変わらないこと，またCornblathによると，無脳児でGHがほとんどなくても，その児体重は正常と変わらないことより胎児自身のGHの役割はそれほど大きくないと考えられている[28]．

我々の成績でもGHと児体重との相関々係はなく，また新生児の身長についても耐糖能異常群，腎性糖尿群，正常妊婦群の3群とも差はなく，GHと身長の間にも相関々係は認められなかった．

結　　論

出生前の胎児は分娩負荷によりその代謝も多少変化しているものと推定されるが，今回分娩時に行なった糖負荷に対する血糖，血漿インスリン，成長ホルモンの測定結果から次の成績が得られた．

1. 耐糖能異常群の母体及び胎児は正常妊娠群に比べ血糖値及びインスリン値が高い．しかし，腎性糖尿群では正常妊婦群と差を認めない．
2. 糖負荷に対するインスリン分泌反応は母体側では耐糖能異常群が正常群に比し増大しているが，腎性糖尿群では増大していない．

   一方胎児側では対象3群でインスリン分泌反応に有意差はない．
3. 胎児は対象3群とも母親よりインスリン分泌反応は低反応性で成人に比べ膵内分泌機能の未熟を示唆する．
4. 母体の血糖値とGH値の間に相関々係はなく，母体血GH値も対象3群間に全く差を認めず妊娠中の尿糖出現とGHは関係がないと考えられる．
5. 臍帯血GH値は対象3群とも母体血のそれに比べ著明に高い．
6. 臍帯血インスリン値と新生児体重との関係はない．
7. 耐糖能異常群の新生児体重は正常妊婦群に比べ重いが，腎性糖尿群の新生児体重は正常妊婦群のそれと差はない．
8. 臍帯血GH値と新生児体重及び身長との相関々係はない．また対象3群の新生児の身長にも差はない．

以上，妊娠時尿糖陽性を示す母体がその胎児におよぼす影響について，インスリン分泌反応とGHを中心に検討したところ，耐糖能異常を示す妊婦においてすでにインスリン分泌反応は増大することから，その胎児は膵内分泌機能や発育に軽度の影響を蒙っている可能性がうかがわれた．また，妊娠中の尿糖発現とGHは関連がないと考えられた．

稿を終るに臨み，終始，御懇篤なる御指導，御校閲を賜わった恩師，久田欣一教授に謹んで感謝の意を捧げると共に，御懇篤な御指導，御校閲を賜わった竹田亮祐教授，西田悦郎教授に心からの感謝の意を表します．

また，御協力頂きました厚生連高岡病院産婦人科，国立金沢病院産婦人科医局と検査技師の各位に深く感謝致します．

文　　献

1) 坂元正一・中井利昭：産婦治療，25，560，(1972).

2) 大森安恵：内科シリーズNo.3，521 (1973).

3) **Osler, M.**: Acta Endocrinol. **34**, 287 (1960).

4) **Stimmler, L. & Brazie, J. V.**: Lancet, **1**, 137 (1964).

5) **Steinke, J. & Driscoll, S. G.**: Diabetes, **14**, 573 (1965).

6) **Milner, R. D. G. & Hales, C. N.**: Brit. Med. Journal, **1**, 284 (1965).

7) **Jøragensen, K. R., Deckert, T., Pederson, M. L. & Pederson, J.**: Acta Endocrinol, **52**, 154 (1970).

8) **Adam, P. A. J., Oherhain, S. S., King, K. C., Teramo, K., Raivio, K. O., Raiha, N. & Shwartz, R.**: New Eng. J. Med. **283**, 566 (1970).

9) 杉山陽一・赤沢好温・永田永治：産と婦，46，1332 (1971).

10) **Young, F. G.**: Lancet, **14**, 372 (1937).

11) **Young, F. G.**: Endocrinology, **26**, 345 (1940).

12) **Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N. & Newsholme, E. A.**: Lancet, **1**, 785 (1963).

13) **Shalch, D. S. & Kipnis, D. M.**: J. Clin. Invest, **43**, 1283 (1964).

14) **Rabinowitz, D., Klassen, G. A. & Zierler, K. L.**: J. Clin, Invest, **44**, 51 (1965).

15) **Yalow, R. S.** : Ann. N. Y. Acad. Sci. **131**, 357 (1965).
16) **Yalow, R. S., Goldsmith, S. J. & Berson, S. A.** : Diabetes, **18**, 402 (1969).
17) 九嶋　司・河崎純忠：産婦治療，**8**，253 (1964).
18) 山田吾一：産婦世界，**18**，1072 (1966).
19) 水野潤二・時永達己：日産婦会誌，**21**，1358 (1969).
20) 徐　京子：東女医大誌，**39**，639 (1969).
21) 浜田　宏：産婦実際，23，13 (1974).
22) 丸山　浩・落合　寛・丸岡　央・西迫一雄：産婦実際，23，13 (1974).
23) **Malins, J.** : Clinical Diabetes, 305 (1968).
24) **Wilkerson, H. L. C.** : Ann. N. Y. Acad. Sci. **82**, 219 (1959).
25) 杉山陽一・赤沢好温：産と婦，**78**，10 (1972).
26) **Pederson, J. & M. Osler,** : Acta Endocrinol, **53**, 310 (1966).
27) 水谷不二夫・葛谷覚元：胎児の物質代謝に関する研究，1968.
28) 坂元正一・中井利昭：産婦治療，**26**，106 (1973).
29) **Bossart, H., Sistek, J. & Chabot, V.** : Shweiz, Med. Wschr. **99**, 1350 (1960).
30) 中井利昭・林　正紀・金沢康徳・小坂樹徳・木川源則・坂元正一：ホと臨，**24**，55 (1976).
31) **Josimovich, J. B. & McLaren, J. A.** : Endocrinology, **71**, 209 (1962).
32) **Samaan, N., S. C. C. Yen, H. Friesen & O. H. pearson** : J. Clin. Endocrinol, **26**, 1303 (1966).
33) **Yen, S. C. C., N. Samaan, & O. H. pearson** : J. Clin. Endocrinol. **27**, 1341 (1967).
34) 大森安恵・小原和子・小坂樹徳：糖尿病，**15**，28 (1972).
35) **Glick, S. M., Roth, J., Yalow, R. S. & Berson, S. A.** : Rec. Progr. Hormone Res, **21**, 241 (1965).
36) **Ehrlich, R. M. & Randle, P. J.** : Lancet, **2**, 233 (1961).
37) 会田隆一：日産婦会誌，**21**，364 (1969).
38) **Evans, H. M. & Baumann, E. J.** : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **29**, 857 (1932).
39) **Knopf, R. F. & Hansen, A. P.** : Diabetes, **21**, 322 (1972).
40) 井村裕夫・清野　裕：ホルモンと糖代謝，182 (1974).
41) **Landbaek, K., Christensen, N. J., Jensen, V. A., Johansen, K., Olsen, T. S. & Hansen, A. P.** : Lancet, **2**, 131 (1970).
42) **Miller, H. G.** : Advance, pediat, **8**, 137 (1956).
43) **Pederson, J.** : Acta Endocrinol, **16**, 330 (1954).
44) **Shima, K., S. price & P. P. Foa,** : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **121**, 55 (1966).
45) **Thomas, K., Gasparo, M. & Hoet, J. J.** : Diabetologia, **3**, 299 (1967).
46) **Jost, A.** : Academic Press, New York, **55**, 201 (1961).
47) 平田幸正：ホと臨，**22**，84 (1974).
48) 井村裕夫・垂井清一郎：ホと臨，**24**，12 1976).
49) 大森安恵：内科，**30**，822 (1972).
50) 入江　実・対馬敏夫：最新医学，**26**，1060 (1971).

Abstract

It is proved by many reports that the pancreatic functions of the newborn infants change and increase the insulin secretion due to hyper glycemia.

In our country, only a few pregnant women are in diabetics. Almost all pregnant women who develop symptoms of glycosuria during pregnacy have abnormal glucose tolerance or renal glycosuria.

This study was performed for the following two purposes, one is whether pancreatic function changes and increases insulin secretion in the fetus of these pregnant women as diabetic mothers and whether there is any difference in the relation of the growth hormone which seems to be the cause of the diabetes mellitus.

Glycosuria was noted in 68 cases (6.2%) of the 1080 cases of pregnant women.

When these women were screened for the 50 grams glucose tolerance test, diabetes mellitus was 3 cases (4.4%), borderline G.T.T.group 21 cases (30.8%), and renal glycosuria group 44 cases (64.8%).

Diabetes cases were omitted because of the few samples. Other 30 cases of normal pregnancy of the negative glycosuria were selected for the control group.

Blood samples were collected at the time of delivcry from the maternal vein and umbilical vein of all the groups, estimated plasma glucose concentration, assayed immuno reactive insulin, plasma growth hormone concentration. By these data it could be presumed that the metabolism of the fetus and mothers at the time of delivery got some change due to the delivering burden.

Upon this consideration, only the maternal side of the borderline G.T.T.group showed a significant increase of the insulin secretion. And, fetal side of the borderline G.T.T.group showed an inclination of increase of the insulin secretion but not significantly.

In other words the possibility of the fetus of the borderline G.T.T.group being slightly influenced on the pancreatic functions was considered.

But the renal glycosuria group was little different from the control group.

On the growth hormone level, we could not report an exact conclusion, for our data were not so rich.

By the statistical method, there was no significant difference between the control groups and the ones under study, and it seemed that there was little relation with the growth hormone and glycosuria during pregnancy.

And also there was no relation of the weight and length of the newborn infant to insulin and growth hormone.