

## 妊娠時の糖尿に関する臨床的研究

東京大学医学部附属病院分院産婦人科（主任 森山 豊教授）

内 海 捨 三 郎

**概要** 昭和38年2月1日より同39年5月31日まで東京都立築地産院に於ける外来妊婦総数 4,198名について 23,035回検索を行い、又そのうち同期間に分娩に至った2,304名につき更に詳細に新しい特異的な測定方法を基盤として妊娠時の糖尿についてその発現頻度や時期及び血中真正ブドウ糖などの関係を調べるとともに更に産科的異常などの統計的観察を試み幾つかの母子保健上興味ある知見を得た。

1. 妊娠中の糖尿発現頻度は還元法では 9.6%、ブドウ糖のみは 7.4%に認められる。従つてブドウ糖以外の乳糖などの糖は 2.2%に認められた。
2. 妊娠中は多くの場合 hypo-uricemia の状態にあるので還元反応法より酵素反応の方が妊娠中にはより鋭敏にブドウ糖尿を検出する事が知られた。
3. 糖尿発現時期は妊娠後半期が最も多く、第7週以前では殆んど発現しなかつた。
4. 妊娠糖尿陽性者で尿中ケトン体を伴うものは非常に僅かであった。
5. 糖尿の発現頻度は年令別の差異はなく経産婦に僅かに多く、又その発現回数は1回陽性者が半数を占めた。又陽性者は体重の増加率が多かつた。
6. 糖尿陽性者と陰性者の分娩様式に差が認められなかつた。
7. 巨大児の既往のあるものは必ずしも糖負荷試験値は高くなく正常に近いものが多く、むしろ母親の体格肥満などに関係することが多かつた。
8. 糖尿陽性者の血糖値は正常値が多いがその6分の1に軽度陽性者を認めた。
9. 空腹時血清コレステロール値は比較的血糖値が低いものでも高いことから、妊娠時の脂質代謝変化に関連があると推定され、当然糖尿病での脂質代謝異常との類似性も推察せられる。
10. ブ糖尿陽性者と陰性者の母児の状態の主なものと比較すると次の如くである。  
a) 妊娠中毒症を合併したもの：陽性者 51.1%に対し陰性者 24.1%、b) 前期破水：陽性者 15.5%、陰性者 8.4%、c) 羊水過多症：陽性者 1.4%、陰性者 0.3%、d) 巨大児：陽性者 2.8%、陰性者 1.7%、e) 未熟児：陽性者 4.2%、陰性者 7.3%、f) 奇形：陽性者 1.5%、陰性者 0.7%、g) 死産：陽性者 1.3%、陰性者 0%、h) 早産：陽性者 2.4%、陰性者 3.8%、i) 新生児胎児仮死：陽性者 6.4%（陰性者の約2倍）、j) 新生児発育状態に於ては両者間に於て有意の差なし。
11. 糖負荷試験陽性者及び陰性者では死産は 6.5%：2.7%、羊水過多症は 6.5%：1.4%、奇形 6.5%：3.4%でその他では両者間有意の差なし。

### I. 緒 言

従来我国では欧米に比し糖尿病は少いとされていたが、近年食生活や生活様式の変化により、糖尿病患者が増加しつつあるといわれる。さらに最近prediabetesの概念が取り入れられ、diabetic carrier の妊娠ということが注目され、発熱時に糖尿病が新しく発見され易いように、妊娠は潜在性糖尿病を露顕さすのに好機会とも見られるようになった。

妊娠時に腎の糖排泄閾が低下すること、又これら糖尿は必ずしも糖尿病と関係を持つブドウ糖のみに限らないことは、古くから成書に記載されているが、最近この腎性糖尿が内科領域に於ては、prediabetes の一症状として注目され、Conn<sup>1)2)3)4)</sup>等は腎性糖尿を約30年間観察し、この63%が糖尿病に移行したという報告や、その他

同様報告が多くなされている。

従つて産婦人科領域に於ても妊娠時の糖尿をこの prediabetes の点から再検討の必要があり、又更に最近尿中のブドウ糖のみを証明し得るに至つたので、妊娠時糖尿を再検討することが必要となつた。

そこで私は新しい測定方法を用いて、妊娠時における糖尿の発現頻度や時期及び血中真性ブドウ糖などとの関連性を調べるとともに、それら症例と巨大児、未熟児、周産期死亡、児奇形、羊水の異常、妊娠中毒症などとの関連を検討し興味ある知見を得たのでここに報告する。

### II. 実験対象並びに実験方法

昭和38年2月初旬より同39年5月末まで、東京都立築地産院に於ける妊婦4,198名について 23,035回検索し、そのうち2,304名は妊娠中から分娩まで継続尿を検

査し、またこの中の同期間に分娩した 242例には空腹時及びブドウ糖負荷後1時間、2時間の全血を測定対象とした。

#### 1. 尿糖検査

新鮮尿につき環元法による Nylander 法, Clinitest 錠法(環元反応による Benedict 錠剤法),ブドウ糖酸化酵素を利用した酵素試験紙法により検索した。

#### 2. 糖負荷試験

ブドウ糖尿陽性者で2回以上陽性を示す 242名につき糖負荷試験を行った。

即ち、空腹時及びブドウ糖 50 gを 250ml の水にとかして経口投与した1時間後、2時間後に採血して、血糖値を測定し、同時に尿糖検査を行った。血糖は Somogyi 除蛋白液についてブドウ糖分解酵素法により測定した。従って従来慣用されている還元反応によるブドウ糖加果糖、乳糖、尿酸などを含めて測定している Hagedoron Jensen法の判定規準は採用出来ない。それ故比較実験及び理論上から求めたそれより約20~30mg/dl低めの値、即ち空腹時及びブドウ糖 50 g 経口投与後2時間値が 100 mg/dl以上と、1時間値 120mg/dl以上の場合を糖負荷試験陽性とした。

#### 3. 血清コレステロール

測定法は文部省動脈硬化研究班指示の Zack-Henly 法に従った。

#### 4. 血清尿酸

Folin-Wu 除蛋白液を用いての Brown 変法によった。

#### 5. アセト酢酸(ケトン体)

脂質代謝の不完全進行により、過剰に停滞するアセトン体は腎排泄閾が低いことから容易に尿中に捕捉され、糖尿病や脱水症に伴うケトージスの診断に有効に利用されるが、私は最近の dip and read 式の ketostix (主成分ニトロプロシツドソーダ, アミノ酢酸, 磷酸2ソーダ)を利用した。

これは従来の他の方法と異なり、薬剤による妨害もなく、アセト酢酸に特異的という特長を持つ。

なお Fajans & Conn<sup>43)</sup>が prediabetes に於ける sub-clinicalな糖質代謝障害を発見する方法として Cortisone Glucose Tolerance Test (CGTT)を考案しているが、その成果については、未だ異論も多く、また妊娠中に糖質ホルモン使用が胎児に与える影響をも考慮して、今回は使用しなかった。

### III. 実験成績

#### 1. 糖尿発生状態

#### 1) 発生頻度及び尿糖成分

第I表の如く昭和38年2月より同39年5月迄妊産婦 4,198名中、N法陽性者は 403(9.6%),検査回数 23,035回中陽性 3,409回(14.8%)であった。同じ検査対象について酵素法陽性妊婦は30名(7.4%), 23,035回検査のうち、2,579回(11.2%)に陽性を認めた。

第I表 妊婦糖尿発現頻度

	例数	陽性		性	
		ニランデル法 例数	%	酵素法 例数	%
妊婦数	4,198	403	9.6	308	7.4
妊婦数	23,035	3,409	14.8	2,579	11.2
分娩例	2,304	485	21.0	464	20.1

また妊娠中から分娩に至るまで継続観察し得た 2,304名では、N法陽性者 485名(21.0%),酵素法陽性者 464名(20.1%)であった。

以上のことから妊娠中の尿糖成分は上記期間に於てはブドウ糖が大半で77.1%を占め残りの22.9%は乳糖、果糖などが占めると考えられる。

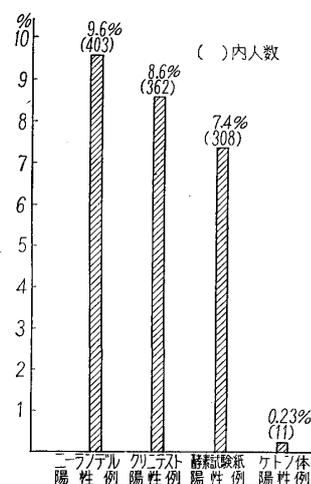
#### 2) 濃度別発生頻度

第V表の如くN法では微量、中等量陽性は各々 420件(45.4%), 413件(44.6%)とほぼ同値を示し、大量陽性例 93件(10.0%)を低くなっているが、逆に酵素法では中等陽性 481件(53.7%)となり次いで大量陽性が 297件(33.1%)である。

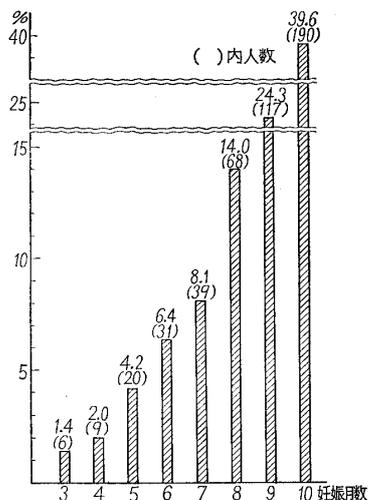
#### 3) 糖尿発現時期(初発時期)

妊娠中から分娩に至るまで観察し得た妊婦2,304名につき、糖尿発現時期を調べると第II図の如く、N法では妊娠第9~10カ月が最も多く 307例(63.9%),妊娠第3カ月は僅かに6例(1.4%)に過ぎない。

第II図 妊婦 4,198名のニランデル法, クリニテスト法, 酵素試験紙法による検査

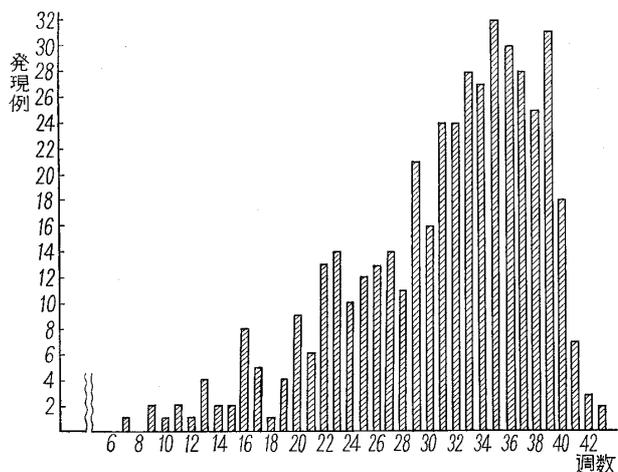


第II図 糖尿発現時期(初発)



これをブドウ糖に特異な酵素法により週別に見ると第III図の如く、妊娠第31週から39週が最も多く249例(53.7%) そのうち最高は35週で32例(6.9%)、最も少ないのは妊娠第7週から15週まで15例(3.2%)である。たゞN法、酵素法によつても妊娠6週までは陰性である。

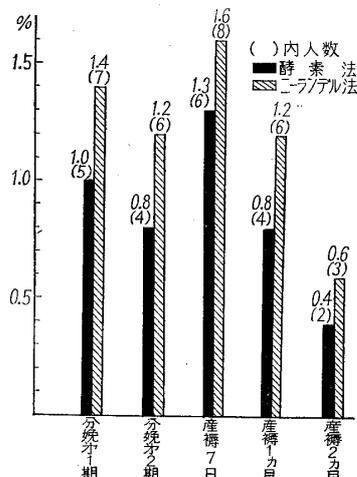
第III図 糖尿発現時期(初発)



分娩開始後は両方の発現率は減少し(第IV図)、分娩第1期ではN法では7例(1.4%)、酵素法では5例(1.0%)となつている。分娩第2期では各々6例(1.2%)、4例(0.8%)となつている。

又産褥に至つて始めて発現するものは、N法では17例(3.4%)、酵素法では12例(2.5%)であつた。このように分娩開始後又は産褥に至つて初めて発現する頻度は極めて低い。一方妊娠中から産褥時にも引き続き陽性を示したものはN法では14例(2.9%)、酵素法では9例(1.9%)であつた。

第IV図 分娩、産褥における糖尿発現率



4) 糖尿発現頻度を年齢別にみると第II表の如く21~25才の間で陽性頻度が高くN法では159例(21.3%)、酵素法で154例(20.6%)となり、26~30才では239例(21.7%)、229例(20.8%)となる。しかし20才未満の発現頻度は、N法で4例(8.5%)、酵素法では3例(6.4%)となり、有意の差はない。

第II表 年齢別陽性率

年齢	分娩例	ニーステラ法		酵素法	
		陽性者	%	陽性者	%
~20	47	4	8.5	3	6.4
21~25	746	159	21.3	154	20.6
26~30	1,101	239	21.7	229	20.8
31~35	347	71	20.5	68	19.6
36~	63	12	19.1	10	15.8

5) 経産別糖尿発現頻度をみるとN法、酵素法共初産婦よりも経産婦に僅かに高い。即ち1経より4経までの分娩例1,074名中N法陽性例224名(20.9%)、酵素法陽性例218名(20.3%)で第III表の通りである。厚生省母子衛生課の昭和38年の統計<sup>60)</sup>によると分娩者の経産の比率は多経になるにつれて減少していることを示しているが私のデータでは経産が増してもその糖尿発現頻度は減少していない。

第III表 経産別糖尿発現頻度

経産	分娩例	ニーステラ法		酵素法	
		陽性者	%	陽性者	%
初産	1,230	261	21.2	241	20.0
1経	779	162	20.8	157	20.2
2経	242	50	20.7	53	21.9
3経	48	11	22.9	12	25.0
4経以上	5	1	20.0	1	20.0

6) 糖尿陽性回数  
N法、酵素法共1回のみ糖尿陽性者は各々324例(66.7%)、245例(52.8%)、(第IV表)4回以上陽性者

第IV表 糖尿陽性回数

回数	ニラノデル法		酵素法	
	例数	%	例数	%
I	324	66.7	245	52.8
II	96	19.8	101	21.8
III	46	9.5	58	12.5
IV以上	19	4.0	60	12.9

はN法では19例(4.0%)と激減しているが、酵素法では60例(12.9%)である。

7) 尿中アセト醋酸

Ketostix を用いて妊婦4,147 名について尿中アセト醋酸を検したところ11名(0.23%)陽性であった。なおケトン体陽性者はN法、酵素法共に陽性であった。

第V表 糖尿の濃度

含有量	ニラノデル法		酵素法	
	件数	%	件数	%
微量(+)	420	45.4	118	13.2
中等量(++)	413	44.6	487	53.7
大量(+++)	93	10.0	297	33.1

8) 血清尿酸

妊娠糖尿については、前述の如くN法の陽性強度よりも、酵素法の陽性強度がはるかに強い事に注目し、この矛盾現象の一として、酵素反応の主な阻害物質の一つである尿酸の排泄状態に焦点をあててみた。即ち昭和39年1月初旬より5月末日迄の非妊婦282名につき、血清尿酸を測定した。妊娠各月、産褥、非妊婦の平均尿酸値は第VI表の如く妊娠第7カ月迄は低く、妊娠第7カ月迄の妊婦の血清尿酸値は低く所謂 hypouricemia の状態で、第8カ月 3.0±0.68mg/dl, 9カ月 3.2±0.48mg/dlであるが、分娩時には 4.9±0.80mg/dlと上昇する。産褥、非妊婦に於ても 4.0±0.26, 4.5±0.18mg/dlと多少上昇を示すが、成人男子より低い。

第VI表 血清尿酸

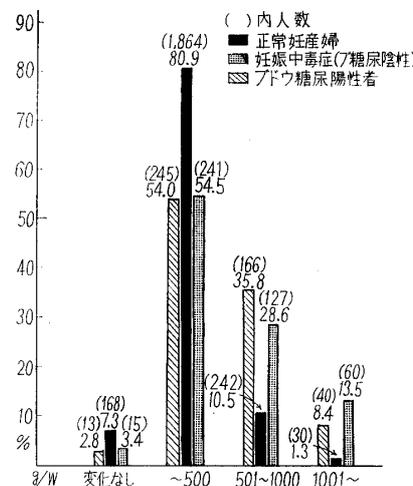
妊娠月数	例数	血清尿酸 mg/dl
V	24	2.5 ± 0.74
VI	30	2.6 ± 0.96
VII	27	2.8 ± 0.61
VIII	51	3.0 ± 0.68
IX	42	3.2 ± 0.48
分娩時	54	4.9 ± 0.80
産褥	24	4.0 ± 0.26
非妊婦	30	4.5 ± 0.18

2. 糖尿陽性者の妊娠, 分娩状態

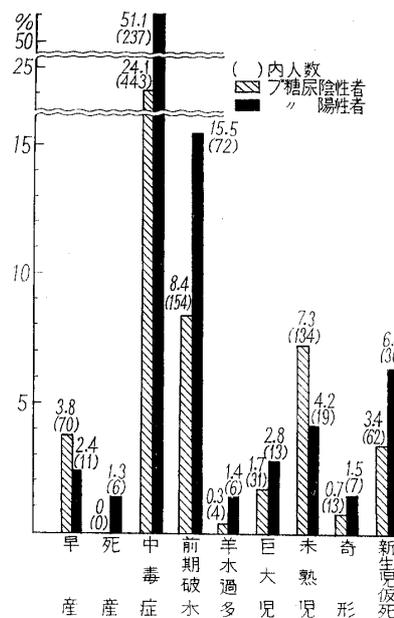
1) 妊婦体重

妊娠第8カ月以降に於て、正常妊婦、妊娠中毒症、妊娠中毒症を合併しないブドウ糖尿陽性妊婦の体重を比較した。体重増加が1週間501~1,000g以上のものは第V図の如く正常妊産婦では242例(10.5%),妊娠中毒症では127例(28.6%)に対し、ブドウ糖尿陽性者では

第V図 正常妊産婦, 妊娠中毒症(ブ糖尿陰性)及びブドウ糖尿陽性者の体重変化



第VI図 ブドウ糖尿陰性者と陽性者の母児の状態



166例(35.8%)にみられ7.2%多く、正常妊婦の約3倍である。又1週1,001g以上増加者は妊娠中毒症60例(13.5%)に対し、ブドウ糖尿陽性者は40例(8.4%)であるが正常妊婦より8倍多い。

2) 妊娠経過

ブドウ糖尿陽性者と陰性者について、妊娠中から分娩迄の経過を観察した結果は次の通りである(第VI図)。

a) 妊娠中毒症

妊娠中毒症率は51.1%でこれはブドウ糖尿陰性者443名(24.1%)に比して約2倍以上である。

b) 羊水過多症

10例の羊水過多症中陽性6名(1.4%)に認められ、陰性者は4名(0.3%)であった。陽性者1名の中には巨大児1名が含まれている。

### c) 前期破水

前期破水は陽性者72名(15.5%)に対し陰性者では154名(8.4%)に認められた。

### 3) 分娩状態

ブドウ糖尿陽性者の分娩状態をみると第IX表の如くで帝王切開は陰性者74名(4.0%)に比し、陽性者39名(8.3%)と多くこれにも切迫仮死の状態が多く見られた。他の吸引、鉗子分娩は94名(5.1%)に対し、陽性者31名(6.7%)と大差なく有意の差は認められない。

### a) 流, 早, 死産

前述のように妊娠初期に糖尿を発現する事は少ないが妊娠3ヵ月迄の糖尿陽性者7名中には流産は認められなかった。但し、その中5名は1~3回の流産の既往があった。

早産は陽性者11名(2.4%),陰性者70名(3.8%)となり陰性者に多く認められた。

死産の6名(1.3%)は全部陽性者に認められ、陰性者には全くない。死産の内訳は奇形による者1名、臍帯脱出によるもの1名で、これは妊娠後半期より軽度の中毒症を認めていた。

### b) 未熟児

未熟児と糖尿との関係はあまり文献に述べられていないが、私の調査では陽性者19名(4.2%),陰性者134名(7.3%)となり陰性者に多く見られた(第VI図)。

### c) 奇形

児奇形も糖尿陽性者7名(1.5%)に対し陰性者13名(0.7%)で前者に高い。これらの奇形を生んだ母親は特に妊娠初期に種々の薬剤の服用や感染にかかったことはなかった。この奇形としては口蓋裂、兔唇、半頭児、全身奇形、多指趾症、小趾症等であった。

### d) 新生児仮死

新生児仮死も陽性者中には30名(6.4%)認められ、陰性者の約2倍で、その内訳は全足位(未熟児1名を含む)2名、巨大児1名、妊娠中毒症6名、前期破水4名、切迫仮死による帝王切開3名で他は原因不明であった。

### e) 新生児発育状態

新生児発育状態を知る方法として、新生児生理的体重減少と、生下時体重復帰する時期(日令)であらわし、糖尿陽性者と陰性者について比較検討した。尚混合栄養によるものを原則とした。ブドウ糖尿陽性者の児の生下時平均体重は $3,154 \pm 467$ g(総数464名)、陰性者 $3,080 \pm 353$ gであった。

### i. 生理的体重減少

第XI表の如く陰性者は生下時の3~6%減少するもの

が243例(68.9%)であるが、ブドウ糖尿陽性例でも約半数の181名(52.6%)である。生下時体重の7~10%減少は陽性者60例(17.6%),陰性者34例(9.8%)でやゝ減少量の多いものが陽性群に多い。

### ii. 体重復帰日令

第XII表の如く両群共に7~14日が大半を占めたが、陰性例では15日以上のもも95例(27.0%)で陽性例より多い。逆に0~6日で復帰するものは、陽性例では75例(21.9%)にみられ、短時間で復帰するものが多かった。即ち短期間と長期間は陰性者と陽性者では逆になっている。以上から新生児発育状態は、両者間に有意差は認められなかった。

### 3. 糖質負荷試験

#### 1) 陽性率

ブドウ糖尿2回以上陽性者242名に対するブドウ糖50g投与による糖質負荷試験では陽性者41名(16.9%)(第VII表)で、その平均値は第VIII図の如くで糖尿陰性妊婦平均値との間に血糖曲線レベルに明らかな差が認められ、この糖尿陽性群の2時間値は $102.1 \pm 2.39$ mg/dlとなり、糖尿妊婦の糖処理機能に軽度の遅延傾向を認められる。

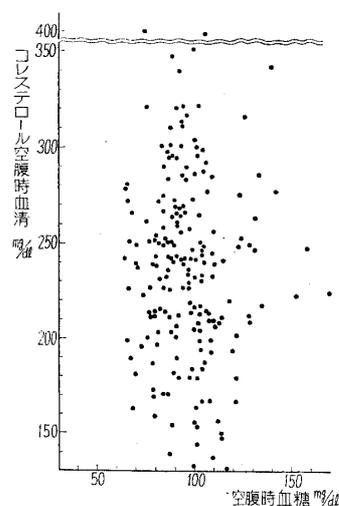
#### 2) 血清コレステロールとの関係

第VII表、第VII図の如く、血清コレステロールと血糖と

第VII表 2回以上糖尿陽性を示す者の血糖

負荷試験 陽性	検査時7ドゥ糖尿(+)		検査時7ドゥ糖尿(-)		計
	再検査 1回	再検査 2回	再検査 1回	再検査 2回	
38 (15.7%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	41 (16.9%)
139 (57.5%)	62 (25.6%)	6 (2.4%)	6 (2.4%)	2 (0.8%)	201 (83.1%)
計	177	65	65	2	242

第VII図 糖尿陽性者の血糖と血清コレステロール



第VIII表 妊婦血清コレステロール値

血清コレステロール値 (mg/dl)	非妊婦		妊娠早期		妊娠中期		妊娠晚期	
	例数	平均値	例数	平均値	例数	平均値	例数	平均値
152.5	1	152.5	1	152.5	1	152.5	1	152.5
154.1	1	154.1	1	154.1	1	154.1	1	154.1
162.1	1	162.1	1	162.1	1	162.1	1	162.1
174.4	1	174.4	1	174.4	1	174.4	1	174.4
210.1	2	210.1	2	210.1	2	210.1	2	210.1
265.2	2	265.2	2	265.2	2	265.2	2	265.2
246.4	2	246.4	2	246.4	2	246.4	2	246.4
250.1	2	250.1	2	250.1	2	250.1	2	250.1
221.2	2	221.2	2	221.2	2	221.2	2	221.2
280.4	2	280.4	2	280.4	2	280.4	2	280.4
240.6	2	240.6	2	240.6	2	240.6	2	240.6
289.2	2	289.2	2	289.2	2	289.2	2	289.2

第XII表 新生児体重復帰日令

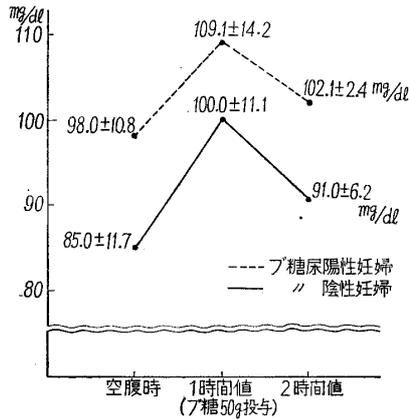
生下時体重復帰日令	正常児		陽性児	
	例数	%	例数	%
0~6日	32	9.0	75	21.9
7~14日	225	64.0	236	68.5
15日以上	95	27.0	33	9.6

状態としての脂質代謝変化は、妊娠のそれに比し多少軽いと見做し得る。なお被検者 242名中コレステロール値 250mg/dl以上のものは80名(33.0%)であった。

3) 妊娠, 分娩状態

糖尿 2 回以上を示し、糖質負荷試験を実施した 242名中、昭和39年5月末日迄に分娩した 178名を検索した結果は第VIII表の如くである。妊娠中毒症は、負荷試験陽性者では陰性者57例(38.8%)に比して10例(32.2%)と大差はない。然し死産は陽性者2名(6.5%),陰性者4名(2.7%)と2倍強に、羊水過多症でも陽性者2名(6.5%)に対し、陰性者は2名(1.4%),奇形も陽性者2名(6.5%)に対し、陰性者は5名(3.4%)といずれも頻度が高くなっている。前期破水に於ては双方同値を示し、未熟児、新生児、胎児は陰性者に多い。

第VIII図 妊婦血糖平均値



第IX表 糖質負荷試験被検者の母児の状態

	妊娠中毒症	前期破水	早産	死産	羊水過多症	巨大児	未熟児	奇形児	新生児死	総数
糖質負荷試験陽性者	10	6	1	2	3	2	2	3	3	31
糖質負荷試験陰性者	32.2	19.4	3.2	6.5	6.5	9.7	6.5	9.7	100	100
例数	57	29	6	4	2	10	15	5	19	147
%	38.8	19.7	4.1	2.7	1.4	6.8	10.2	3.4	12.9	100

第IX表 ブドウ糖陽性者の分娩状態

分娩状態	例数	%	総数
肥満もしくは肥満傾向のあるもの	113	125	1,946
糖質負荷試験陽性	74	94	1,569
糖質負荷試験陰性	39	31	377
胎前症のあるもの	4.0	5.1	85.3
胎前症のないもの	8.3	6.7	81.3

4) 新生児体重

第XIV表の如く双方共体重2,501~3,999gのものが大部分を占め、両者間に有意の差を認めない。

第X表 巨大児を生出した母親の状態

被検者 86名	例数	%
肥満もしくは肥満傾向のあるもの	56	65.0
糖質負荷試験陽性	2	2.3
糖質負荷試験陰性	2	2.3
胎前症のあるもの	6	6.9
胎前症のないもの	3	3.5
糖尿病の家系のあるもの	5	5.8

第XIV表 糖質負荷試験と新生児生下時体重

新生児生下時体重	糖質負荷陽性者	糖質負荷陰性者
2,500g以下	1名 (1.7%) 死産・奇形各1名 (0.8%)	1名 (0.8%)
2,501~3,999g	5名 (8.0%) 多指症 1名 (1.7%)	5名 (4.8%) 死産 1名 (0.8%)
4,000g以上	4名 (3.4%)	2名 (1.7%)

第XI表 新生児生理的体重減少率

体重減少率	正常児		陽性児	
	例数	%	例数	%
0~2%	75	21.3	103	29.8
3~6%	243	68.9	181	52.6
7~10%	34	9.8	60	17.6

の関係は、比較的血糖値の低いものでもコレステロール値の高いものが多くある。その平均値は糖質負荷試験陽性者では 233.24 (131~400)mg/dl、陰性者では 247.10 (160~400)mg/dl となりやや高い。これは妊娠に基因する脂質代謝変化と糖尿病もしくは糖尿病前期のための脂質変化が重なったものと考えられる。しかし糖尿病前症

4. 糖尿と巨大児

1) 既往歴

巨大児の既往歴ある母親の調査

昭和31年4月より、同37年3月迄に巨大児を出生した112名の母親中86名につき、検尿、糖質負荷試験後の妊娠、分娩の状態、肥満傾向、糖尿病罹患如何を検索した。そのうち糖尿病と診断されなかつたものはなかつたが、56名、約2/3に肥満の傾向が見られた。巨大児出産後2年

以内の者34名中2名がブドウ糖尿陽性で他は全部陰性であった(第Ⅴ表)。

#### 2) 糖尿と巨大児の頻度

糖尿陽性者は陰性者に対し巨大児の生れる比率は僅かに多い。巨大児頻度は陽性者13名(2.8%),陰性者31名(1.7%)で前者にやゝ高い。この際注目すべきは、ブドウ糖尿の陰陽を問わず、巨大児を生んだ母親の半数以上に体格大なるものや肥満を伴っている事である。陽性者の中、前回は巨大児を生んだ者2名、原因不明の死産3名、妊娠中毒症の為反復帝王切を行った者2名、糖尿病の家系のあるもの1名を認めた。巨大児13名について負荷試験を行ったところ10名(76.7%)は負荷試験陰性であった。

#### IV. 総括並びに考按

妊娠中の糖尿は乳糖尿もさる事ながら、ブドウ糖尿である例も少なくない。この原因としては内分泌機能が腎の糖排泄閾を低下さすための単なる腎性糖尿と看過され、病的意義をつけ難いものとされていた。然し最近腎性糖尿が糖尿病に移行する例がかなり多く、prediabetesの一症状として無視できぬことが多くの学者によつて指摘されている。したがつて腎性糖尿も prediabetes の見地から再検討の必要がある。

1. 最近ブドウ糖のみを特異的に捕えることが可能となつて、ブドウ糖以外の糖(乳糖など)を区別して証明できるに至つた。

内科的立場より中山<sup>9)</sup>らは48例の妊婦調査で、N法陽性者8名(16.8%),酵素法陽性者7名(14.6%),非妊婦では544名中酵素法では5名(0.9%)であつたと報告している。

又、吉田<sup>9)</sup>は京都の2保健所に於て妊婦届をした妊婦1,138名中糖尿陽性者は89名(6.7%)であつたという。

産婦人科領域では本郷<sup>7)</sup>は808名の妊婦で酵素法陽性者8名(1.0%),九嶋<sup>8)</sup>はN法陽性者5.8%,高田<sup>9)</sup>40.8%,樋渡<sup>10)</sup>26.5%,林<sup>49)</sup>8.5%と報告している。

またPaul<sup>11)</sup>らは全妊婦の10%,John<sup>12)</sup>は12%,Greenhill<sup>13)</sup>は乳糖のみは51%,ブドウ糖のみ24%,両者陽性は16%,Chase<sup>14)</sup>16%,Williams<sup>15)</sup>13.6%,Crook<sup>16)</sup>30%,Eden<sup>17)</sup>等は約1/3に糖尿を認めている。

2. 私は全妊婦4,198名につき調査したところ第Ⅱ図の如くN法陽性10%弱、酵素法7%弱という外国に比してかなり低い頻度を認めた。一方ブドウ糖以外、例えば乳糖のみの陽性頻度も極めて低いので、妊娠糖尿の大半

はブドウ糖尿である。

3. 妊娠による内分泌機能の変化も妊娠時期により異なるので、糖尿の発現時期もこの影響を受け、妊娠後期に多いことが推定される。Mackenzie<sup>18)</sup>等は妊娠第6カ月頃に陽性率が高いとし、Crookは第21週以後、Hofbauer<sup>19)</sup>, Küstner<sup>20)</sup>, Herald<sup>21)</sup>, 樋渡等は妊娠前半に多いとし、榊田<sup>22)</sup>は第5週頃といふ、その他Williams<sup>23)</sup>, Allen<sup>24)</sup>等も妊娠の後半期に多いと指適している。その点大坪<sup>25)</sup>, 田中<sup>26)</sup>, 高田等は妊娠月数と無関係という。

私の2,304例では妊娠第7週から既に発現する例もあるが、第31週から分娩開始までが最も多く、Allen等の報告と一致する。妊娠第10カ月に始めて出現する頻度はN法39.6%,酵素法22.0%,第9カ月ではN法24.3%,酵素法19.9%,第8カ月では各々14.0%,18.3%となる。

4. 陽性強度であるが、これは酵素法に関する限り、その尿に含まれる酵素反応促進、又は阻害物質の如何でその呈色強度は左右され、N法値と比較できない。

従つて還元反応法による九嶋らの微量0.1%が半数以上という報告と、私の値は比較出来ないが、私は酵素法中等度以上の陽性(ブドウ糖ほゞ0.5%)が約半数に見られた。これは次のように酵素反応阻害物質、例えば尿酸の尿中量の低含量が関係しているものと考えられる。酵素法の感度はブドウ糖を単に水に溶かした状態では、N法等より鋭敏であるが、尿にブドウ糖を添加したもので、その感度は多くの場合にN法より悪い、これは尿に含まれる酵素反応阻害物質、例えば尿酸、ビタミンCなどの含量如何に左右されるといわれる。妊娠時には低尿酸症が見られることが、Otto<sup>27)</sup>等により証明されているので、私も228例について検索したところやはり低血症を認め、当然尿中排泄も減少が推定される。

尚、尿中尿酸そのものを直接測定すべきであろうが、Folin-Brownの如き非特異的的化学的方法では尿中には血液と異つて多くの非尿酸性類似反応物質が大量に存在することから、正しい測定が不可能なので、むしろ正確に測定出来る血清からの推定を行った。

この点から私は酵素法陽性頻度が妊婦ではN法陽性頻度より高いと推察したが、実際上には第Ⅰ図の如くN法陽性者の方が多くは、非ブドウ糖物質が反応するためと考えられる。然しブドウ糖尿に関しては、非妊時にくらべて、妊娠時は酵素反応によつてより鋭敏に検出し得ると推察される。尿酸証明法としてはUricase酵素を用いる紫外分光測定法が最良とされるが、我国ではこの酵素の入手が難である。即ち本実験に用いたブドウ糖酸化

酵素試験紙のブドウ糖濃度表示量は成人での尿中酵素反応阻害物質の平均量を基盤として表示されているので、低尿酸血症や低尿酸尿では、同じブドウ糖含量でも表示色調よりも一段と強く発色を示すことになる。

糖尿病においては単に糖質代謝異常のみならず脂質代謝異常も共存することが知られている。実際糖尿病の進行と共に、脂質代謝異常が惹起され、血中コレステロールは上昇し、且つ脂質代謝中間代謝産物であるアセトン体が血中に、ついで尿中に出現して来る。一方妊娠時に多い事、糖及び脂質代謝が変化し、糖の忍容力も低下するといわれる。

妊婦の高コレステロール血症は多くの人々により指摘されており、赤須<sup>28)</sup>らは正常婦人 159.1mg/dl, 妊娠早期 222.1mg/dl, 妊娠中期 286.0mg/dl, 妊娠晚期 330.9mg/dl, と報告している。私も糖尿陽性、陰性、糖負荷試験陽性、陰性につき、血清コレステロール値と血糖との関係を検索したが比較的血糖値の低いものでも高コレステロール血症のもの33%を観察した。

又、妊娠月数との関係での上昇も考えられる。このように妊娠そのものが、糖尿病と類似の糖質及び脂質代謝の変化を惹起することを考えると、脂質代謝中間産物としてのケトン体の尿中出现も考えられる。然し私は妊婦4,147名中11例、(0.23%)に尿中ケトン体陽性を認めただに過ぎないが、これらはすべて尿糖を伴っている。これを糖尿病での Uames<sup>29)</sup> 24.7%, Carlyle<sup>30)</sup> 20.0%, Harold<sup>31)</sup> 7.6%, Hagbard<sup>32)</sup> 28.7%等と比較すると極めて低く、この脂質代謝異常の方向が糖尿病と異なる様に思われる。

##### 5. 年令との関係

次に妊娠中に糖尿陽性例について、年令との関係を考察した。

中山らは30才代、私は26~30才代に最も糖尿陽性率は高いが、各年令層で統計的有意な程の差は見られない。

妊娠時の糖尿病発生頻度は、Joslin<sup>33)</sup>, Pyke<sup>45)</sup>, Murphyや Hoet<sup>47)</sup>らは経産婦に多いという。Jackson<sup>48)</sup>は経産婦ほど糖尿陽性者が多いとし、榊田も経産婦に認め、私も第Ⅲ表の如くほぼ同様な傾向を見た。

さて糖尿病前症とは糖尿病としての自覚症状は全くなく、糖尿病患者で糖尿病としての発症診断されるまでの前状態をさかのぼつて言うことが多いから、無症状の現在の状態から予測診断することは困難である。一方産科領域に於ては、糖尿病の妊婦から巨大児、原因不明の死産、胎児新生児死亡、反復する流早産、奇形、羊水過多

症などが多いといわれる。この点から腎性糖尿、妊娠中及び分娩後に肥満が著明に見られる母親、糖尿病の家系のあるもの、妊娠中に一過性の糖尿病症状と糖忍容力の低下を示す婦人も、将来糖尿病に発展する prediabetic の状態ではないかと推察されてきた。糖尿病前症と糖尿病の相違は、剖検例により児の膵臓のLangerhans島の肥大増殖が認められるか否かであるともいわれる。又、妊娠経過中は浮腫がなく、過度の体重増加が見られるのは prediabetes の一症状というむきもある。私の例においてもブドウ糖尿陽性者は陰性者に比して体重増加が大である点から、prediabetes を疑う状態とも考えられる。以上の産科的異常などの臨床症状のほか糖質負荷試験、特に Cortisone 投与後での糖負荷試験がある。然しこの方法に対する批判も多く Hütter<sup>34)</sup>は無効、Beischer<sup>36)</sup>は変化なしとし、Carrington<sup>37)</sup>は不確実としている。Carrington等は妊婦621名の中、92名に単なる糖質負荷試験により下記の如く3群に分類しているが、私の成績を次の Carrington の分類にあてはめると最高値(2時間値)134mg/dlのもの3例は group II の prediabetes の中に入れられるが、group I の疑の部に入れるべきものが41名(16.9%)にもなる。

##### Carrington の分類 (Somogy-Nelson 法)

group	血糖 2 時間値	例数
I suspicious	120 ~ 140 mg/dl	27
II prediabetes	140 ~ 170 mg/dl	41
III gest. diabetes	170 mg/dl 以上	24

私の調べた糖尿陽性中での糖質負荷試験成績には、内科的 prediabetes 又は糖尿病としての確証の頻度は低い。然し臨床経過観察からは、これら糖尿陽性者が陰性者と比べて、種々の相違点があることが判明した。

まず尿糖陽性者は陰性群に比べて、妊娠中の体重増加が高い。中毒症の合併のない尿糖陽性群が体重上昇を示す原因は脂質代謝によるものか、高血糖による胎児の過栄養によるものか不明である。

一般に糖尿病妊婦は巨大児、死産、新生児期死亡、奇形、妊娠中毒症、羊水過多症等産科的異常頻度が高いといわれる。中山らは糖尿病患者を集め糖尿病教室を設けて、これら患者の過去の妊娠分娩時の産科的異常の検索を試みている。私は妊娠中の糖尿陽性者中から種々の産科的異度頻度を追求し糖尿陰性群と比較して見た。

糖尿病妊婦に妊娠中毒症の頻度が高いことはすでに知られており、およそ30%前後 (Pecowitz<sup>39)</sup>, Tolstoi<sup>40)</sup> & Boughton<sup>41)</sup>)といわれ腎性糖尿を示す妊婦でも、妊娠中毒症は高頻度に見られるという。私もブドウ糖尿陽

性者の半数に中毒症を認めたがこの原因としては、胎盤機能不全、多腺性の内分泌失調、血管変化、腎系球体毛細管の硬化などが考えられるが詳細は不明である。

糖尿病の母体から巨大児が生まれる事は古くから知られており、その頻度も20~30%といわれるが、近来妊産婦保健指導が徹底してから著減してきた。この原因も不明であるが、母体の過血糖による胎児への糖質の過剰供給、母体下垂体の成長ホルモンの過剰分泌、胎児膵臓のLangerhans島の肥大増殖によるインシュリンの過剰分泌、このインシュリンが成長促進の特性を持つという説や、副腎皮質ホルモン作用、遺伝因子等種々の説がある。私の経験ではむしろ母親の肥満体という遺伝因子に関係がある様に思われる。Jackson<sup>39)</sup>によれば出産後糖尿病となった婦人100人中62人は少なくとも1回は4,500g以上の巨大児を出産しているのに対し、対照群の母親からは僅かに12%の巨大児しか生れず、又prediabetesの母親から生まれた428児の31%が4.5kg以上あつたのに対し対照群は3.7%に過ぎなかつたという。更にJacksonはprediabetesの父親と健全な母親の間に生まれた398児を調査した結果、巨大児は10.7%であつたという。前述のprediabetesの母親から生れた巨大児31%、prediabetesの父親から生れた巨大児10.7%の差は、確かに母体の内部環境に起因するものと考えられる。又、prediabetesの父からの巨大児4%の差は、両親いずれかの遺伝と見做す事が出来る。生れた子が巨大児であるためには脂肪過多、浮腫、臓器の肥大増殖の3特長があると考えられる。私は巨大児は母体体質、特にその肥満度に相関を認めた。

糖尿病巨大児は生直後10%程度の体重減少があるのに対し、正常の新生児体重減少は5~6%程度であるから、巨大の原因は浮腫性ともみなされるという説がある。私の験した例でも正常な対照例は、体重減少は5~6%が大半を占めているのに対し、尿糖陽性例では7~10%の多量減少し、特にそれが早期に起る例が多かつた事は、浮腫性を物語っているかの様である。尚私巨大児の発生は糖尿陰性者よりやゝ陽性者に多く発生を認めたが、糖質負荷試験の結果陽性者と陰性者との発生率に大差はなかつた。巨大児には血糖値が余り高くないものも多いという事が判明した。

新生児仮死も糖尿病妊婦に多く、生後間もなくidopathic respiratory distressとも呼ばれるものもかなり多く、主として肺硝子膜形式による肺拡張不全とされている<sup>38) 42) 46)</sup>。

死産については糖尿陽性者に限られて発見出来た。

Jacksonはprediabetesの母親及び父親、更に素因のない両親からのと比較しprediabetesの母親から15%の死産率を、父親が糖尿病若しくは糖尿病前症の児の死産率は3%、両親双方健全な者よりの死産率は2%であると報告、prediabetesの母親のみの死産の多いのは、母親の内部環境の異常によるものと指摘している。

一般に糖尿病患者の死産率は20%前後で依然高い<sup>44) 51) 52) 53) 54) 55)</sup>。以上から妊娠中の糖尿発現は、単に腎性糖尿として軽視出来るものではなく、糖尿病や潜在性糖尿病と同様に障害があるということが出来る。

## V. 結 び

1. ブドウ糖にのみ特異的な方法を用いてprediabetesという観点から妊娠中の糖尿について再検討し、次の知見を得た。

1) 妊娠中の糖尿発生頻度は、還元法では9.6%、ブドウ糖のみは7.4%に認められ、従つてブドウ糖以外の糖(乳糖など)は2.2%に認められる。

2) 妊娠中は多くの場合hypo-uricemiaの状態にあるので、非妊時に比べて酵素反応によつてかなり鋭敏にブドウ糖尿を検出し得る事が知られた。

3) 糖尿発生時期は妊娠後半期が最も多く、第7週以前では殆んど出現せず、分娩終了後間もなく消失する。

4) 妊娠糖尿陽性者で尿中ケトン体を伴うものは非常に僅少である。

5) 糖尿病の発生頻度は年令別差異はない。

6) 糖尿病と同様糖尿発生は僅かに経産婦に多い。

7) 糖尿の発現回数は、1回陽性者が半数を占めその時期も後半期に多い。

8) 糖尿陽性者は妊娠後半期に於て、中毒症の合併の有無とは関係なく、体重の増加率が多い。

9) 糖尿陽性者と陰性者の分娩様式には殆んど差が認められない。

10) 巨大児の既往のあるものは、必ずしも負荷試験が陽性に出るとは限らず、むしろ正常かやゝ高い位で、むしろ母親の体格肥満などに関係する事が多い。

11) 糖尿陽性者の中に約1/3に軽度負荷試験陽性者が存在する。全体的にはむしろ血糖値は、正常のものが多い。

12) 空腹時血清コレステロール値は、血糖値が低いものでも比較的高い事から、妊娠時の脂質代謝変化に関係があると推定される。当然糖尿病での脂質代謝異常との類似性も推察される。

2. 又、これら糖尿陽性者と糖尿病患者に多く見られる所謂peak-risk症状とされる産科的異常との関係は次

のようである。

1) 妊娠中毒症合併は糖尿病患者と同様糖尿陽性妊婦に高率である。

2) 羊水過多症も陰性者より糖尿陽性妊婦に多く、糖尿病患者と同様の発現を認める。

3) 糖尿陽性者には糖尿病と同様死産率が高い。

4) 児奇形に関しても陰性者より糖尿陽性者に多く認められた。

5) 巨大児、前期破水、早産、新生児仮死などは、糖尿陽性者は陰性者に比して高率に発生を認めたと、これらの例で、糖質負荷試験値は正常であった。従つてすべて現在の内科的領域判定規準の糖尿病と断定することは出来ない。

6) 未熟児に関しては糖尿陽性や糖尿病と、糖尿陰性とは相関々係を認める事が出来なかつた。

7) 新生児生下時体重減少は陽性では糖尿病に準じて比較的多く、又体重復帰日令は糖尿病患者のそれとは相関が無い様に見られた。

以上酵素法による妊娠時のブドウ糖尿は、臨床との関連に於て prediabetes の可能性を考える事の出来る幾つかの資料が得られた。これが将来糖尿に発展するためには短期間でなく、さらに長期にわたつて詳細観察せねばならない。然し自覚症状も無いため妊娠糖尿が自然に放置されていることは、非常に危険なことといふことができる。即ち原因不明の産科的異常などは、糖尿陰性者群に比べてはるかに尿糖陽性群は大である。従つて糖尿病に準じ要注意者として取扱うべきであると考えられる。それゆえ妊婦の定期検尿時には、蛋白と同様尿糖も検索することが、母子促進保健上重要であるといふことができる。

稿を終るに当り終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師森山豊教授に深甚な謝意を捧げると共に、終始御鞭撻と種々の御便宜を与えられた臨床検査部齋藤正行講師並びに同検査部内田敬嗣氏、東京都立築地産院長竹内繁喜博士をはじめ医局諸兄姉各位に深謝する。尚本論文の要旨は、第16回日本産科婦人科学会総会及び、第7回日本糖尿病学会総会に於て発表した。

#### 参考文献

- 1) Conn, J.W.: Diabetes 7, 347, 1958. —2) Fajans S.S. & Conn, J.W.: I Ve Congrès de la Federation Internationale du Diabete, Genève, (10—14, VII, 1961) p. 13 Editions Medecin et Hygiène, Genève. —3) Jackson, W.P.U.: Brit. Med Jii, 690, 1952. —4) Oberdisse: Kl, Wshr, 40, 446, 1962. —5) 中山光重: 日医新報, 3, 1898, 9, 1960; 診断と治療, 63, 50, 9, 1962. —6) 吉田常雄: 糖尿病, 4: 3, 昭和36年.

—7) 本郷基弘: 産婦の実際, 11, 12, 920, 1960.

—8) 九嶋勝司: 産婦人科治療, 18, 3, 1963. —9)

高田徹五: 日婦誌, 31巻, 754, 1936. —10) 樋渡光

太郎: 日婦誌, 12巻, 10, 1917. —11) Paul, J.T.:

Am. J. Obst. & Gyn. 71, 70, 1956. —12) John

Peel: Brit J. Clin. Pract, 14: 837, 1960. —13)

J.P. Greenhill from the original of Joseph B. De

Lee, M.D.: 12th Ed., P. 549, 1960. —14) Chase,

L.A.: Glycosuria in preg. Canda MAJ, 1932, 26,

297. —15) Williams, J.W.: Am J. Med. Sc. 1909,

137, 1. —16) Crook: Lancet, 1, 625, 1925. —17)

Eden & Hallard's: Manual of Obstetrics, P. 169.

—18) Mackenzie: 16) より引用. —19) Hoffbauer:

Wien Kl. Rundschau, 1899, 1, Zbl. f. Gyn. —20)

Küstner: Zbl. f. Gyn, 1238, 1922; Wshr. f. Geb. u.

Gyn, 119, 1923. —21) Herold: Arch Gynäk, 129,

323, 1926. —22) 榊田博: 糖尿病, Vol. 8, No. 3,

1909. —23) Williams, J.W.: Am. J. Med Sc., 1909.

—24) Allen, E.: Am. J. Ob-Gyn. 38, 982, 1939.

—25) 大坪武之助: 日婦誌, 21巻10, 11, 12, 23巻

3. —26) 田中雄吉: 日婦誌, 24巻6, 7, 1929. —27)

Otto: Scandinv. J. Clin. & Lab. Investigation.

263, 8, 1956. —28) 赤須文男: 内分泌のつと

い第11集, 17, 1959. —29) James, D. Garnet: Am. J.

Ob-Gyn Vol. 1, 79, 1, 143, 1960. —30) Carlyle

Crenshaw and others: Ob-Gyn 20, 3, 340, 9, 1962.

—31) Harold: Am. J. Ob-Gyn Vol. 80, 4, 643,

1960. —32) Hagbard, Lars: Acta Ob-Gyn, Scan-

dinv. 35, 1, 1950. —33) Joslin: Am. J. Ob-Gyn

Vol 20, 3, 337, 1962. —34) Hütter, K.A. et al.:

Geburtsh u. Frauen K, 22: 612, 1962. —35) Jac-

kson. W.P.U. et al.: Diabetes 7, 446, 1958. —36)

Beischer: J. Ob-Gyn. Brit Common 70—4—P. 685,

1963. —37) Carrington: Am. J. Ob-Gyn 9: 664,

1957. —38) Winter. Jr. W.D et al.: A.M.A. Am.

J.D. Child., 87: 702, 1954. —39) Pedowitz et al.:

Am. J. Ob-Gyn, 69, 395, 1955. —40) Tolstoi, E. et

al.: J.A.M.A. 153, 998, 1953. —41) Boughton, C.:

J. Ob-Gyn. Brit Emp 54: 105, 1957. —42) Farqu-

har, J.W.: Arch. Dis. Child, 34: 76, 1959. —43)

Conn Fajans: F. Diabetes 3, 296, 1954, 10, 63, 1961.

—44) White, P.: Am. J. Med. 7: 609, 11, 1949.

—45) Pyke, D.A.: Lancet 1: 818, 1956. —46) De-

kaban, A.S.: J. Pediat, 55: 767, 1959. —47) Hoet,

J.P.: Diadetes 3: 1, 1954. —48) Jackson, W.P.U.:

Lancet 2, 1369—72, 12, 23, 1959. —49) 林基之:

産と婦, 26: 443, 1959. —50) 母子衛生の主なる統

計: 厚生省母子衛生課, 昭39年. —51) Long, W.N.

et al.: Obst. & Gynec, 3: 160, 1954. —52) Peder-

sen, J. et al.: Lancet, 1: 607, 1956. —53) Deka-

ban, S.A. et al.: J. Pediat, 55: 563, 1956. —54)

James D. Garnet: Am. J. Ob-Gyn Vol. 79, 1, 143,

1960. —55) Harlod Mclendon and others: Am. J.

Ob-Gyn Vol. 80, 4, 643, 1960.

(No. 1824 昭40・1・11受付)