

糖尿病妊婦の奇形児出産に関する疫学的研究

福井医科大学環境保健学講座

*三重大学医学部産科婦人科学講座

田邊美智子 森田 明美 日下 幸則 伊木 雅之
佐藤 一博 豊田 長康* 杉山 隆* 出口 月雄*

An Epidemiological Study of Malformations in Infants
Delivered from Diabetic Mothers

Michiko TANABE, Akemi MORITA, Yukinori KUSAKA,
Masayuki IKI, Kazuhiro SATO, Nagayasu TOYODA*,
Takashi SUGIYAMA* and Tsukio DEGUCHI*

Department of Environmental Health, Fukui Medical School, Fukui

**Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University School of Medicine, Mie*

概要 妊娠24週以降の単胎分娩について、糖尿病妊婦における奇形児出産の相対危険度、および糖尿病妊婦の奇形児発生に関連するリスク要因を臨床疫学的に明らかにすることが本研究の目的である。

三重大学医学部附属病院産科において、1979年1月から1992年12月までの14年間に出産した妊婦4,353例を調査対象とした。分娩台帳に奇形児出産の記載のあった妊婦は110例(2.5%)であった。糖尿病合併と判定されたものは103例で、うち、身長、体重、糖尿病発見時年齢、血糖値、Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) 値等の検査値の記載がある71例(68.9%)を対象として奇形児発生のリスク要因を検討した。

糖尿病合併妊婦における奇形児出産率は9.7%と全妊婦に比し有意に高率で、奇形児出産の相対危険度は非糖尿病妊婦に比し4.6倍と高かった。また、糖尿病合併妊婦における奇形児出産群(奇形群)では帝王切開や周産期死亡の既往の頻度が有意に高く、分娩時年齢、在胎週数、出生体重、母体の妊娠中の体重増加のいずれも非奇形児出産群(非奇形群)に比し有意に低値を示した。多重ロジスティック回帰モデルを用いた糖尿病妊婦の奇形児発生リスクの検討では、分娩時年齢、在胎週数、出生体重、糖尿病発見時年齢、分娩歴、HbA_{1c}値(>9%)がリスク要因として有意であった。また分娩時年齢と糖尿病発見時年齢に有意の正の相関、糖尿病罹患年数と分娩時年齢および糖尿病発見時年齢との間にはそれぞれ有意の負の相関が認められた。さらに糖尿病罹患年数が短いものほど血糖コントロールが不良で、奇形児出産率が高いことが明らかとなった。

Synopsis The purpose of this study is to investigate the risks of delivery of malformed infants in diabetic mothers in comparison with those in non-diabetic mothers and to clarify risk factors for malformation due to maternal diabetes. The delivery records available at the Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University School of Medicine between 1979 and 1992 showed 103 mothers with diabetes mellitus among 4,353 pregnancies. The incidence of malformation in infants born to diabetic mothers was 9.7%, and it was 2.5% overall. By logistic regression analysis of all mothers in this series, diabetes as well as maternal age, and fetal age were shown to be significant risk factors for malformation. A further logistic model for diabetic mothers revealed that a younger age of the mother at the time of labour, low fetal age, older age at onset of diabetes, previous history of pregnancies, and an Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) level higher than 9% were independent risk factors, among which HbA_{1c} (>9%) showed the highest odds ratio of 24. Careful management is therefore needed to reduce the risk of malformation in pregnancy of diabetic mothers.

Key words: Diabetes mellitus • Malformation • Epidemiology • HbA_{1c} • Risk factor

緒 言

近年、糖尿病妊婦の分娩は医療の進歩に伴い増加傾向にある。しかし、依然として糖尿病患者の妊娠は母体合併症や胎児・新生児合併症を引き起こし、ハイリスク妊娠であることは明らかである^{1)~6)}。中でも糖尿病妊婦における奇形児の発生は、全分娩での発生率に比し5~10倍高いといわれており、特に、妊娠初期の血糖コントロール不良例に多く発生することが指摘されている^{7)~12)}。しかし、現在までに本邦における糖尿病妊婦の奇形児発生要因に関する疫学的な研究は極めて少ない。

今回我々は三重大学医学部附属病院産科での分娩例について、糖尿病妊婦における奇形児発生の相対危険度や、奇形児発生リスク要因を多変量解析を用いて臨床疫学的に検討したので報告する。

研究対象および方法

1. 対象妊婦と糖尿病判定

1979年1月から1992年12月までの14年間に当科で分娩した症例のうち、分娩台帳より母の年齢、分娩歴、児の在胎期間および出生体重の明らかな妊娠24週以降の単胎分娩4,353例を調査対象とした(除外327例)。糖尿病の診断は、日本産科婦人科学会(以下、日産婦と略)の見解に基づいて判定し¹³⁾、分娩台帳もしくは入院カルテから、妊娠前から糖尿病と診断されていた妊婦および妊娠中に初めて発見されたり、分娩後の再評価により糖尿病と診断された妊婦103例を糖尿病妊婦とした。

2. 奇形児の検索

奇形については、外表奇形(兔唇、口蓋裂、合指、鎖肛、仙骨無形成)および内臓奇形(無脳症、心奇形、食道裂孔ヘルニア、腸回転異常)等の記載のあったものを解析対象とした。

3. 糖尿病妊婦における奇形児発生のリスク要因

糖尿病妊婦103例中、外来又は入院カルテから、身長、非妊娠時、妊娠中、および分娩後の体重、産科既往歴、糖尿病家族歴、糖尿病発見時年齢、妊娠中の糖尿病治療前後の空腹時血糖値、Hemoglobin A_{1c}(HbA_{1c})値が記載されていた71例を糖尿病妊婦における奇形児発生要因の解析対象とし

た。

4. 統計的処理

年齢、身長、体重、在胎週数、空腹時血糖値、HbA_{1c}値等の平均値の比較にはt検定を、周産期死亡率、奇形児発生率などの比較には χ^2 検定を用いた。奇形児発生リスク要因の検索には、多重ロジスティック回帰モデルを用いて、各要因の相対リスク(オッズ比)を求め、比較検討した。統計解析にはパーソナルコンピュータ上で、Mac版SPSSシステム(SPSS Inc. USA)を利用し、各検定における有意差の検定は、危険率 $p < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

1. 出産数の年次推移と糖尿病合併率

過去14年間の出産数の年次推移をみると、年平均出産数は約311例で、後半の1989年から漸減傾向にある。しかし、年次別の妊婦の糖尿病合併率をみると、逆に1989年から漸増傾向を示している(表1)。

2. 奇形児出産とその要因

1) 奇形児発生の年次推移とその内訳

観察期間中の全出産数4,353例中、奇形児出産は110例(2.5%)であった。なお糖尿病妊婦103例についてみると、奇形児出産は10例(9.7%)と高率を示した。奇形児出産の年次推移をみると、1983

表1 Number of deliveries and diabetic mother per year from 1979 to 1992

Year	Number of deliveries	DM mother (%)
1979	273	3 (1.1)
1980	290	7 (2.4)
1981	356	7 (2.0)
1982	417	6 (1.4)
1983	428	9 (2.1)
1984	455	6 (1.3)
1985	325	3 (0.9)
1986	335	7 (2.1)
1987	340	13 (3.8)
1988	269	5 (1.8)
1989	239	9 (3.8)
1990	240	12 (5.0)
1991	204	10 (4.9)
1992	182	6 (3.3)
Total	4,353	103 (2.4)

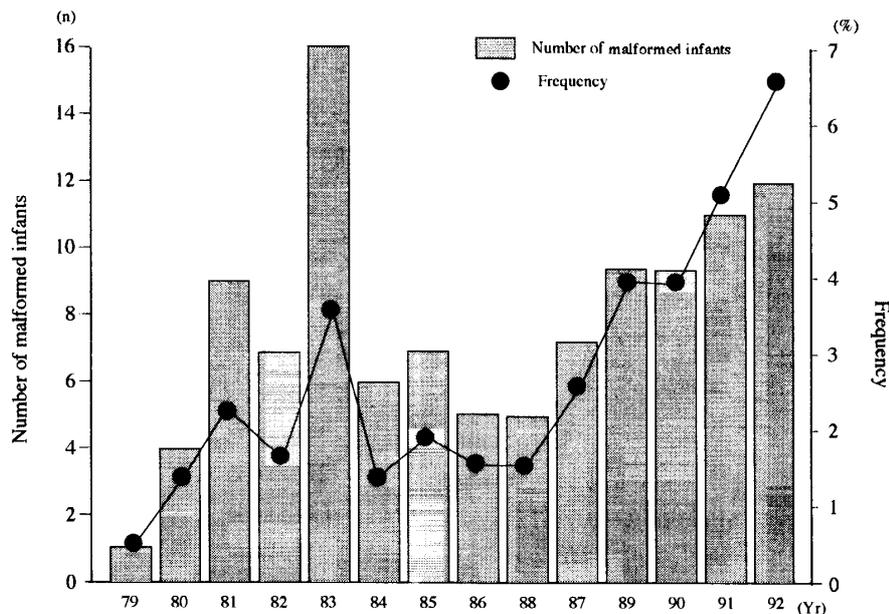


図1 Number and frequencies of malformed infants in all mothers observed during the period between 1979 and 1992.

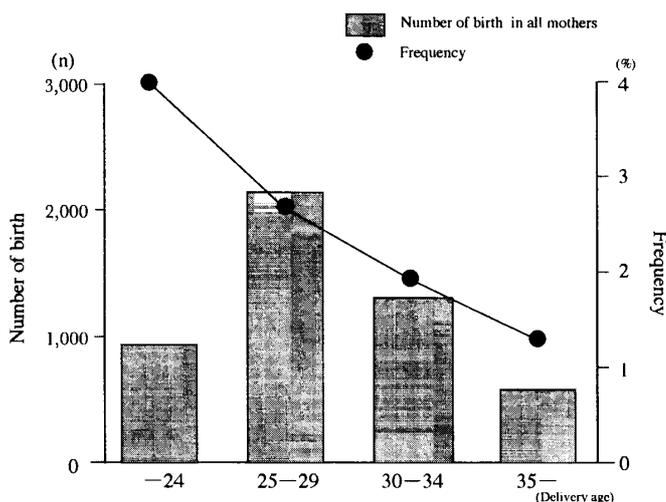


図2 Number of birth in all mothers according to delivery age and frequency of malformed infants.

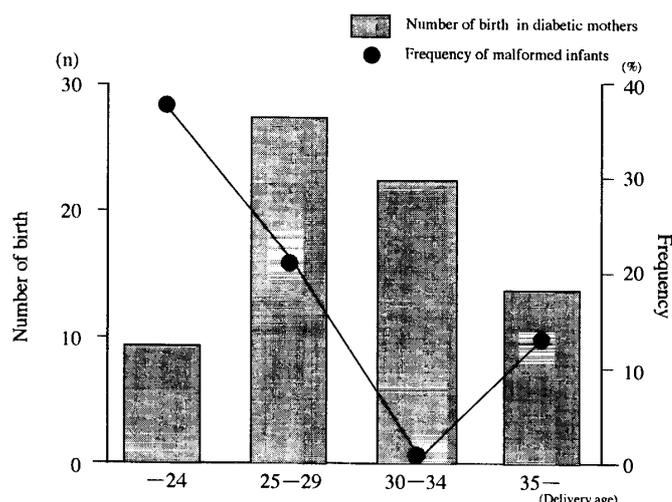


図3 Number of birth in diabetic mothers according to delivery age and frequency of malformed infants.

年には16例と最も多かったが、年平均7.9例 (7.86 ± 3.80)で、最近5年間は奇形児出産数、出産率ともに漸増傾向を示している(図1)。

全対象例の奇形の内訳をみると、心・大血管系奇形(12例)、無脳症(11例)、先天性水頭症(11例)、唇裂および口蓋裂(10例)の順に多かった。さらに糖尿病妊婦における奇形10例の内訳をみると、VSD、ASD、ファロー四徴などの心奇形が4例あった。そのほかに副耳、小顎症、多指症、耳

介欠損外性器形成不全、仙骨形成不全などの外表奇形(6例)でいわゆる小奇形が多く、10例中6例は複数の奇形を合併していた。

2) 奇形児発生に関連する要因

まず奇形児発生と妊婦の年齢との関係を年齢分布別にみると、全対象例では奇形児発生数は25~29歳台にピークがあり、以後漸減した。奇形児発生率については24歳以下が最も高かった(図2)。糖尿病妊婦についてみても全妊婦と同様、奇

形児発生率は24歳以下が最も高かった(図3)。次に妊婦を奇形児出産群(奇形群:110例)と非奇形児出産群(非奇形群:4,243例)とに分けて、奇形児発生に関連する可能性のある要因を比較検討した(表2)。まず糖尿病の合併は奇形群で9.1%、非奇形群が2.2%と糖尿病合併率は奇形群の方が有意に高率であった($p<0.01$)。次に、奇形群では帝王切開の頻度が30%と非奇形群の17.3%に比し有意に高く($p<0.01$)、周産期死亡の頻度も奇形群が28.2%、非奇形群が2.2%と有意に高率であった($p<0.01$)。さらに、妊婦の分娩時年齢、在胎週数、出生体重のいずれも奇形群の方が有意の低値を示した。そこで奇形児発生の相対リスクを検討する目的で、糖尿病の有無、分娩時年齢、在胎週数、分娩歴を要因として多重ロジスティック回帰モデルを用いて各要因の相対リスク(オッズ比)を求めた。糖尿病の有無、分娩時年齢、在胎週数の3因子が有意なリスク要因として抽出さ

れ、奇形児発生の観点からいえば特に糖尿病妊婦のリスクは、全妊婦に比し4.6倍高いことが示された(表3)。

3. 糖尿病妊婦における奇形児発生のリスク要因

前述した詳細な臨床データの記載された糖尿病妊婦71例を対象とし、奇形群(10例)、非奇形群(61例)に分けて奇形児発生の背景要因を検討した。奇形群では全対象群での分析(表2)と同様に、帝王切開、周産期死亡率が有意に高く、また初回分娩例が多かった。さらに分娩時年齢、妊娠中の母体の体重増加、在胎週数、出生体重は非奇形群に比し有意の低値を示した(表4)。さらに、日産婦で規定された糖尿病妊婦の管理目標値(空腹時血糖 $\leq 100\text{mg/dl}$, $\text{HbA}_{1c} \leq 9.0\%$)を満足するか否かの条件が奇形児発生のリスク要因となりうるかを検討したところ、空腹時血糖は有意差が認められなかったが、 HbA_{1c} 値は奇形群で有意に基準値

表2 Characteristics of mothers bearing malformed infants in comparison with those bearing normal infants

Characteristics	Mother	
	Malformed infants Number (%)	Normal infants Number (%)
Total birth	110 (100)	4,243 (100)
Diabetes mellitus	10 (9.1)**	93 (2.2)
First-time birth	46 (41.8)	1,813 (42.7)
Cesarean section	33 (30)**	735 (17.3)
Perinatal death	31 (28.2)**	95 (2.2)
	Mean \pm SD	
Child bearing age	27.6 \pm 4.20*	28.6 \pm 4.19
Fetal age	36.1 \pm 4.01**	38.3 \pm 2.53
Neonate's birth weight (g)	2,522.4 \pm 811.33**	2,996.7 \pm 580.72

*,**significant at $p<0.05$, and $p<0.01$, respectively, vs mothers with normal infants

表3 Factors related to delivery of malformed infants in all mothers

Factors	Odds ratio	(95% Confidence Interval)
Age at delivery (y)	0.92**	(0.88--0.97)
Fetal age (w)	0.84**	(0.80--0.88)
History of delivery	1.28	(0.84--1.94)
Diabetes mellitus	4.62**	(2.27--9.40)

** : $p<0.01$ vs mothers without factor

以上の値を示した(表5)。

次に、71例の糖尿病妊婦における奇形児発生のリスク要因を、多重ロジスティック回帰モデルで検討した。分娩時年齢、在胎週数、分娩歴、糖尿病家族歴の有無、糖尿病発見時年齢、今回妊娠時の糖尿病発見の有無、妊娠前のBMI(Body Mass Index)、妊娠期間中の空腹時血糖最高値、および HbA_{1c} 値の最高値(妊娠初期66例、妊娠中期5例)

表4 Characteristics of diabetic mothers with and without malformed infants birth

Characteristics	Mother	
	with malformed infants Number (%)	without malformed infants Number (%)
Total birth	10 (100)	61 (100)
First-time bearing	7 (70)*	21 (34.4)
Cesarean section	7 (70)*	18 (29.5)
Perinatal death	3 (30)**	0
History of miscarriage	3 (30)	34 (55.7)
Family history of diabetes	4 (40)	23 (37.7)
Type of diabetes		
IDDM	3 (30)	24 (39.3)
NIDDM	7 (70)	37 (60.7)
Treatment of diabetes		
Diet treatment only	1 (10)	7 (11.5)
Diet + insulin	9 (90)	54 (88.5)
	Mean ± SD	
Age of delivery (y)	27.3 ± 5.12*	30.8 ± 4.82
Fetal age (w)	36.2 ± 2.67**	37.8 ± 1.35
Birth weight (g)	2,485.0 ± 544.62**	2,990.0 ± 510.80
Mother's height (cm)	153.1 ± 5.65	155.3 ± 5.59
BMI before pregnancy (kg/m ²)	22.7 ± 5.04	23.1 ± 3.04
Weight increase (kg)	5.4 ± 4.43*	7.8 ± 3.28
Age at onset of diabetes (y)	24.8 ± 6.25	25.0 ± 8.33
Duration of diabetes	2.5 ± 2.76	5.7 ± 5.17
Highest fasting blood glucose level (mg/dl)	149.8 ± 103.05	122.6 ± 58.00
Highest level of HbA _{1c} (%)	10.53 ± 2.638	9.25 ± 2.140

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs mothers without malformed infants

表5 Maximal fasting blood glucose and HbA_{1c} level during pregnancy among diabetic mothers with and without malformation

	Mother	
	with malformation Number (%)	without malformation Number (%)
Total birth	10	61
HbA _{1c} ≤ 9.0%	3 (30)	36 (59.0)
HbA _{1c} > 9.0%	7 (70)	25 (41.0) *
Fasting blood glucose level ≤ 100mg/dl	3 (30)	29 (47.5)
Fasting blood glucose level > 100mg/dl	7 (70)	32 (52.5)

* : p < 0.05

などの奇形児発生と関連する可能性のある計17要因をリスク要因として取り上げた。解析結果は、分娩時年齢、在胎週数、糖尿病発見時年齢、分娩歴、HbA_{1c}値の5要因が有意のリスク要因として抽出され、特に、HbA_{1c}値が9%を超えるものは、それ以下のものに比しオッズ比が24倍と著し

く高い危険度を示した(表6)。糖尿病妊婦の家族歴、流産既往歴、糖尿病分類(IDDM, NIDDM)、糖尿病治療内容等は有意な要因ではなかった。

4. 分娩時年齢、糖尿病発見時年齢、罹患年数と奇形児発生との関連

分娩時年齢と糖尿病発見時年齢との間に有意の

表6 Factors related to delivery of malformed infants among diabetic mothers tested by logistic regression analysis

Factors	Odds ratio	(95% Confidence Interval)
Age at delivery (y)	0.48*	(0.27— 0.85)
Fetal age (w)	0.49*	(0.26— 0.92)
Family history of diabetes	9.97	(0.57—173.44)
Age at onset of diabetes (y)	1.79*	(1.05— 3.05)
Onset of diabetes during relevant pregnancy	0.22	(0.01— 4.55)
BMI before pregnancy (kg/m ²)	0.92	(0.71— 1.19)
History of delivery	0.02*	(0.00— 0.96)
Fasting blood glucose level >100 (mg/dl)	2.55	(0.21— 30.86)
HbA _{1c} >9%	24.05*	(1.24—465.05)

* : p<0.05

表7 Correlation between age at delivery, age at onset of diabetes and duration of diabetes in diabetic mothers

	Age at delivery	Duration of diabetes
Age at delivery		-0.2910*
Age at onset of diabetes	0.8015**	-0.8053**

* : p<0.05, ** : p<0.01

表8 Malformation birth and HbA_{1c} among diabetic mothers according to the duration of diabetes

Duration of diabetes (years)	Number of birth (%) 71 (100)	Mother (no. of infants)		HbA _{1c} (%) Mean ± SD
		with malformation	without malformation	
0-4	38 (53.5)	9	29	9.54 ± 2.762
5-9	21 (29.6)	1	20	9.15 ± 1.540
10-	12 (16.9)	0	12	9.58 ± 1.327

正の相関 ($r=0.8015$, $p<0.01$) がみられたが、分娩時年齢と糖尿病罹患年数間とは有意の負の相関 ($r=-0.8053$, $p<0.01$) を示した (表7)。

一方、糖尿病罹患年数と奇形児発生との関係を見ると、罹患年数の短い方が奇形児出産率の高いことが示された (表8)。これらの結果から分娩時年齢が若く、糖尿病発見時年齢の高い方が奇形児発生率が高く、また初産の糖尿病妊婦の方が経産婦よりも奇形児発生率が高いことが示唆された。また血糖のコントロール要因では、空腹時血糖は有意の要因とはならなかったが、HbA_{1c}値が9%を超えるものは9%以下のものに対しオッズ比が24倍と著しく高い危険度を示した。

考 案

本邦における奇形児出産の頻度は、日本母性保

護産婦人科医会 (以下、日母と略) の統計によると約1%と報告¹⁴⁾されており、本研究での奇形児出産率2.5%はこれに比し高率である。これは、1988年以後特に発生率が増加してきていることから、地域における病院の機能分化が進み、大学病院の産婦人科にハイリスクの妊婦が多く集まってきていることも一つの要因と思われ、特に、糖尿病合併妊婦の頻度については1989年以降漸増傾向を示していた。妊婦の年齢についてみると、我々の成績では、全妊婦、糖尿病妊婦群のいずれも若年の方が奇形児発生危険度が高く、特に24歳以下の母親に多く発生していた。日母の統計¹⁵⁾では、25歳未満および35歳以上に奇形が高頻度であると報告されており、1992年の厚生省の人口動態統計¹⁶⁾でも、周産期死亡率や奇形児発生率は25~30

歳を底とする下方に凸のカーブを示している。これらの統計は、我々の成績と部分的には合致している。本研究で示されたごとく、初産婦における高い奇形児発生率を考慮すると、初回妊娠が奇形児であった場合、それ以降の妊娠に慎重となるために高齢出産が控えられ、高齢での奇形児発生率が低下した可能性もある。

一方、多重ロジスティック回帰モデルによると、糖尿病妊婦例では糖尿病発見年齢が奇形児発生の有意なリスク要因であり、分娩時年齢が低いほど奇形児発生のリスクが高いことが判明した。また糖尿病発見時年齢と糖尿病罹患年数は負の相関を示しており、分娩時年齢が低く糖尿病発見時年齢が高い群は罹患年数が短いことを意味している。すなわち、罹患年数が短い妊婦では、妊娠前および妊娠初期の糖尿病管理が不十分である可能性が高く、これが奇形児発生に関連していると推測される。

本研究では、糖尿病合併妊娠が奇形児発生のリスクを高める大きな要因であることが改めて示され、特に、初回妊娠時の妊娠初期における血糖コントロールが重要であることが明らかにされた。HbA_{1c}値は、過去2～3カ月の平均血糖値を反映することから、最近では妊娠の全経過を通じて血糖コントロールの指標としても用いられ、疫学的にも妊娠初期のHbA_{1c}値の高値群に奇形児発生頻度が高いとする報告もあり^{1)~5)17)}、我々の成績とも一致する。本研究でも妊娠初期におけるHbA_{1c}値を指標に取り上げ、ほとんどが妊娠全経過を通じて、初診時のHbA_{1c}値が最高値(平均値>9%)を示していた。妊娠中期にHbA_{1c}を測定された5例は、妊娠初期の糖尿病管理が不十分であって、当科に妊娠中期に初めて紹介された症例であり、妊娠初期は当然それより高値もしくは等値と判断し、妊娠中期のHbA_{1c}値を採用した。日産婦の示している糖尿病妊婦管理の目標値であるHbA_{1c}値≤9%は奇形児発生の観点からも適切であることが我々の成績からも支持された。

現在、糖尿病妊婦における周産期死亡の最大の原因は奇形である。糖尿病妊婦における奇形は妊娠7週までに発生するとされており¹⁸⁾、妊娠が確

定してから血糖コントロールを開始しても遅すぎることになる。したがって、奇形児出産の頻度を低下させるためには、糖尿病の女性が妊娠を考慮する時点から厳格な血糖コントロールを行う必要があり、さらに計画的な妊娠を適切に指導できるprepregnancy clinicのような専門外来の設置や、糖尿病妊婦を支援する専門家のネットワークづくりによるきめ細やかな対応が重要であると考えられる。また今回は妊娠を契機に発症するとされている妊娠糖尿病については、criteriaが統一されていないことや、例数も少なかったため解析対象としなかったが、妊娠糖尿病も含めた妊娠初期の糖代謝異常のスクリーニング、分娩後の管理も重要と考えられる。

文 献

1. Watkins PJ. Congenital malformations and blood glucose control in diabetic pregnancy. *Br Med J* 1982; 284: 1357-1358
2. Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, Fischer F, Fischer M, Glockner E. Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes* 1983; 6: 219-222
3. Molsted-Pedersen L, Pedersen JF. Congenital malformations in diabetic pregnancies. *Acta Paediatr Scand* 1985; 320: 79-84
4. McCarter RJ, Kessler II, Comstock GW. Is diabetes mellitus a teratogen or a coteratogen? *Am J Epidemiol* 1987; 125: 195-205
5. Combs CA, Kitzmiller JL. Spontaneous abortion and congenital malformations in diabetes. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 1991; 5: 315-331
6. Raymond EG, Kiely JL. Effects of maternal age, parity, and smoking on the risk of stillbirth. *Br J Obstet Gynaeco* 1994; 101: 301-306
7. Mills JL, Fishl AR, Knopp RH, Ober CL, Jovanovic LG, Polk BF. The NICHD-diabetes in early pregnancy study. Malformations in infants of diabetic mothers: Problems in study design. *Prev Med* 1983; 12: 274-286
8. Ylinen K, Aula P, Stenman U-H, Kuokkanen TK, Teramo K. Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high haemoglobin A_{1c} values in early pregnancy. *Br Med J* 1984; 289: 345-346
9. Damm P, Molsted-Pedersen L. Significant decrease in congenital malformations in new-

- born infants of an unselected population of diabetic women. *Am J Obst Gynec* 1989; 161: 1163-1167
10. *Van Assche FA, Aerts L, Holemans K.* The effects of maternal diabetes on the offspring. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 1991; 5: 485-492
 11. *Jovanovic-Peterson L, Peterson CM.* Pregnancy in the diabetic woman — Guidelines for a successful outcome — Perspectives on therapy. *Diabetes Mellitus* 1992; 21: 433-456
 12. *Omori Y, Shimizu M, Minei S, Morita Y, Tetsuo T, Suzuki N, Sanaka M.* Congenital malformations in newborns from diabetic mothers. *Cong Anom* 1992; 32: 293-300
 13. 栄養代謝問題委員会. 妊娠糖尿病, 糖尿病合併妊娠の管理指針 (案). *日産婦誌* 1985; 37: 473-477
 14. 日母先天異常調査委員会母子保健部 (先天異常) 編. 先天異常調査20年のあゆみ. *日本母性保護医協会*, 1993; 63
 15. 日母先天異常調査委員会母子保健部 (先天異常) 編. 先天異常調査20年のあゆみ. *日本母性保護医協会*, 1993; 64-85
 16. 厚生省. 平成4年人口動態統計(上). *厚生統計協会*, 1992; 364
 17. *Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, Kitzmiller JL.* Elevated maternal HbA_{1c} in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981; 304: 1311-1334
 18. *Mills JL, Baker L, Goldman AS.* Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week. Implications for treatment. *Diabetes* 1979; 28: 292-293

(No. 7699 平7・10・6受付)