were analysed by paperelectrophoresis. Total blood cholesterol levels, blood sugar levels and total protein values were measured also. Compared with normal values (12 cases), the results were as follows.

- 1) Serum protein fractions showed a marked decrease in albumin and an increase in α_2 -globulin and γ -globulin. The degree of increase in α_2 -globulin became more and more significant as the generations progressed. The lipoprotein index increased in each generation. Glycoprotein fractions showed changes analogous to those of the protein fractions.
- 2) Total cholesterol levels were slightly increased in F_4 and F_5 . Blood sugar levels were markedly increased in every generation. Total serum protein values were normal.
- 3) It is concluded that the serum protein, lipoprotein and glycoprotein patterns in these rabbits showed changes before alloxan administration, and presented moreover changes seen in alloxan diabetic rabbits.
- 4) These alterations are similar to those in a few cases of human diabetes.

Insulin Sensibility in the Pregnancy

By

Takashi YAMADA, Kakuichi NISHIGORI and Kazuya YANO

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto University, School of Medicine

This work, the insulin sensibility of the pregnant, has been performed as a part of the co-operative investigation in our department concerning the carbohydrate metabolism in the pregnant woman.

In accordance with the modified Radoslav's method the blood was taken every 10 minutes after a single injection of 5 units of insulin intravenously early in the morning on an empty stomach.

The blood sugar was estimated by the Somogyi's Anthron method. The insulin sensibility coefficient of the pregnant was proved to be lowered, as compared with the non-pregnant, moreover declining much more as the month of pregnancy proceeds. Regarding to the rate of covery it was almost the same in both groups.

Next, the I/G ratio in the modified Himsworth's method, namely the indicator of insulin sensibility, was proved to decline month after month in pregnancy.

The inorganic phosphate in blood was estimated by the Nakamura's method after the intravenous administration of insulin according to the modified Radoslav's method. The decreasing rate of the inorganic phosphate in blood caused by the insulin administration was proved to get lowered in the pregnant comparing with that of the non-pregnant. This may indicate that the vicissitudes of the inorganic phosphate in blood run almost pararell with that of blood sugar.

In conclusion, the results obtained above may suggest that the insulin tolerance must increase in the pregnant, and it could be inferred, as the interpretation of this cause that the fluctuations of the functions of the pituitary-adrenocortical system would have something to do with it.

妊 娠 時 に お け る Insulin 感 性

京都大学医学部産婦人科学教室

山田 隆治, 西郡 確一, 矢野 一哉

内 容 目 次

緒 言	第3章 総括並びに考按
第1章 実験方法	結 論
第2章 実験成績	

緒 言

妊娠個体には糖質代謝に変調のあることは従来より周知の所であり、糖質代謝を規正する内分泌臓器機能の相互間の平衡状態にも何等かの変調が存在するのではないかということは容易に考えられる。

一般に脳下垂体ホルモン、殊に生長ホルモンと ACTH 及び副腎皮質ホルモンは膵臓より産生される Insulin に拮抗して糖質及びアミノ酸代謝に種々の影響を与えることはよく知られており¹⁾²⁾³⁾、これ等のホルモンは抗インシュリン・ホルモンとして一定の平衡を保つことにより個体の糖質代謝は規定されているといわれている。従つて体外より少量のインシュリンを与えることは、これらの Hormone 間の平衡状態に何らかの変化を与え、内分泌環境にある乱れが生ずることも当然考えられる。従来とも Insulin 感性試験は、組織の糖質利用を促進する Insulin 作用の強弱を血糖降下の状況より測定せんとして実施されてきたのであるが、現在では糖質代謝の様相またはこれを規正するホルモン平衡を窺う目的で一般に広く行われている。

よつて私達は「妊娠個体の糖質代謝に関する研究」の一環として、その糖質代謝位相を規定するホルモン平衡の場からその一端を検討すべく、Insulin 感性試験を行い、これについて考察を加えることにした。

第1章 実 験 方 法

実験材料はすべて本院に通院或いは入院した正常妊婦であり、妊娠初期(妊娠2~3ヵ月)中期(妊娠5~7ヵ月)末期(妊娠9~10ヵ月)及び分娩予定日超過の4群に分けて検討した。対照としては本学の助産婦学校学生(年齢21~25才)を用いた。

Insulin 感性試験は Radoslav 法及び Himsworth 法の葛谷氏等の変法⁴⁾に準じて行つた。

1) Radoslav 変法

早朝空腹時に安静位をとらせ、血糖値を20分毎に2~3回測定し、その平均値を試験前値とし、Insulin (Fiselin) 5単位を単独静注負荷し、10分毎に60分までと、以後90分、120分と8回、駆血することなく肘静脈より採取、それぞれ0.1ccにつき血糖値を Somogyi の Anthron 法⁵⁾⁶⁾により測定し、試験前値と Insulin 負荷による最低値との差を、最低値に達する時間(分)で割つたものを Insulin 感性指数として計算した。

2) Himsworth 変法

前法同様に早期空腹時に試験前値を求め、50%ブドウ糖液40ccを静注負荷し、注射後3分、以後10分毎に60分まで6回採血し、血糖値を測定した。次いで1~2日の間隔をおいて50%ブドウ糖40ccに Insulin 5単位を混じたものを静注し、前回と同様に血糖値を測定し、両者の血糖曲線から Insulin 感性を求めた。

即ち試験前値及び注射後3分値を0分値とし、試験前値において水平線を引き血糖基準線とし、負荷後40分の点において、これに対し垂直線を引き時間基準線として I/G 比を求めた。G とはブドウ糖単独静注時の血糖曲線と、血糖基準線及び時間基準線との間に囲まれる面積(第1図において実線の囲む面積)であ

る。I とは Insulin ブドウ糖同時負荷の場合得られた同上の面積（第1図において点線の囲む面積）をGより減じた面積である。Insulin を負荷した場合は40分時点で既に血糖基準線より低下することがあるが、この時は基準線より上の面積値を正、下のそれを負として計算する。

3) Insulin 負荷時の血中無機磷測定

前述の Rodoslav 変法実施に際して、同時に血中無機磷の消長を観るために、血漿を10% T.C.A. で除蛋白して中村氏法⁷⁾により、その無機磷を測定した。

第2章 実験成績

1) Rodoslav 変法による Insulin 感性試験

第1表に示す如く Insulin 感性指数は正常非妊群では、平均2.92 (3.41~2.68) であつたのに対して妊娠初期群は平均2.13 (3.00~1.69)、妊娠中期群は平均1.75 (1.96~1.52)、妊娠末期群は平均1.62 (2.01~1.01) であつて、明らかに妊娠群では逐月的に Insulin 感性指数は小さくなつていく。

血糖の最低値に達するまでの時間は、妊娠初期及び中期群に各々1例のみ30分のものがあつたが他の全部が20分でありその差はないといつてよい。血糖下降の絶対量は正常非妊の平均58.3 (68.1~43.6) に対し

第1表 インシュリン感性 (Radoslav 法)

		試験前値 (空腹時 血糖)	最低値	血糖下降 の絶対量	最低値に 達するま での時間 (分)	インシュ リン感性 指数	恢復時間 (分)	恢復度
正常非妊	対照	103.2	35.1	68.1	20	3.41	40	1.34
		98.4	38.8	59.6	20	2.98	70	0.71
		102.4	35.6	66.8	20	3.34	40	1.32
		89.7	46.1	43.6	20	2.18	40	0.76
		98.5	45.0	53.5	20	2.68	70	0.57
						平均 2.92		
妊娠初期	3ヶ月	88.4	48.5	39.9	20	2.00	40	0.89
	3ヶ月	101.3	41.2	60.1	20	3.00	40	1.15
	2ヶ月	99.6	45.0	54.6	30	1.82	60	0.67
	2ヶ月	95.5	57.7	37.8	20	1.69	40	0.88
						平均 2.13		
妊娠中期	5ヶ月	100.5	55.0	45.5	30	1.52	30	1.03
	6ヶ月	90.5	55.5	35.0	20	1.75	30	0.78
	6ヶ月	88.1	49.0	39.0	20	1.96	40	0.84
	7ヶ月	92.6	57.2	35.4	20	1.77	40	0.86
						平均 1.75		

妊 娠 末 期	10ヶ月	88.3	56.1	32.2	20	1.61	30	0.63
	10ヶ月	90.1	58.7	31.4	20	1.57	20	0.90
	9ヶ月	86.7	46.5	40.2	20	2.01	30	0.98
	10ヶ月	81.5	48.3	33.2	20	1.66	20	1.02
	10ヶ月	81.8	45.1	36.7	20	1.84	20	1.08
	9ヶ月	86.5	56.2	30.3	20	1.01	30	0.70
						平均 1.62		

て妊娠初期は平均 53.1 (60.1~37.8), 妊娠中期は平均 38.7 (45.5~35.0), 妊娠末期は平均 34.0 (40.2~30.3) であつて, 妊婦ではその下降の絶対量は非妊婦に比して少なく, しかも妊娠の場合は逐月的にその量は少なくなつており, このために上述の如き Insulin 感性指数に大なる差を生ずるのである. この際, 最低値に達した血糖値が, 試験前値より 15mg/dl 低い値にまで上昇する平均速度 (〔試験前値 - 15mg/dl〕 - 最低値 / 恢復時間) を求めて恢復度としたが, その値は各群の間に大差は認められない.

次に分娩予定日超過例について見るに第 2 表に示す如く, 血糖下降の絶対量は平均 32.9 (47.6~

第 2 表 予定日超過例

No.	試験前値 (空腹時 血糖)	最低値	血糖下降 の絶対量	最低値に 達する迄 の時間 (分)	インシュ リン感性 指数	恢復時間 (分)	恢復度
1	85.3	57.3	28.0	30	0.93	20	0.90
2	83.6	51.0	32.6	40	0.82	20	1.24
3	86.1	53.5	32.6	30	1.09	60	0.50
4	93.5	59.5	34.0	30	1.13	30	0.68
5	82.4	59.6	22.8	30	0.76	30	0.42
6	99.8	52.2	47.6	50	0.95	40	1.26
					平均 0.95		

第 2 図

第 3 表 インシュリン感性 (Himsworth 法)

		G	I.G.	I	I/G
正 常 非 妊	対	373.8	161.9	211.9	0.56
		518.5	118.9	399.6	0.77
		430.9	132.8	298.1	0.69
	照	413.4	24.8	388.6	0.94
		420.9	95.6	325.3	0.77
妊 娠 初 期	Ⅲ	281.5	131.4	150.1	0.53
	Ⅱ	375.1	183.1	192.0	0.51
	Ⅲ	410.5	182.3	238.2	0.58
妊 娠 中 期	Ⅴ	428.3	294.0	134.3	0.31
	Ⅵ	357.0	195.1	161.8	0.45
	Ⅴ	325.2	183.0	142.2	0.44
妊 娠 末 期	X	301.1	232.3	68.8	0.23
	Ⅸ	293.2	166.7	126.5	0.43
	X	436.8	304.6	132.2	0.30

22.8) で前述の各群より小さく、更に最低値に達するまでの時間も30分以下のものが1例もない。従つて Insulin 感性指数も0.95 (1.13~0.76) と更に小さい。しかし恢復度には大差は認められなかつた。

各群における代表例を血糖曲線で図示すると第2図の如くである。即ち妊娠群では反応曲線の勾配が逐月的にゆるやかになっていることが示され Insulin 感性の低下が明らかに認められる。

第3図1

第3図2

註) 実験 ●——● 50%ブドウ糖40cc静注後の血糖曲線

点線 ○……○ 50%ブドウ糖40cc + Insulin 5単位静注後の血糖曲線。

実線の囲む面積G, 点線の囲む面積 I.G とする

$$I/G = \frac{G - I.G}{G}$$

2) Himsworth 変法による Insulin 感性試験

この成績は第3表に示す如くである。即ちI/Gは正常非妊では平均0.75 (0.94~0.96) であるのに対し、妊娠初期は平均0.54 (0.58~0.51), 妊娠中期は平均0.40 (0.45~0.31), 妊娠末期は平均0.32 (0.43~0.23) であり、明らかに妊娠群では逐月的にI/Gが小さくなっている。

各群の代表例を図示すると第3図の如くなる。

第4表 血 漿 無 機 磷

	試験前値	10	20	30	40	50	60	90	120分
正常非妊	3.72 (3.9~3.3)	3.45 (3.7~3.1)	2.76 (3.0~2.3)	2.42 (2.7~2.1)	2.20 (2.5~1.9)	2.46 (2.8~2.0)	2.68 (2.9~2.2)	3.14 (3.3~2.8)	3.58 (3.7~3.2)
	100	93.5	74.1	65.1	59.1	66.1	72.0	84.4	93.5
妊娠初期	3.15 (3.6~2.9)	2.87 (3.1~2.8)	2.52 (3.2~2.1)	2.35 (2.9~1.8)	2.25 (2.9~1.7)	2.35 (2.6~2.1)	2.62 (3.1~2.2)	3.00 (3.2~2.8)	3.15 (3.5~2.9)
	100	91.1	80.0	74.6	71.4	74.6	83.2	95.2	100
妊娠中期	3.43 (3.6~3.2)	3.30 (3.5~3.1)	3.06 (3.3~2.8)	2.83 (3.1~2.6)	2.56 (2.8~2.4)	2.56 (2.7~2.5)	2.83 (3.0~2.7)	3.07 (3.3~2.9)	3.40 (3.6~3.1)
	100	96.2	89.2	82.5	74.6	74.6	82.5	89.5	99.1
妊娠末期	3.28 (3.6~3.0)	3.08 (3.5~2.8)	2.90 (3.3~2.7)	2.75 (3.0~2.5)	2.76 (3.1~2.3)	2.83 (3.1~2.5)	2.93 (3.2~2.4)	3.15 (3.5~2.7)	3.33 (3.5~3.0)
	100	93.9	88.4	83.8	84.1	86.3	89.0	96.0	101.5
予定日超過	3.36 (3.9~3.0)	3.25 (3.8~2.9)	3.08 (3.8~2.7)	2.90 (3.4~2.5)	2.80 (3.2~2.5)	2.91 (3.4~2.6)	3.01 (3.4~2.7)	3.25 (3.7~3.0)	3.46 (4.1~3.2)
	100	96.7	91.7	86.3	83.3	86.6	89.6	96.7	103.0

(註) 1) 実験例は各群5例。

2) 成績の欄で上段は血漿無機P値でmg/dlで現わし()内は最大~最小値を示した。

3) 下段は試験前値を100とし百分率(%)で現わした。

3) Insulin 負荷時における血漿無機燐の動向

その成績は第4表に示す如くである。

試験前値を100とすると、最低値は正常非妊では平均59.1 (64.1~52.8) にまで下降しているのに対して、妊娠初期は平均71.4 (80.6~58.6)、妊娠中期は平均74.6 (80.0~69.4)、妊娠末期は平均83.3 (88.9~75.8) であり、明らかに妊娠時には正常非妊に比べて Insulin 負荷による血漿無機燐の減少度は小であり、且つ逐月的にその傾向は大となつている。その動向を曲線で示すと第4図の如くである。即ち Radoslav 変法を用いて検索した血糖曲線と略々平行しており (第3図参照)、妊娠時には逐月的には勾配がゆるやかとなつている。しかし無機燐が最低値になる時間は、血糖のそれよりも10~20分遅れている。

第3章 総括並びに考按

以上の実験成績を要約すると、妊娠時には Insulin 感性は逐的に低下し、血糖曲線はそれに応じて勾配がゆるやかになるのと歩調を合わせて Insulin 負荷時の血漿無機燐減少度も同様の消長を示した。

従来から Insulin 感性の測定は、組織の糖質利用を促進する Insulin 作用の強弱を測定することを目的として、広く種々の方法で行われて来たが、近來特に内分泌学の進歩に伴い、Insulin とこれに拮抗する種々のホルモンの平衡状態を窺い知ることを目標に用いられるに至り、従来からの Insulin 感性試験には種々の改良が行われ、また表示法にも様々の検討が加えられて来たことは周知のところである。

私達は Insulin 感性を現わすのに、葛谷氏等の提唱した Radoslav 法の变法による血糖下程度 (Insulin 感性指数) を用いた。更にその成績を検討する目的で Himsworth 变法による I/G を求めたのである。即ち本実験の Radoslav 变法の成績で示されているように、試験前値は妊娠各群が何れもわずかではあるが、平均して低い値を示している。本法は試験前値が比較的近似している場合にのみ検討し得るものであるとされている⁹⁾ので、果して本実験成績が比較検討し得るものかどうかに疑念があるので更に Himsworth 变法により検索してみたのである。本法はブドウ糖と Insulin を同時に与える場合、その Insulin がブドウ糖投与による過血糖を抑制する程度は Insulin 感性によって決定されるという考えに基づいており⁹⁾、ブドウ糖投与によつて高くなつた過血糖を Insulin によつてどの程度低下せしめ得るかを判定するので、試験前値のある程度の差は当然無視し得るとされている⁹⁾。私達の実験では Himsworth 变法で検討した結果は、Radoslav 变法の結果と一致した成績を得ることが出来た。即ち妊娠時には逐的に Insulin 感性指数が小さくなることは、I/G 値においても全く同様の傾向を示した。

一般に血漿無機燐は末梢におけるブドウ糖の利用度の指標とされている。また正常個体に Insulin を投与すると、血漿無機燐は正常以下に減少することが知られている。本実験においても Insulin 投与により血漿無機燐は減少し、血糖が最低値となる時間より10~20分遅れて無機燐も最低値を示し、略々血糖曲線と同様の消長を示した。そしてこれが妊娠時には逐的に燐の減少度は少なくなり、その反応曲線の勾配も漸次ゆ

第4図 血漿無機燐の動向

註) 試験前直を 100 とし、その後の変動を百分率で現わし、太線は平均値を、細線は最大~最小値を示す。

るやかになることが明らかに認められた。

従来から Insulin とこれに拮抗する種々の抗 Insulin-Hormone の平衡状態において個体の糖質代謝は規正されているという見解が一般に表明されているが、特に脳下垂体ホルモ中就中成長ホルモン及び ACTH 並びに副腎皮質ホルモンは Insulin に拮抗していることは周知のところである。即ち Insulin 投与は血中好酸球を減少せしめ、下垂体副腎系の活性化を惹起する事が推想されており¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾、動物実験においても副腎皮質分泌昂進の起ることが副腎皮質アスコルビン酸¹³⁾、リポイドの減少¹²⁾、血中及び尿中ステロイドの増加¹⁴⁾等によつて報告されている。このことは一般に Insulin の低血糖作用が Stress となつて下垂体副腎皮質系の機能昂進を来たさしめるとなす見解をとるものが多いようであり、従つて Insulin 投与による代謝の変化の相違を観察することによつて下垂体副腎系の機能の一端を窺う一手段とされている¹⁵⁾。R.C. de Bodo 等¹⁷⁾の成績に見られるように、下垂体切除白鼠の Insulin 投与による血糖下降度が、成長ホルモンの注射により著明に減少すること、また H.L. Mason 等¹⁸⁾の成績で ACTH 投与により Insulin 負荷時の血糖下降度が小さくなることが明確に示されている。最近において R.L. Burt¹⁹⁾は Insulin 負荷時の血糖曲線と血漿無機燐の消長より妊娠36週以後では Insulin に対する感受性が低下することを推想している。

以上のことから本実験において示された妊娠時において Insulin 感性が逐月的に低下することは、妊娠時には漸次 Insulin 耐性が増強すると理解され、これには下垂体副腎皮質系が関与しているものであることを示唆しているといえよう。

結 論

正常非妊婦を対照に 妊婦 を初期、中期、末期、分娩予定日超過の 4 群に分け Radoslav 変法に準じて Insulin 感性試験を行い、更に Himsworth 変法によりこれを検討し、また Radoslav 変法実施に際して併せて血漿無機燐の動向を検索した結果、妊娠時には Insulin 感性が逐月的に低下し、これを血糖曲線からみれば Insulin 負荷による反応曲線の勾配は逐月的にゆるやかになつてゆくが、これと歩調を合わせて血漿無機燐も同様の反応曲線を描き、その減少度が軽度となつている。

以上の実験結果から妊娠時には逐月的に Insulin 耐性が増強するが、これには下垂体副腎皮質系の変動が関与しているものと推想する。

本論文の要旨は第32回日本内分泌学会総会で発表した。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導御校閲を賜つた恩師三林教授、大橋助教授並びに西村講師に対し深甚なる謝意を捧げる。

なお本実験は文部省科学研究費によるところ大であつた。

主 要 文 献

- 1) Lotspeich, W.D. : J.B.C., 185 : 221 (1950)
- 2) Renold, A.E. : J.B.C., 204 : 533 (1953)
- 3) Reid, E. : J. Endocrinol., 9 : 210 (1953)
- 4) 葛谷等 : 内分泌のつどい, 第2集, 324 (1952)
- 5) 藤井 : 生化学実験 (定量篇) 154
- 6) 茂手木 : 日新医学, 37 : 95 (1950)
- 7) 中村 : 日本農芸化学誌, 24 : 197 (1950)
- 8) Himsworth, H.P. : J. Physiol., 81 : 29 (1934)
- 9) Himsworth, H.P. : Lancet, 1936 I : 127
- 10) Laragh, J.H. 等 : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 69 : 499 (1948)
- 11) Perlmutter, M. 等 : J. Clin. Endocrinol., 11 : 277 (1951)
- 12) Tsai, S.Y. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 69 : 782 (1950)
- 13) Dury, A. : Am. J. Physiol., 163 : 56 (1950)
- 14) Long, C.N.H. 等 : J. Clin. Endocrinol., 8 : 587 (1948)
- 15) Paschkis, K.E. 等 : Endocrinol., 47 : 338 (1950)
- 16) 林 : 日本内分泌学会誌, 31 : 503 (1955)
- 17) de Bodo, R.C. 等 : Am. J. Physiol., 163 : 310 (1950)
- 18) Mason, H.L. 等 : J. Clin. Endocrinol., 8 : 1 (1948)
- 19) Burt, R.L. : Obstetrics and Gynecol., 7 : 658 (1956)