

原 著

妊婦における血中プロインスリン分泌動態

東京女子医科大学 第三内科学教室 (主任: 大森安恵教授)

カナムロ	レイコ	イワモト	ヤスヒコ	ヤナギサワ	ケイコ	ナガシマ
金室	麗子	岩本	安彦	柳澤	慶香	長嶋たまき
スズキ	ナツコ	サナカ	マユミ	オオモリ	ヤスエ	
鈴木	奈津子	佐中	真由実	大森	安恵	

(受付 平成8年6月20日)

Proinsulin Secretion in Pregnant Women

Reiko KANAMURO, Yasuhiko IWAMOTO, Keiko YANAGISAWA, Tamaki NAGASHIMA,
Natsuko SUZUKI, Mayumi SANAKA and Yasue OMORIDepartment of Medicine III (Director: Prof. Yasue OMORI)
Tokyo Women's Medical College

Serum proinsulin is disproportionately elevated both at fasting and after an oral glucose load in non-insulin dependent diabetes mellitus. We investigated the effect of pregnancy on serum proinsulin levels and the proinsulin/insulin ratio (PI/IRI) during an oral glucose tolerance test in pregnant women. Forty-six pregnant women with normal glucose tolerance (NGT), 60 pregnant women with borderline glucose intolerance (BGI), and 10 nonpregnant healthy controls were examined by 75g-oral glucose tolerance test (OGTT). Serum proinsulin was measured by radioimmunoassay using specific antiserum for human proinsulin. Fasting proinsulin levels in non-pregnant controls, NGT in early gestational period, NGT in late gestational, BGI in early gestational, and BGI in late gestational were 5.2 ± 1.2 , 6.1 ± 5.9 , 8.9 ± 4.5 , 8.6 ± 5.5 and 10.9 ± 4.4 pmol/l (mean \pm SD), respectively. Fasting PI/IRI ratios in these groups were 0.12 ± 0.04 , 0.12 ± 0.09 , 0.19 ± 0.10 , 0.19 ± 0.13 and 0.27 ± 0.14 , respectively. In both NGT and BGI, fasting proinsulin levels and the PI/IRI ratio in late gestational period were significantly higher than those in the early period. In 27 cases with BGI, OGTT was repeated in the late gestational period. Amelioration of glucose tolerance was observed in 6 cases (group A), but not in 21 cases (group B). Summed values of the serum PI/IRI ratio (Σ PI/ Σ IRI) during OGTT in early gestational period in group A was lower than in group B (0.08 ± 0.02 vs 0.15 ± 0.07 , $p < 0.05$). The results suggest that serum PI/IRI increases during pregnancy and that serum PI/IRI in early gestational period in BGI case serve as a predictor of glucose tolerance in late gestational period.

緒 言

妊娠時にはインスリン抵抗性が増大することが知られている。とりわけ、胎盤が形成される妊娠中期から後期にかけて、末梢組織のインスリン感受性の低下やエストロゲン、プロゲステロン、human placental lactogenなどのインスリン拮抗ホルモンの上昇によってインスリン抵抗性はさらに増大する¹⁾。インスリン抵抗性に打ち勝って

正常血糖を維持するために、妊娠後期には膵 β 細胞の機能は亢進し、インスリンの過剰分泌が認められる²⁾³⁾。

プロインスリンは、インスリンの前駆ホルモンで膵 β 細胞の分泌顆粒の成熟過程でインスリンとCペプチドに分解され、一部はプロインスリンのまま膵静脈血中に放出される⁴⁾。糖尿病におけるプロインスリンの血中動態およびその意義は明

表1 対照およびGTT正常型、境界型妊婦の背景

GTT区分 妊娠期間	正常型非妊婦	正常型妊婦		境界型妊婦	
		前期	後期	前期	後期
症例数	10	15	31	17	43
年齢(歳)	29.7±3.9 (24-34)	30.1±4.8 (25-37)	29.8±4.2 (22-43)	31.4±4.8 (26-41)	31.6±6.7 (20-44)
妊娠前BMI (kg/m ²)	—	18.6±2.6 (15.7-23.0)	19.5±2.2 (17.5-25.2)	17.8±3.0 (17.3-24.0)	19.3±2.8 (17.8-28.0)
検査時BMI (kg/m ²)	19.9±1.3 (17.3-21.8)	19.9±1.6 (17.5-23.0)	23.2±2.3 ^{*a} (19.7-29.9)	20.3±3.0 (17.5-25.7)	23.0±2.7 ^{*a} (17.5-30.4)
妊娠週数	—	12±1 (10-13)	33±2 (28-36)	11±2 (8-13)	33±2 (28-39)

mean±SD, 括弧内は範囲を示す, *: vs 前期 p<0.01, a: vs 正常型非妊婦 p<0.01, BMI: body mass index, 妊婦の検査時BMIは森ら¹³⁾の報告によった。

らかにされている^{5)~11)}。

しかし、妊娠時の膵β細胞機能を血中プロインスリン分泌動態より検討した報告はない。妊娠時における血中プロインスリン分泌動態を調べ、プロインスリンからみた妊娠中の膵β細胞機能と、妊婦における血中プロインスリン測定の臨床的意義を検討した。

対象および方法

1. 対象

妊娠が確定した妊婦で、尿糖陽性、糖尿病の家族歴がある、過去に巨大児分娩歴がある、肥満があるなどの理由で母子センターより75gブドウ糖負荷試験 (glucose tolerance test: GTT) の依頼をうけて当センターを受診した妊婦を対象とした。そのうち、GTTにおいて正常型と境界型を呈した非肥満妊婦106名を抽出した。GTTの判定は日本糖尿病学会の判定基準により行った¹²⁾。

対象とした妊婦106名は、GTT正常型妊婦46名(妊娠前期15名、後期31名)とGTT境界型を示した妊婦60名(妊娠前期17名、後期43名)に分けた。妊娠前期とは妊娠14週未満、妊娠後期とは妊娠28週以後と定義した。表1に各群の年齢、妊娠週数、妊娠前body mass index (BMI)、および検査時のBMIの平均値を示した。妊婦の検査時BMIは森らの報告によった¹³⁾。

妊娠前半にGTT境界型を示し、一定期間の食事療法ののち、その効果をみるために妊娠後半に再度GTTを施行した妊婦27名を次の2群に分けて検査対象とした。すなわち、妊娠前半、後半と

表2 妊娠前半にGTT境界型を示し、妊娠後半のGTTで境界型にとどまった妊婦(不変群)と正常型になった妊婦(改善群)の背景

	不変群	改善群
症例数	21	6
年齢(歳)	32.0±3.5 (24-40)	30.5±3.3 (27-36)
妊娠前BMI (kg/m ²)	17.7±2.9 (16.8-28)	19.8±2.2 (18.1-24)
検査時BMI (kg/m ²)	前半 21.6±3.0 (18.4-28.5)	20.1±2.2 (18.9-24.5)
	後半 23.6±2.8 (20.9-30.4)	22.2±2.7 (18.7-27)
妊娠週数	前半 13±2 (8-17)	15±3 (10-17)
	後半 31±1 (28-34)	34±1* (31-36)

mean±SD, 括弧内は範囲を示す, *: vs 不変群 p<0.01, BMI: body mass index, 検査時BMIは森ら¹³⁾の報告によった。

もに境界型を示した妊婦21名をGTT不変群、妊娠後半に耐糖能が正常型に改善した妊婦6名をGTT改善群とした。表2に不変群と改善群の年齢、妊娠週数、妊娠前BMI、検査時BMIの平均値を示した。妊娠前半とは20週未満、妊娠後半とは20週以後と定義した。妊娠後半のGTT施行時の妊娠週数は28~36週に分布していた。血中プロインスリン分泌動態に影響を与える可能性のあるインスリン治療者はこれらの対象よりすべて除外してある。GTT正常型の健常非妊婦10名を対照とした。

2. 方法

妊婦および対照健常非妊婦に対し早朝空腹時ブ

ドウ糖75g (トレーランG®) を経口負荷し、負荷前、負荷後30, 60, 120分の計4回前腕肘静脈より採血を行い、各時点の血糖、インスリン、プロインスリンを測定した。血糖は採血後直ちに Glucose AUTO & STAT GA-1140のグルコースオキシダーゼ固定化膜/過酸化水素法 (京都第一科学) を用いて測定した。血清は遠心分離後-20°Cで凍結保存し、インスリン、プロインスリンの測定に供した。インスリンの測定には ES300のサンドイッチ法 (ベーリンガー・マンハイム) を用い、プロインスリンは、既報のヒトプロインスリン特異的抗血清を用いる radioimmunoassay (RIA) にて測定した⁵⁾。用いたプロインスリン抗血清はインスリンやCペプチドと交叉反応を示さない。また、このプロインスリン測定法の RIA 法の同時再現性の CV は5.5%、日差再現性の CV は9.7%であった⁵⁾。なお、プロインスリン/インスリン比はモル比で示した。

結果は平均値±標準偏差 (mean±SD) で示し、有意差検定は、Wilcoxon の順位検定と Mann-Whitney の U 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 対照健常非妊婦の血中プロインスリン分泌動態

健常非妊婦における GTT 時のインスリン反応は、空腹時、30, 60, 120分の順にそれぞれ、 8.4 ± 1.6 , 45.0 ± 10.0 , 37.0 ± 9.1 , $29.8 \pm 8.9 \mu\text{U/ml}$ であった。GTT 時のプロインスリン反応は、空腹時、30, 60, 120分の順にそれぞれ、 5.2 ± 1.2 , 16.2 ± 3.7 , 20.9 ± 5.6 , $21.8 \pm 5.8 \text{pmol/l}$ であった。空腹時プロインスリン、インスリンおよびその比 (fasting PI/IRI) と GTT 時のインスリンの総和 (ΣIRI)、プロインスリンの総和 (ΣPI) およびその比 ($\Sigma\text{PI}/\Sigma\text{IRI}$) を表3, 図1 (A, B) にまとめた。

2. GTT 正常型妊婦の血中プロインスリン分泌動態

妊娠前期における GTT 時のインスリン反応は、空腹時、30, 60, 120分の順にそれぞれ、 7.6 ± 3.2 , 43.6 ± 14.0 , 44.1 ± 20.1 , $41.1 \pm 16.6 \mu\text{U/ml}$ であった。GTT 時のプロインスリン反応は、空腹時、30, 60, 120分の順にそれぞれ、 6.1 ± 5.9 , 15.4 ± 9.2 , 19.7 ± 12.9 , $26.3 \pm 20.0 \text{pmol/l}$ であった。

妊娠後期における GTT 時のインスリン反応は、空腹時、30, 60, 120分の順にそれぞれ、 7.8 ± 2.6 , 47.7 ± 19.3 , 57.5 ± 24.1 , $42.2 \pm 17.2 \mu\text{U/ml}$

表3 対照および GTT 正常型妊婦と境界型妊婦における空腹時血糖、インスリン、プロインスリンと GTT 時の Σ 血糖, Σ インスリン, Σ プロインスリン

GTT の分類 妊娠期間	正常型非妊婦	正常型妊婦		境界型妊婦	
		前期	後期	前期	後期
症例数	10	15	31	17	43
Fasting PG (mg/dl)	89.4 ± 5.8 (78-98)	$81.7 \pm 4.9^\dagger$ (73-89)	$76.9 \pm 5.9^{\dagger**}$ (67-90)	$83.4 \pm 6.3^\dagger$ (73-94)	$78.6 \pm 7.8^{\dagger**}$ (61-98)
ΣPG (mg/dl)	433.6 ± 51.1 (340-485)	426.1 ± 41.0 (358-498)	439.3 ± 23.0 (395-487)	$510.5 \pm 42.6^{\dagger b}$ (436-570)	$507.7 \pm 41.8^{\dagger b}$ (441-617)
Fasting IRI ($\mu\text{U/ml}$)	8.4 ± 1.6 (4.8-10.2)	7.6 ± 3.2 (3.2-12.8)	7.8 ± 2.6 (3.5-14.8)	7.5 ± 2.8 (3.4-12.8)	$6.7 \pm 2.4^\dagger$ (3.0-13.4)
ΣIRI ($\mu\text{U/ml}$)	144.6 ± 28.2 (77.8-149.4)	136.4 ± 38.5 (62.4-191.4)	$155.3 \pm 43.5^\dagger$ (91.6-250.1)	$147.4 \pm 34.7^\dagger$ (79.9-195.2)	$150.8 \pm 47.0^\dagger$ (60.9-255.7)
Fasting PI (pmol/l)	5.2 ± 1.2 (3.0-6.6)	6.1 ± 5.9 (1.0-23.0)	$8.9 \pm 4.5^{\dagger*}$ (2.0-22.6)	8.6 ± 5.5 (2.0-22.4)	$10.9 \pm 4.4^{\dagger* a}$ (3.6-24.1)
ΣPI (pmol/l)	64.1 ± 15.2 (32.9-82.4)	67.5 ± 42.4 (14.3-153.2)	81.0 ± 28.7 (43.2-147.6)	$86.1 \pm 31.2^\dagger$ (39.4-162.4)	$92.4 \pm 28.0^\dagger$ (41.2-167.4)

* : vs 前期 $p < 0.05$, ** : vs 前期 $p < 0.01$, a : vs 正常型妊婦 $p < 0.05$, b : vs 正常型妊婦 $p < 0.01$, † : vs 正常型非妊婦 $p < 0.05$, ‡ : vs 正常型非妊婦 $p < 0.01$, mean±SD, 括弧内は範囲を示す, PG : 血糖, IRI : インスリン, PI : プロインスリン, Σ : GTT の各時点の総和。

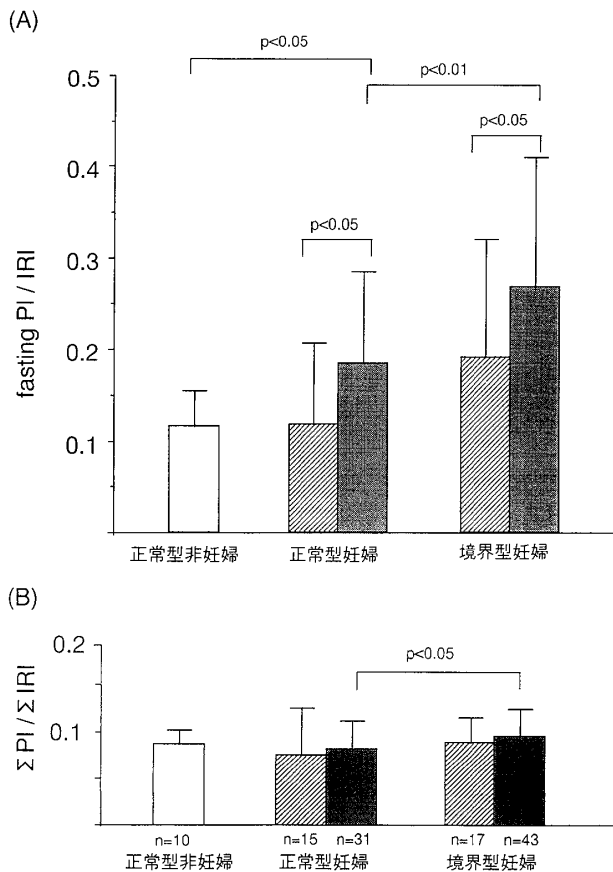


図1 対照およびGTT正常型妊婦と境界型妊婦における妊娠前期と後期のプロインスリン/インスリン比の比較

▨：妊娠前期，■：妊娠後期，mean±SD.

(A) fasting PI/IRI：空腹時プロインスリン/インスリン比，(B) Σ PI/ Σ IRI：GTTの各時点での総和のプロインスリン/インスリン比。

であった。GTT時のプロインスリン反応は、空腹時、30、60、120分の順にそれぞれ、 8.9 ± 4.5 、 17.5 ± 8.5 、 24.0 ± 8.0 、 30.5 ± 14.8 pmol/lであった。妊娠前期と妊娠後期における空腹時プロインスリン、インスリンおよびfasting PI/IRIと Σ IRI、 Σ PIおよび Σ PI/ Σ IRIを表3、図1(A, B)にまとめた。

妊娠前期と後期の比較では、空腹時インスリンは前期、後期で差はなく、 Σ IRIは妊娠後期に高い傾向を示したが有意差はなかった。空腹時プロインスリンは妊娠前期に比べ後期で有意に高かった($p < 0.05$)が、GTT時のプロインスリン反応には有意差はなかった(表3)。Fasting PI/IRIは妊娠前期に比べ後期で有意に高値を示した($p < 0.05$)

が、 Σ PI/ Σ IRIは妊娠前期と後期で差はなかった(図1A, B)。

対照健常非妊婦との比較では、インスリン反応、空腹時プロインスリン、およびfasting PI/IRIはいずれも正常型妊婦の妊娠後期で有意に高値であった(表3、図1A)。

3. GTT境界型妊婦の血中プロインスリン分泌動態

妊娠前期におけるGTT時のインスリン反応は、空腹時、30、60、120分の順にそれぞれ、 7.5 ± 2.8 、 42.2 ± 16.5 、 45.3 ± 15.5 、 52.4 ± 14.7 μ U/mlであった。GTT時のプロインスリン反応は、空腹時、30、60、120分の順にそれぞれ、 8.6 ± 5.5 、 16.5 ± 6.8 、 23.5 ± 10.4 、 37.6 ± 21.7 pmol/lであった。

妊娠後期におけるGTT時のインスリン反応は、空腹時、30、60、120分の順にそれぞれ、 6.8 ± 2.4 、 39.2 ± 15.8 、 52.5 ± 21.0 、 52.3 ± 19.4 μ U/mlであった。GTT時のプロインスリン反応は、空腹時、30、60、120分の順にそれぞれ、 10.9 ± 4.4 、 18.3 ± 6.2 、 26.3 ± 10.4 、 36.9 ± 16.6 pmol/lであった。妊娠前期と妊娠後期における空腹時プロインスリン、インスリンおよびfasting PI/IRIと Σ IRI、 Σ PIおよび Σ PI/ Σ IRIを表3、図1(A, B)にまとめた。

妊娠前期と後期の比較では、空腹時インスリンは前期、後期で差はなく、 Σ IRIも差を認めなかった。しかし、空腹時プロインスリンは妊娠前期に比べ後期で有意に高かった($p < 0.05$)。GTT時のプロインスリン反応には有意差はなかった(表3)。Fasting PI/IRIは前期に比べ後期で有意に高値を示した($p < 0.05$)が、 Σ PI/IRIは前期と後期で有意差はなかった(図1A, B)。

4. GTT正常型妊婦と境界型妊婦の比較

GTT正常型妊婦と境界型妊婦のインスリン反応には有意差を認めなかった。境界型妊婦の空腹時プロインスリンや Σ PIは正常型に比べて高い傾向にあり、とくに妊娠後期の空腹時プロインスリンは有意に高かった($p < 0.05$) (表3)。Fasting PI/IRIおよび、 Σ PI/ Σ IRIは、妊娠後期において正常型に比べ境界型で高値を示した(図1A, B)。

表4 不変群と改善群における空腹時血糖, インスリン, プロインスリンと GTT 群の Σ 血糖, Σ インスリン, Σ プロインスリン

	不変群		改善群	
	前半	後半	前半	後半
症例数	21		6	
Fasting PG (mg/dl)	85.1±4.9 (78-97)	82.7±6.5*	79.2±5.8 ^a (68-84)	73.8±9.2 (63-86)
Σ PG (mg/dl)	515.9±37.0 (461-611)	513.0±32.6 (454-576)	496.3±27.5 (457-540)	448.7±61.3 ^b (340-516)
Fasting IRI (μ U/ml)	7.3±3.1 (3.0-13.0)	7.8±2.7 (3.0-13.4)	7.2±2.8 (3.9-10.9)	7.8±2.2 (4.1-10.8)
Σ IRI (μ U/ml)	152.1±45.9 (90.9-245.7)	166.8±65.5 (75.9-313.6)	184.4±60.2 (105.6-258.1)	179.3±68.5 (99.2-278.9)
Fasting PI (pmol/l)	9.4±5.2 (3.8-26.9)	13.2±6.1**	9.2±4.9 (4.8-18.8)	9.5±5.1 (2.0-16.6)
Σ PI (pmol/l)	134.5±75.6 (41.6-271.4)	139.3±99.0 (53.9-464.9)	85.5±24.5 (45.3-111.9)	87.3±49.6 (51.8-181.4)

*: vs 前半 $p < 0.05$, **: vs 前半 $p < 0.01$, a: vs 不変群 $p < 0.05$, b: vs 不変群 $p < 0.01$, mean±SD, 括弧内は範囲を示す, PG: 血糖, IRI: インスリン, PI: プロインスリン, Σ : GTT の各時点の総和.

5. GTT 境界型妊婦における不変群と改善群の比較

妊娠経過中2回の GTT がいずれも境界型を示した不変群において, 空腹時インスリンは妊娠前半, 後半で差はなく, Σ IRI は妊娠後半で増加傾向を認めたが有意な差はなかった. 空腹時プロインスリンは妊娠前半に比べ後半で有意に高値を示した ($p < 0.01$) (表4). Fasting PI/IRI は前半に比べ後半で有意に高くなった (妊娠前半 vs 後半; 0.24 ± 0.16 vs 0.31 ± 0.16 ; $p < 0.05$) が, Σ PI/IRI は妊娠前半と後半に有意差はなかった (図2).

一方, 妊娠経過中2回の GTT が境界型から正常型に改善した改善群において, インスリン反応およびプロインスリン反応には妊娠前半と後半で有意差を認めなかった(表4). また, fasting PI/IRI, Σ PI/ Σ IRI についても前半と後半で差はなかった (図2).

GTT で境界型を示していた妊娠前半において不変群と改善群を比較した. インスリン反応は改善群の方が高い傾向を示し, プロインスリン反応は低い傾向を示していた(図3). その結果, Σ PI/ Σ IRI は改善群に比べ不変群の方が有意に高かった (不変群 vs 改善群; 0.15 ± 0.07 vs 0.08 ± 0.02 ; $p < 0.05$). インスリン初期反応の指標である insulinogenic index (Δ IRI/ Δ PG 30') は改善群

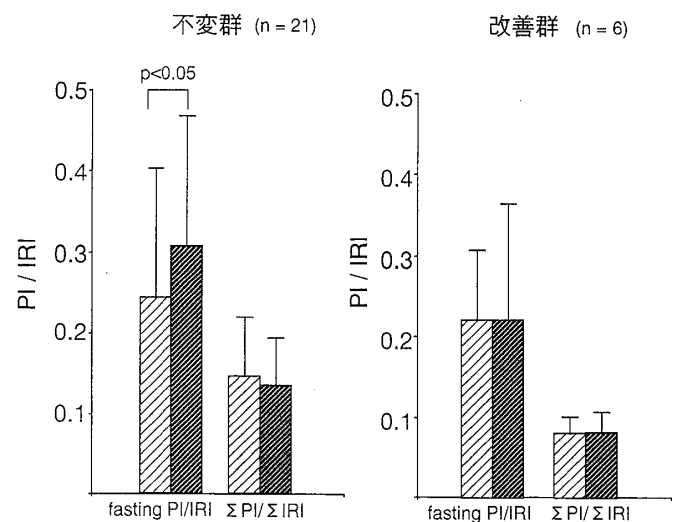


図2 GTT 不変群と GTT 改善群における妊娠前半と後半のプロインスリン/インスリン比の比較
 ▨: 妊娠前半, ▩: 妊娠後半, mean±SD, fasting PI/IRI: 空腹時プロインスリン/インスリン比, Σ PI/ Σ IRI: GTT の各時点での総和のプロインスリン/インスリン比.

に比べ不変群で有意に低かった (不変群 vs 改善群; 0.56 ± 0.20 vs 0.81 ± 0.31 ; $p < 0.05$) (図4).

考 察

近年, 血中プロインスリンやプロインスリン/インスリン比がさまざまな疾患や病態において高くなることが報告され¹¹⁾, 膵 β 細胞の機能状態を示

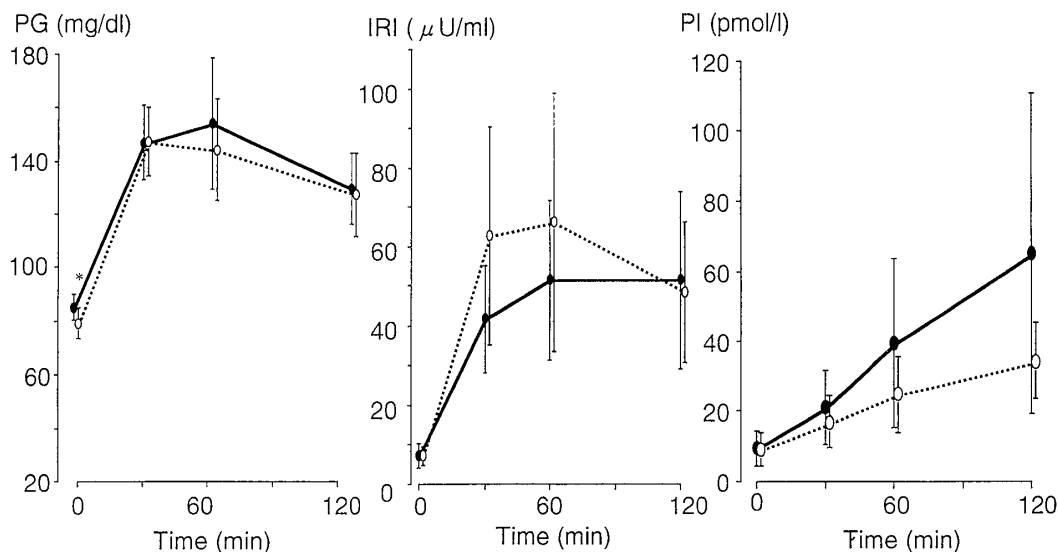


図3 GTT境界型を示した妊娠前半における不変群と改善群の血糖、インスリン、プロインスリンの比較

●：不変群 (n=21), ○：改善群 (n=6), PG：血糖値, IRI：インスリン, PI：プロインスリン, mean±SD, *：p<0.05.

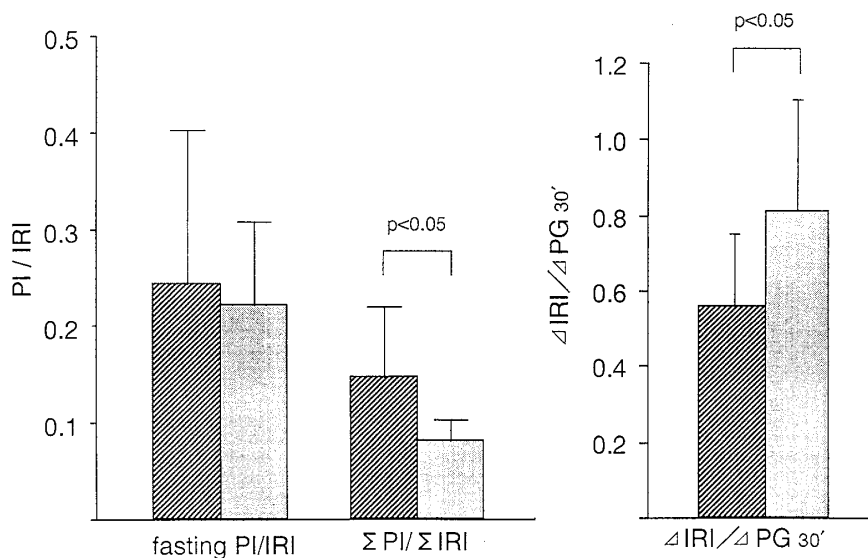


図4 GTT境界型を示した妊娠前半における不変群と改善群のプロインスリン/インスリン比およびインスリン初期反応の比較

▨：不変群 (n=21), ▩：改善群 (n=6), mean±SD, fasting PI/IRI：空腹時プロインスリン/インスリン比, Σ PI/ Σ IRI：GTTの各時点での総和のプロインスリン/インスリン比, Δ IRI/ Δ PG 30'：インスリン初期反応 (insulinogenic index) .

す一つの指標になりうるものとして注目されている。血中プロインスリン/インスリン比が上昇する機序として、プロインスリンからインスリンへの転換の障害や、プロインスリンを相対的に多く含む未熟な分泌顆粒が動員されることが想定されている。すなわち、生体のインスリン需要が高まり、

膵β細胞が強く刺激されると、未熟な分泌顆粒が多く放出される可能性がある¹¹⁾。例えば、正常者<境界型<糖尿病と耐糖能が悪化するにつれ血中プロインスリン/インスリン比 (PI/IRI) が増加する^{5)~8)}。Dornhorst¹⁴⁾は妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus : GDM) において空腹時血中プ

ロインスリンが高値になると報告した。本研究において、GTT 正常型妊婦と境界型妊婦の比較で、GTT 時のインスリンの総和には差を認めなかったが、空腹時プロインスリンやプロインスリン/インスリン比が、境界型で高くなり、とくに、妊娠後半では有意差が認められた。これらは、妊婦においても耐糖能の悪化に伴いプロインスリンの相対的分泌増加がおこることを示している。

妊娠後期になるにつれ、胎盤より産生されるエストロゲン、プロゲステロン、human placental lactogen などのインスリン拮抗ホルモンが増加し、末梢組織のインスリン抵抗性が強まり¹⁾、インスリンの分泌は亢進することが知られている²³⁾。本研究においても妊娠後期のインスリン反応は、正常型、境界型妊婦ともに妊娠前期に比べて増加傾向にあった。対照と比較すると有意に高値であり、妊娠の進行に伴うインスリンの分泌増加が認められた。

妊娠の進行により、妊婦の膵β細胞機能にどのような変化がおきるのか、プロインスリン分泌の側面より検討した。プレドニンや成長ホルモンの投与ではプロインスリン/インスリン比が上昇するという報告があり¹⁵⁾、膵β細胞の機能がそれぞれのホルモンによって特有な影響をうけていることが唆されている。また、Kühlら¹⁶⁾は、GDM や正常妊婦において分娩後に比べ妊娠中期から後期で空腹時血中プロインスリンが高値になるがPI/IRI の変化はみられないと報告した。本研究では空腹時プロインスリン/インスリン比が正常型、境界型ともに妊娠前期に比べて妊娠後期で上昇していた。このことは妊娠の進行とともに膵β細胞にかかる負荷の増大を反映したものと考えられた。しかし、健常者ではブドウ糖注入に加えてトルブタミドとグルカゴンを投与する強いインスリン分泌刺激を加えても、プロインスリン/インスリン比は上昇しないといわれ¹⁷⁾、NIDDM におけるプロインスリン/インスリン比の上昇は単に膵β細胞が過度に刺激されることによるものではなく、膵β細胞に何らかの機能異常が存在することが推定されている¹⁸⁾。妊娠の進行とともに増加するPI/IRI は、妊娠が膵β細胞機能異常をもたらしてい

るとも考えられる。

肥満はインスリン抵抗性をもたらし、高インスリン血症を来し、膵β細胞への負荷も大きくなると考えられている。しかし、肥満がプロインスリン分泌に及ぼす影響を検討した報告によると、肥満者では、耐糖能の程度にかかわらずインスリン、プロインスリンともに増加し、その結果、プロインスリン/インスリン比は耐糖能が同程度の非肥満群と差がみられなかったという¹⁹⁾。本研究における妊娠後期のプロインスリン/インスリン比の増加には妊娠の進行に伴う体重増加は関与していないと思われる。

本研究における対象は、尿糖陽性、糖尿病の家族歴があるなどの理由で75gGTT を施行した妊婦である。このためGTT 正常型を呈した非肥満妊婦においてもバイアスがかかっていると思われる。厳密には、同様の背景をもった正常型非妊婦との比較が必要かもしれない。ただし、糖尿病の家族歴の有無は空腹時およびGTT 時のプロインスリン/インスリン比には影響を与えないとの報告がみられる¹¹⁾²⁰⁾。

NIDDM 患者に食事療法を行い耐糖能が改善すると、プロインスリン/インスリン比が低下すると報告されている⁹⁾。本研究で、妊娠前半にGTT 境界型を示し、妊娠後半にGTT 正常型に改善した群において、プロインスリン/インスリン比をみると妊娠前半と後半で有意な差はなく、耐糖能の改善に伴うプロインスリンの相対的分泌低下がおこっていないようにみられる。しかし、このことは耐糖能の改善が膵β細胞に与える影響以上に妊娠の進行に伴う膵β細胞への負荷の増大が反映されているためではないかと推察された。

プロインスリン/インスリン比の上昇が糖尿病の発症予知マーカーとなる可能性がある。Kahnら²¹⁾は、日系アメリカ人の5年間の追跡調査で、糖尿病に悪化した群とimpaired glucose tolerance, 正常型にとどまった群について5年前の時点で比較し、糖尿病発症群では、空腹時プロインスリン、プロインスリン/インスリン比が高かったと報告した。また、Perssonら²²⁾は、分娩後4~5年経過した時に施行した75g GTT で正常型を示

したものうち、過去の妊娠時に GDM であった群は GDM でなかった群と比べ、空腹時プロインスリンの相対的増加があり、将来耐糖能が悪化する可能性があるとして報告した。本研究では、妊娠前半に GTT 境界型を示した妊婦で後半に耐糖能が改善した群においてはプロインスリンの相対的な分泌増加を認めず、プロインスリン/インスリン比が妊娠中の耐糖能の変化の予知因子になりうる可能性を示唆した。

結 論

妊娠が膵 β 細胞の機能に与える影響や妊娠の進行に伴う耐糖能の変化の予測について、妊婦の血中プロインスリン分泌動態の面から検討した。

1. 妊婦においても耐糖能の悪化に伴いプロインスリンの相対的分泌増加が認められた。
2. GTT 正常型妊婦、境界型妊婦ともに妊娠後期で空腹時プロインスリン、空腹時プロインスリン/インスリン比の上昇が認められた。
3. 妊娠経過中に耐糖能が境界型から正常型に改善した群ではプロインスリンの相対的分泌過剰は認められなかった。

これらの事実は、妊婦における血中プロインスリン測定の臨床的意義を明らかにするとともに、境界型において妊娠前半の血中プロインスリン/インスリン比が妊娠後半の耐糖能の変化を予測しうる可能性を示唆した。

稿を終えるに当たり、嶺井里美主任検査技師はじめ教室員各位に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) **Bender HS, Chickering WR**: Pregnancy and diabetes: The maternal response. *Life Sci* 37: 1-9, 1985
- 2) **Kühl C**: Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. *Diabetes* 40(Suppl 2): 18-24, 1991
- 3) **大森安恵**: 尿糖陽性妊婦および糖尿病妊婦に関する研究. *東女医大誌* 40: 414-424, 1970
- 4) **Steiner DF, Oyer PE**: The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 57: 473-480, 1967
- 5) **Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A et al**: Serum proinsulin levels at fasting and after

oral glucose load in patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 31: 355-360, 1988

- 6) **Mako ME, Starr JI, Rubenstein AH**: Circulating proinsulin in patients with maturity onset diabetes. *Am J Med* 63: 865-869, 1977
- 7) **Ward WK, LaCava EC, Paquette TL et al**: Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. *Diabetologia* 30: 698-702, 1987
- 8) **Shiraishi I, Iwamoto Y, Kumakura S et al**: Greater elevation of serum proinsulin/insulin ratio in low insulin responders among patients with borderline glucose intolerance. *Diabetes* 40(Suppl 1): 17A, 1991
- 9) **Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A et al**: Effects of dietary treatment on serum insulin and proinsulin response in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes* 38: 262-266, 1989
- 10) **Kumakura S, Iwamoto Y, Kuzuya T et al**: Elevated ratio of summed serum proinsulin to insulin response after oral glucose load in Type 2 diabetes decreases following sulfonylurea treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 29: 107-112, 1995
- 11) **葛谷 健, 岩本安彦**: 血中プロインスリン. 「糖尿病学1995」(小坂樹徳, 赤沼安夫 編), pp97-122, 診断と治療社, 東京(1995)
- 12) **日本糖尿病学会**: 糖尿病の診断に関する委員会報告. *糖尿病* 25: 859-866, 1982
- 13) **森 憲正, 池田智明**: 肥満妊婦の妊娠, 分娩管理. *周産期医* 20(3): 345-348, 1990
- 14) **Dornhorst A, Davies M, Anyaoku V et al**: Abnormalities in fasting circulating proinsulin concentration in mild gestational diabetes. *Clin Endocrinol* 34: 211-213, 1991
- 15) **Kahn SE, Horber FF, Prigeon ROL et al**: Effect of glucocorticoid and growth hormone treatment on proinsulin levels in human. *Diabetes* 42: 1082-1085, 1993
- 16) **Kühl C**: Serum proinsulin in normal and gestational diabetic pregnancy. *Diabetologia* 12: 295-300, 1976
- 17) **Nuack MA, Siegel EG, Creutzfeldt W**: Prolonged maximal stimulation of insulin secretion in healthy subjects does not provoke preferential release of proinsulin. *Pancreas* 6: 645-652, 1991
- 18) **Porte D Jr, Kahn SE**: Hyperproinsulinemia and amyloid in NIDDM. Clues to etiology of islet β cell dysfunction? *Diabetes* 38: 1333-

- 1336, 1989
- 19) **Shiraishi I, Iwamoto Y, Kuzuya T et al**: Hyperinsulinemia in obesity is not accompanied by an increase in serum proinsulin/insulin ratio in groups of human subjects with and without glucose intolerance. *Diabetologia* 34 : 737-741, 1991
- 20) **Saad ME, Kahn SE, Nelson RG et al**: Disproportionately elevated proinsulin in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 70 : 1247-1253, 1990
- 21) **Kahn SE, Leonetti DL, Prigeon RL et al**: Proinsulin as a marker for the development of NIDDM in Japanese-American men. *Diabetes* 44 : 173-179, 1995
- 22) **Persson B, Hanson ULF, Hartling SG et al**: Follow up of women with previous GDM. *Diabetes* 40(Suppl 2) : 136-141, 1991
-