

糖負荷試験よりみた肥満妊婦における インスリン抵抗性に関する研究

長崎大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 山辺 徹教授)

濱 崎 哲 史

Study on Insulin Resistance Evaluated by Glucose Tolerance Test in Obese Pregnant Women

Tetsushi HAMASAKI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki
(Director : Prof. Tooru Yamabe)*

概要 妊娠中に75g oral glucose tolerance test (OGTT) を施行し, 同時に immunoreactive insulin (IRI) を測定した妊婦80例を対象として, 非妊時の body mass index (BMI) が $24\text{kg}/\text{m}^2$ 以上を肥満群, $24\text{kg}/\text{m}^2$ 未満を非肥満群とした. 耐糖能正常妊婦62例についての検討では, 肥満群と非肥満群とで空腹時の血糖値, 負荷後180分間の血糖総和面積 (BS-AUC 値) および空腹時血糖値を差し引いた増加分の血糖総和面積 (Δ BS-AUC 値) に差を認めなかったが, 空腹時 IRI 値, 負荷後180分間の分泌総和面積 (IRI-AUC 値) および空腹時 IRI 値を差し引いた増加分の IRI 分泌総和面積 (Δ IRI-AUC 値) は肥満群の方が高値であった ($p < 0.01$, $p < 0.05$ および $p < 0.03$). 耐糖能異常妊婦18例での検討では空腹時の IRI 値のみが肥満群で高値であった ($p < 0.05$). 全例における空腹時 IRI 値は空腹時血糖値, BS-AUC 値および IRI-AUC 値との間にいずれも有意な相関を認めた (それぞれ $p < 0.0003$, $p < 0.0001$ および $p < 0.0001$). さらに, 空腹時 IRI 値は非妊時の BMI との間にも有意な相関を認めた ($p < 0.0001$). Δ IRI/ Δ BS (30) および Δ IRI-AUC/ Δ BS-AUC は耐糖能正常および異常のいずれについても肥満群と非肥満群とに差を認めなかったが, 耐糖能異常を伴った肥満群は, 耐糖能正常な肥満群および非肥満群に比べて Δ IRI/ Δ BS が低値であった ($p < 0.05$ および $p < 0.05$). 以上より, 肥満妊婦では耐糖能異常の有無に関係なく, 高インスリン血症が認められ, インスリン抵抗性の存在も示唆された. さらに, 肥満とインスリン分泌能との関連は認めなかったが, 肥満を伴った耐糖能異常妊婦においては, 糖負荷に対する早期のインスリン分泌能の低下が示唆された.

Synopsis This study examined the plasma glucose level and immunoreactive insulin (IRI) level in the course of 75g oral glucose tolerance test (OGTT) during pregnancy in 27 obese women (pre-pregnant body mass index (BMI) $\geq 24\text{kg}/\text{m}^2$) and 53 non-obese women (BMI $< 24\text{kg}/\text{m}^2$). In women with normal glucose tolerance, the fasting IRI level, IRI area under a 3-h curve during 75gOGTT (IRI-AUC) and the net increase in IRI areas above fasting values under a 3-h curve (Δ IRI-AUC) in 15 obese women were higher than those in 47 non-obese women ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.03$), but there was no difference between the two groups in the fasting plasma glucose level, BS-AUC or Δ BS-AUC. In women with abnormal glucose tolerance, the fasting IRI level in 12 obese women was higher than that in 6 non-obese women ($p < 0.01$), but there were no significant differences in the other factors. The fasting IRI level was correlated with the fasting plasma glucose level, BS-AUC, IRI-AUC and BMI ($p < 0.002$, $p < 0.001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$). These results show that there is a higher insulin level and lower systemic sensitivity to insulin in obese women than in non-obese women in all groups.

Key words: Obesity • Hyperinsulinemia • Insulin resistance • Pregnancy

緒言

肥満は耐糖能異常および妊娠中毒症を高率に発症し、妊娠および分娩におけるハイリスク因子である^{1)~4)}。一方、動脈硬化性疾患のリスク因子として肥満、耐糖能異常および高血圧が挙げられ、その成因に関して、インスリン抵抗性および高インスリン血症の意義が注目されており、syndrome X⁵⁾およびDeadly Quartet⁶⁾などの概念が提唱されている。産科領域においても、Hollingworth⁷⁾は肥満を伴った耐糖能異常妊婦にはインスリン抵抗性が存在すると指摘している。さらに、私ども⁸⁾も耐糖能異常妊婦では、肥満群と非肥満群とで病態が異なる可能性を報告した。

本研究は、妊婦における肥満とインスリン抵抗性および高インスリン血症との関連を明らかにすることを目的とした。さらに、肥満妊婦におけるインスリン分泌能についても検討した。

対象および方法

1992年4月より1993年7月までの期間に長崎大学医学部附属病院で分娩した妊婦のうち、妊娠中に75g oral glucose tolerance test (OGTT) を施行し、同時にimmunoreactive insulin (IRI) を測定した単胎例を対象とした。

産科外来において、全妊婦を対象として50g 経口糖負荷によるglucose challenge test (GCT) を行い、負荷後1時間の血糖値が130mg/dl以上⁹⁾

を示す例を陽性とし、これらには引続き75g OGTT を施行した。さらにGCT陰性例についても、妊娠糖尿病が強く疑われる症例⁹⁾には75g OGTT を施行した。なお妊娠前より耐糖能異常を指摘されていた例および甲状腺機能高進症やステロイド服用者など、耐糖能異常と関連する内科的疾患を合併した症例は対象より除外した。

非妊時のbody mass index (BMI) が24kg/m²¹⁰⁾以上の例を肥満妊婦(肥満群)と判定し、肥満のない妊婦(非肥満群)と、年齢、非妊時および分娩時のBMI、分娩週数、児の出生体重、耐糖能異常の頻度、妊娠中の75gOGTT時の妊娠週数、空腹時の血糖値およびIRI値、血糖反応曲線における負荷後180分間の血糖総和面積(BS-AUC値)¹¹⁾および空腹時血糖値を差し引いた増加分の血糖総和面積(Δ BS-AUC値)¹²⁾、IRI反応曲線における負荷後180分間のIRI分泌総和面積(IRI-AUC値)¹¹⁾および空腹時IRI値を差し引いた増加分のIRI分泌総和面積(Δ IRI-AUC値)¹²⁾、負荷後30分の Δ IRI/ Δ BS(30)および Δ IRI-AUC/ Δ BS-AUC¹²⁾について比較した。耐糖能異常の判定は日本糖尿病学会の糖尿病判定基準¹³⁾を満たすもの(糖尿病型)又は日本産科婦人科学会の妊娠糖尿病判定基準¹⁴⁾を満たすもの(妊娠糖尿病型)とした。

また、75gOGTT時の空腹時のIRI値と空腹時血糖値、BS-AUC値、IRI-AUC値および非妊時

表1 肥満群と非肥満群の母体背景

	肥 満 群	非肥満妊婦	p value
例数	27 (15)	53 (47)	
年齢(歳)	31.7±3.3 (31.6±3.4)	31.5±6.2 (31.6±6.5)	NS (NS)
非妊時 BMI	28.5±3.7 (27.2±2.8)	20.5±1.9 (20.5±1.8)	<0.0001 (<0.0001)
分娩時 BMI	30.7±3.3 (29.7±2.3)	24.5±2.4 (25.5±2.4)	<0.0001 (<0.0001)
分娩週数(週)	38.8±1.7 (39.3±1.2)	39.3±1.1 (39.3±1.2)	NS (NS)
出生体重(g)	3,317±520 (3,395±376)	3,088±396 (3,109±401)	NS (NS)
75gOGTT 施行週数(週)	23.7±8.2 (26.5±7.7)	27.7±10.6 (28.2±10.7)	NS (NS)
糖尿病型	0例	1例	NS
妊娠糖尿病型	12例	5例	<0.0005

() 内は耐糖能に異常を認めなかった例のデータ

BMI との相関について検討した。

血糖値(血漿中濃度)は酵素法, IRI 値はRIA 法を用いて測定した。

各群間の比較には Wilcoxon 検定および χ^2 検定を, 各パラメータの相関については一次回帰法を用い危険率5%未満を有意と判定した。

成 績

対象とした妊婦は80例で, 75gOGTT で糖尿病型を示したものは1例, 妊娠糖尿病型を示したのは17例であった。非妊時の BMI により肥満群27例(24.2%) および非肥満群53例(75.8%) に分類された。肥満群は非肥満群に比べて非妊時および分娩時の BMI が有意に高値であった。耐糖能

異常例は肥満群で27例中12例(44.4%), 非肥満群で53例中6例(11.3%) と肥満群で有意に高率であった ($p < 0.003$) (表1)。また, 耐糖能異常妊婦18例を除外した耐糖能正常妊婦62例についての検討でも, 肥満群は非肥満群に比べて, 非妊時および分娩時の BMI が有意に高値であった(表1)。75gOGTT 時の血糖値の比較では, 肥満群は非肥満群に比べて空腹時血糖値, BS-AUC 値および Δ BS-AUC 値ともに高値であった。IRI 値の比較においても, 空腹時 IRI 値, IRI-AUC 値および Δ IRI-AUC 値は肥満群で高値であったが, Δ IRI/ Δ BS (30) および Δ IRI-AUC/ Δ BS-AUC には差を認めなかった(表2)。

表2 肥満群と非肥満群における75gOGTT の比較

	肥 満 群 (n=27)	非肥満群 (n=53)	p value
空腹時			
血糖値 (mg/dl)	89.6±8.4	80.3±9.4	<0.01
IRI 値 (μ U/ml)	11.5±6.0	7.1±3.6	<0.0001
BS-AUC 値 (mg×hr/ml)	444.8±62.6	387.5±53.7	<0.0003
Δ BS-AUC 値 (mg×hr/ml)	176.2±46.1	148.8±50.6	<0.05
IRI-AUC 値 (μ U×hr/ml)	220.5±96.8	168.8±83.7	<0.03
Δ IRI-AUC 値 (μ U×hr/ml)	186.1±85.6	147.3±76.2	<0.03
Δ IRI-AUC/ Δ BS-AUC	1.10±0.47	1.08±0.59	NS
Δ IRI/ Δ BS(30)	0.81±0.49	0.86±0.42	NS

表3 耐糖能正常妊婦および耐糖能異常妊婦における75gOGTT の比較

	耐 糖 能 正 常 妊 婦			耐 糖 能 異 常 妊 婦		
	肥 満 群 (n=15)	非肥満群 (n=47)	p value	肥 満 群 (n=12)	非肥満群 (n=6)	p value
空腹時						
血糖値 (mg/dl)	83.3±6.5	79.4±7.1	NS	93.3±13.8****###	89.5±18.5	NS
IRI 値 (μ U/ml)	9.8±3.4	7.1±3.8	<0.01	13.6±7.8***	7.1±1.2#	<0.01
BS-AUC 値 (mg×hr/ml)	403.2±31.3	380.0±49.2	NS	496.9±51.8****###	456.3±47.7***	NS
Δ BS-AUC 値 (mg×hr/ml)	153.2±34.8	142.2±47.7	NS	204.9±43.1****###	209.1±38.0***	NS
IRI-AUC 値 (μ U×hr/ml)	197.6±55.2	165.2±84.5	<0.05	249.0±129.2*	202.5±75.4	NS
Δ IRI-AUC 値 (μ U×hr/ml)	168.3±51.2	143.8±76.0	<0.03	208.3±114.1*	180.6±77.3	NS
Δ IRI-AUC/ Δ BS-AUC	1.14±0.42	1.10±0.61	NS	1.05±0.54	0.87±0.35	NS
Δ IRI/ Δ BS(30)	0.96±0.50	0.91±0.41	NS	0.63±0.41*#	0.55±0.23	NS

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$, **** $p < 0.0001$ vs 耐糖能正常非肥満妊婦
$p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.005$, #### $p < 0.0001$ vs 耐糖能正常肥満妊婦

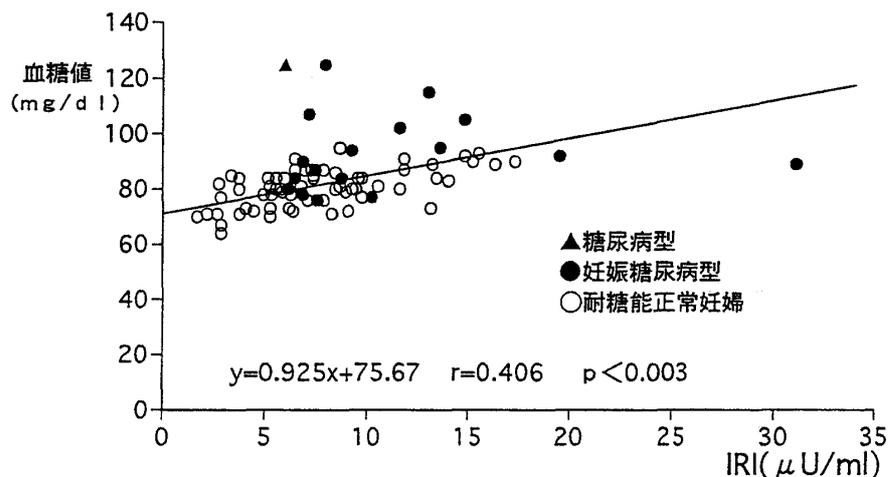


図1 空腹時 IRI 値と血糖値

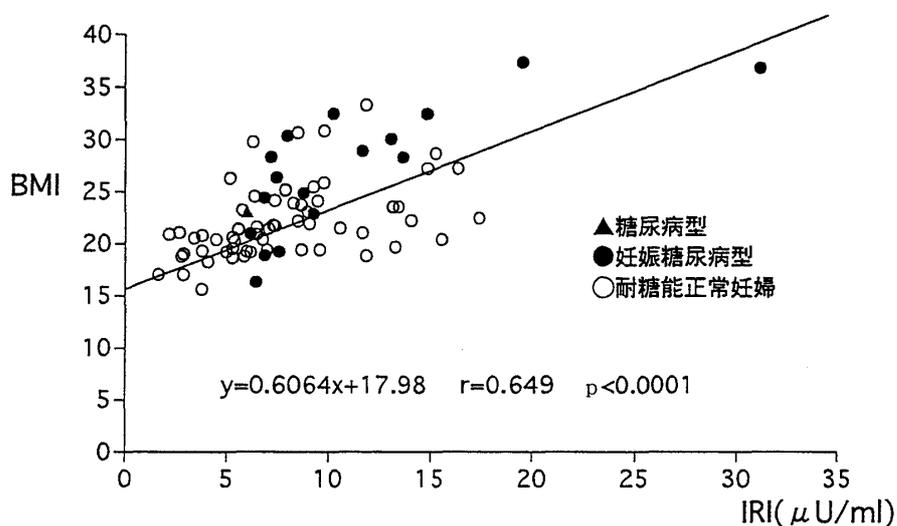


図2 空腹時 IRI 値と BMI

耐糖能正常妊婦62例についての検討では、空腹時血糖値、BS-AUC 値および Δ BS-AUC 値は肥満群と非肥満群の間に差を認めなかったが、空腹時 IRI 値、IRI-AUC 値および Δ IRI-AUC 値は肥満群で高値であった。 Δ IRI/ Δ BS(30) および Δ IRI-AUC/ Δ BS-AUC は両群間で差を認めなかった(表3)。

耐糖能異常妊婦18例での検討では空腹時の IRI 値が肥満群で高値であった以外に有意な差を認めなかった(表3)。

肥満を伴う耐糖能異常妊婦の Δ IRI/ Δ BS(30) は、耐糖能正常な肥満群および非肥満群に比べて有意に低値であった(表3)。

全80例の検討では、空腹時の IRI 値は空腹時の血糖値との間に正の相関を認め(図1)、同様に、BS-AUC 値 ($y=5.61x+359.2$, $r=0.44$, $p<0.001$) および IRI-AUC 値 ($y=13.25x+72.32$, $r=0.72$, $p<0.0001$) との間にも正の相関を認めた。さらに、空腹時 IRI 値と非妊時 BMI との間にも正の相関を認めた(図2)。

考案

肥満妊婦と非肥満妊婦の区分は、非妊時 BMI における日本産科婦人科学会栄養問題委員会報告¹⁰⁾の非妊時 BMI の正常上限値によった。今回の検討で、肥満群は非肥満群に比して分娩時の BMI も有意に高値であり、肥満群が妊娠経過を通

じて肥満であったことが示された。

DeFronzo et al.¹⁵⁾は非妊時の空腹時血糖値と空腹時 IRI 値との関連は血糖値140mg/dl を境界にして異なると報告している。すなわち、空腹時の血糖値が140mg/dl 以下では、両者に正の相関を認めるが、空腹時血糖値が140mg/dl を超えると、血中 IRI 値も低値となる例が増加し、インスリン値と血糖値は負の相関関係を認めたとしている。今回、対象とした例の空腹時血糖の最高値は125 mg/dl で、非妊時の場合と同様に空腹時の IRI 値と血糖値との間に正の相関関係がみられた。また、空腹時 IRI 値は BS-AUC 値および IRI-AUC 値との間にも正の相関が認められ、妊婦の高インスリン血症およびインスリン抵抗性の指標として、空腹時 IRI 値の有用性が示された¹⁶⁾。

肥満群は非肥満群に比べて空腹時血糖値および IRI 値は高値であり、糖負荷後の血糖値および IRI 値も高値であった。しかし、対象とした肥満群と非肥満群との間に、耐糖能異常妊婦の頻度に差を認めたため、耐糖能異常妊婦を除外して検討を加えた。耐糖能正常妊婦では、空腹時血糖値および負荷後の血糖値は両群間で差を認めないが、空腹時 IRI 値および糖負荷後の IRI 値は肥満群で高値であった。耐糖能異常妊婦についても、空腹時の血糖値に差を認めないものの、空腹時の IRI 値が肥満群で高値であった。このことは耐糖能異常の有無に関わらず、肥満妊婦におけるインスリン抵抗性の存在を示唆する結果であり、Freinkel et al.¹²⁾の報告と一致していた。さらに非妊時の BMI と空腹時 IRI 値について正の相関がみられたことから、妊娠時において、肥満と高インスリン血症およびインスリン抵抗性との関連性を示唆するものであった。

一方、インスリン分泌反応として、 Δ IRI/ Δ BS (30) は早期反応の指標として、 Δ IRI-AUC/ Δ BS-AUC は総反応の指標として用いたが、いずれも肥満群と非肥満群との間に差を認めなかった。しかし、 Δ IRI/ Δ BS (30) は、肥満を伴う耐糖能異常妊婦で耐糖能が正常な肥満・非肥満妊婦のいずれに比べても有意に低値であった。肥満を伴わない耐糖能異常妊婦については、6例と少ないことも

あり有意な差は認めなかったが、低い傾向がうかがわれた。

したがって、耐糖能異常妊婦(とくに肥満妊婦)では糖負荷に対する早期のインスリン分泌能の低下が示唆され、安日¹⁷⁾および Fuhrmann¹⁸⁾の報告とも一致していた。

今回の検討から、妊婦について耐糖能異常の有無に関わらず、肥満と高インスリン血症との関連が明らかとなり、インスリン抵抗性との関連も示唆された。さらに、肥満とインスリン分泌能との関連は認めなかったが、耐糖能異常妊婦(とくに肥満妊婦)においては、糖負荷に対するインスリン早期分泌能の低下という病態が示唆された。

稿を終わるにあたりご懇切なご指導とご校閲を賜った山辺 徹教授に深甚なる感謝の意を表します。また本研究に、ご助言をいただいた増崎英明講師、安日一郎助手ならびに教室員諸兄に心から感謝致します。

文 献

1. Gross T, Sokol RJ, King KC. Obesity in pregnancy: Risks and outcome. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 446—450
2. Wolfe HM, Zador IE, Gross TL, Martier SS, Sokol RJ. The clinical utility of maternal body mass index in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1306—1310
3. Garbacia JA Jr, Richter M, Miller S, Barton JJ. Maternal weight and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 238—245
4. Edwards LE, Dickes WF, Alton IR, Hadanson EY. Pregnancy in the massively obese: Course, outcome and obesity prognosis of the infant. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 479—483
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595—1607
6. Kaplan NM. The deadly quartet. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514—1520
7. Hollingworth DR. Effect of pregnancy on different types of diabetes. In: Hollingworth DR, ed. *Pregnancy, Diabetes and Birth. A Management Guide* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992; 45—56
8. 濱崎哲史, 安日一郎, 平井雅直, 石丸忠之, 山辺徹. 耐糖能異常妊婦における産褥早期異常の予測因子に関する検討. *日産婦誌* 1994; 46: 1329—1336
9. 安日一郎. 妊娠糖尿病の診断基準について. *産婦人科治療* 1992; 64: 222—228

10. 栄養問題委員会報告. 婦人(非妊婦・妊婦)および胎児・新生児の体位現状調査〔正常群〕. 日産婦誌 1988; 40: 1487—1492
11. 安日一郎, 平井雅直, 山辺 徹. 肥満のない耐糖能正常妊婦におけるインスリン反応の妊娠週数に伴う変化. 産婦人科の世界 1992; 44: 23—29
12. *Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ED, Radvany RM, Belton A.* Gestational diabetes mellitus; heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. *Diabetes* 1985; 34: 1—7
13. 日本糖尿病学会. 糖尿病の診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 1982; 25: 859—866
14. 栄養代謝問題委員会報告. 糖代謝異常妊婦, とくに妊娠糖尿病の診断基準に関する指針(案). 日産婦誌 1984; 36: 2055—2058
15. *DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini EF.* Pathogenesis of NIDDM. A balance overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 318—368
16. *Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eskol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z.* Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809—817
17. 安日一郎. 妊娠糖尿病に関する一考察—妊婦耐糖能異常軽症例の検討から—. 日産婦誌 1991; 43: 1501—1507
18. *Fuhrmann K.* Gestational diabetes, significance of risk factors and results of follow up study 8 years after delivery. In: Weiss PAM, Coustan DR, eds. *Gestational Diabetes*. Wien, New York: Springer-Verlag, 1988; 93—98
(No. 7598 平6・12・16受付)