

インスリン動態よりみた高年婦人の糖代謝特性

豊田 長康* 丹羽 正幸* 吉村 公一* 杉山 陽一*

はじめに

この稿では高齢婦人の代謝特性のうち、糖代謝に関するテーマを産科側からと婦人科側からそれぞれ1つずつ取り上げて解説する。前半は妊娠時の糖代謝について、後半は子宮体癌患者について、特にインスリン動態を中心にして述べてみたい。

1. 高年妊婦における糖代謝特性

糖尿病患者の発生率が高齢になるほど増加することからもわかるように、加齢に伴い耐糖能が低下することは衆知の事実であるが、この節では妊娠可能年齢という比較的若い年齢層において、どの程度加齢による耐糖能低下の影響が現れるのかという点を中心に述べたい。

1) GCT 施行時の血漿グルコースならびに血清インスリンの動態

現在、特にアメリカ合衆国を中心として、妊娠時の糖代謝異常のスクリーニングに際しては glucose challenge test (GCT) が用いられてい

る。これは、食事摂取に関係なく50gの糖を負荷し、1時間後の静脈血漿グルコース値を測定するもので、それが140mg/dl以上であれば異常と判定し、正式の糖負荷試験を行うというものである。

図1上段は、妊娠各時期の妊婦にGCTを行った時の1時間後の血漿グルコース値を測定したものである。下段には同時に測定した血清インスリン値も示してある。この図をみてわかるように糖負荷後の血漿グルコース値は妊娠初期から妊娠中期まではそれほど変化しないが、妊娠28週頃より高くなる。また血清インスリン値もちょうどこのころから高くなっている。

この成績は妊娠により耐糖能が大きく低下するのは妊娠末期になってからであり、またこの耐糖能低下は、インスリン分泌の低下によるものではなくインスリンが効きにくい状態、つまりインスリン抵抗性の増大に基づくものであることを示している。

この成績で意外であったのは、妊娠初期と妊娠中期の値が予想していたよりも大きく異ならなかったことである。現在国際的には妊娠糖尿病の

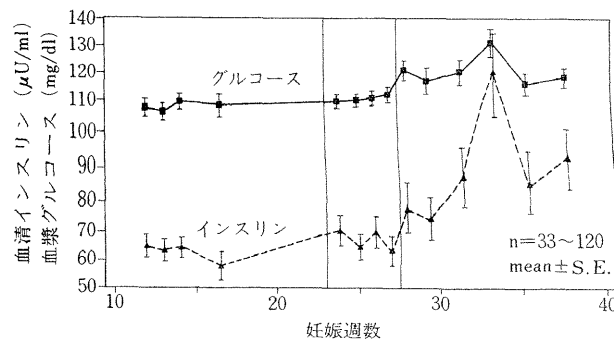


図1 GCT施行時の血漿グルコース値と血清インスリン値の妊娠週数による変化

* 三重大学医学部産婦人科

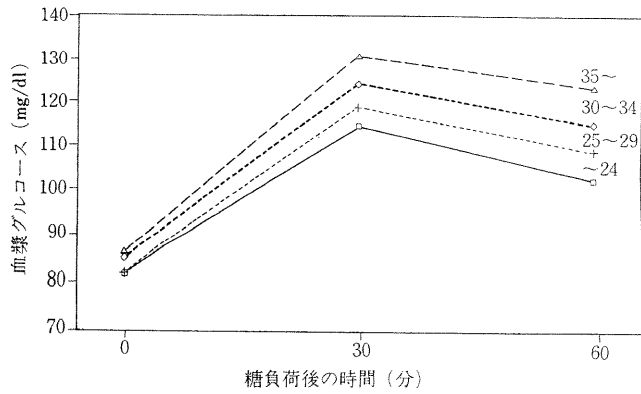


図2 GCT施行時の血漿グルコース値に与える加齢の影響

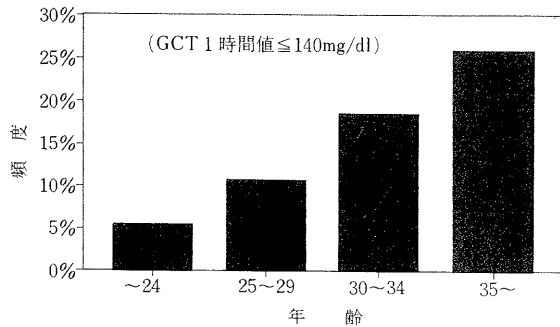


図3 GCT異常者の頻度に与える加齢の影響

表1 妊娠初期・中期妊婦の年齢階層別背景データ

年齢	症例数	身長 (cm)	妊娠前体重 (kg)
~24	168	157.5±5.8	50.7±7.6
25~29	405	157.2±4.5	51.3±7.2
30~34	172	156.4±4.7	51.8±8.8
35~	58	155.8±5.4	51.9±8.3

スクリーニングは妊娠中期に行うように勧められているが、私どもの成績からは、妊娠中期に行うくらいであれば、妊娠初期に行った方がよいと考えられる成績である。

2) 加齢と耐糖能

さて、加齢と妊娠時の耐糖能の関係を考察するために、話を単純化するために、妊娠による耐糖能低下があまり大きく現れていない妊娠初期および中期の803症例について考察する。表1にはその症例の背景データが示してある。年齢により4群に分けたが、その各群で身長や妊娠前体重に有

意差は認められなかった。

図2はGCT施行時の糖負荷前、負荷後30分、60分の血漿グルコース値を各群で比較したものであるが、加齢に伴い負荷後の静脈血漿グルコース値が上昇していることがわかる。GCTの1時間値が140 mg/dl以上のものの頻度を図3に示した。加齢によりその頻度は直線的に増加している。つまり、加齢が耐糖能を低下させる影響は、妊娠可能年齢のような比較的若年の層においても顕著に現れていることがわかる。

3) 加齢とインスリン分泌

ではこのような加齢による耐糖能の低下はインスリン抵抗性の増大に基づくものなのか、あるいはインスリン分泌の低下に基づくものなのだろうか。図4にGCT施行時の血清インスリン濃度を示した。負荷前値と負荷後1時間値については加齢による差が明瞭ではないが、負荷後30分値は加齢により明らかに低下している。負荷後30分のインスリン値をグルコース値で割った値を図

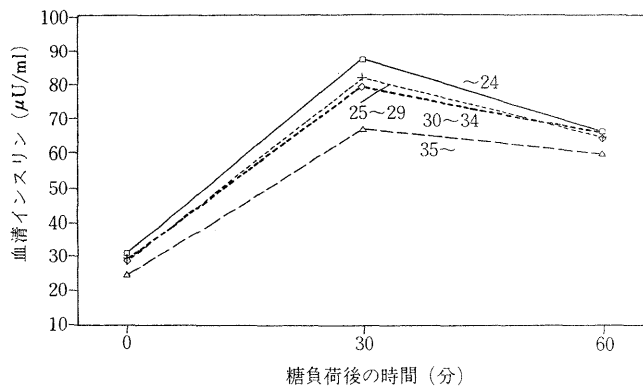


図4 GCT施行時の血清インスリン値に与える加齢の影響

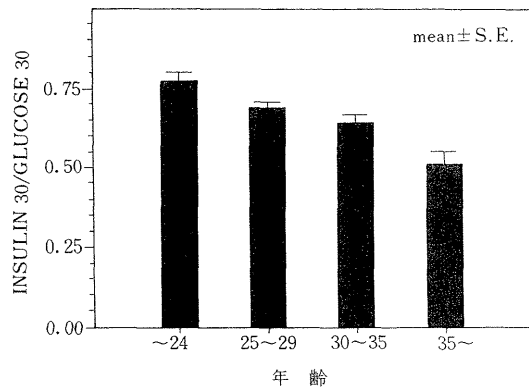


図5 GCT施行時のインスリン/グルコース比(30分値)に与える加齢の影響

5に示したが、加齢による低下がさらに明瞭となっている。

つまり、加齢による耐糖能低下はインスリン抵抗性の増大というよりも、主としてインスリン分泌能の低下に基づくものであると考えられる。この点、妊娠による耐糖能の低下とは対照的である。

4) 加齢と出生体重

さらに、加齢に伴う妊娠時の糖代謝異常が胎児発育にどのように影響するかを知るために、出生体重に大きく影響すると思われるパラメーター(年齢、血糖値、肥満度、妊娠中の体重増加)と出生体重(各妊娠週数における標準児体重との比)の相互関係について検討した。妊娠初期にGCTを施行した195例について、上記各パラメーター間の偏相関係数を求めたのが表2である。

妊娠初期のGCT1時間値、妊娠前の肥満度、妊

娠中の体重増加はいずれも出生体重と相関したが、年齢は出生体重と相関しなかった。したがって、加齢自体は胎児発育にそれほど明らかな影響は示さないことがわかる。

ここで意外なことは、今回の症例数では肥満度とGCT1時間値には有意の相関が認められなかったことである。肥満は耐糖能低下の大きなリスクファクターの1つであるとされているが、今回の検討では明らかにはならなかった。加齢とGCT1時間値とは有意の相関を示すので、少なくとも加齢は肥満よりも妊娠時糖代謝異常の大きなリスクファクターであると考えられる。アメリカ産婦人科学会が30歳以上の妊婦の全例にGCTを行うよう勧めていることもうなづける。

5) 小括

①妊娠可能年齢層においても、加齢による耐糖能低下は顕著に現れる。

表 2 妊娠初期妊婦における GCT グルコース値, 年齢, 妊娠前体重, 妊娠中の体重増加および出生体重の相関関係

	相対児体重	グルコース値	年 齢	妊娠前体重	体重増加
相対児体重	1.000	0.192**	-0.028	0.273***	0.158*
グルコース値		1.000	0.208**	-0.005	-0.140
年 齢			1.000	0.035	-0.068
妊娠前体重				1.000	-0.221**
体重増加					1.000

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 n=195

相対児体重: 児体重/平均児体重

グルコース値: GCT 施行時の負荷後 1 時間の血漿グルコース値

表 3 症例の背景 (mean ± S. D.)

	体癌群 (39 例)	非体癌群 (56 例)
年 齢	53.4 ± 10.2	52.0 ± 11.0
肥満度: BMI	23.4 ± 4.0	23.5 ± 3.4
収縮期血圧	138 ± 19	137 ± 23
拡張期血圧	81 ± 15	82 ± 13
GTT 正常型	14 (36%)	33 (59%)
境界型	23 (59%)	20 (36%)
糖尿病型	2 (5%)	3 (5%)
初経年齢	14.3 ± 1.8	14.3 ± 1.7
初妊年齢	24.8 ± 3.4	23.5 ± 4.6
不 妊	3 (7%)	3 (5%)
月経不順	8 (21%)	7 (13%)
分娩回数	2.2 ± 1.2	2.3 ± 1.4

②加齢による耐糖能低下はインスリン分泌反応の低下による。

③加齢は肥満よりも妊娠時糖代謝異常の大きなリスクファクターであると考えられる。

2. 子宮体癌患者における糖代謝特性

子宮体癌は高年婦人に好発する代表的な悪性腫瘍である。従来より、エストロゲンとの関係が深いことが明らかにされており、また肥満や糖尿病がそのリスクファクターの一つとされているので、糖代謝異常とも関連が深い悪性腫瘍である。子宮体癌のリスクファクターとしては、肥満や糖尿病以外に多嚢胞卵巣や高血圧が挙げられている。

ここで気づかれることは、これらのリスクファクターが高インスリン血症と関連した病態でもあることである。肥満が高インスリン血症を伴うこ

とは以前よりよく知られており、糖尿病はインスリンの相対的あるいは絶対的欠乏によって起こるが、肥満を伴うⅡ型糖尿病ではむしろ高インスリン血症を伴うことも多く、高血圧や多嚢胞卵巣症候群での高インスリン血症も最近注目されているところである。今回、このような観点から子宮体癌患者における糖代謝とインスリン動態を検討し、高インスリン血症が子宮体癌のリスクファクターとなり得るかどうかを検討した。

1) 症例のうちわけ

子宮体癌群とその対照に選んだ非体癌婦人科疾患患者群との間には、表 3 に示すように、年齢、体重、身長、月経歴などに有意差は認められなかった。ただし、体癌群の方が 75 g 糖負荷試験を行った時の境界型の頻度が高い傾向が伺えた。

2) 子宮体癌患者における糖負荷時の血漿グルコース反応

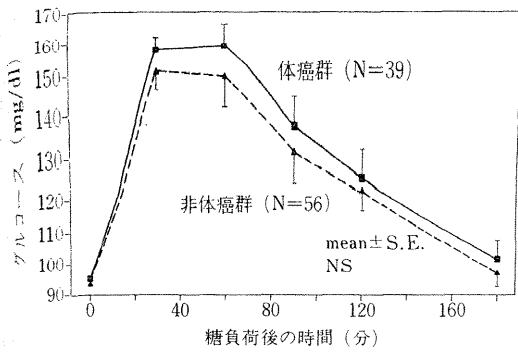


図 6 子宮体癌患者における糖負荷時の血漿グルコース反応

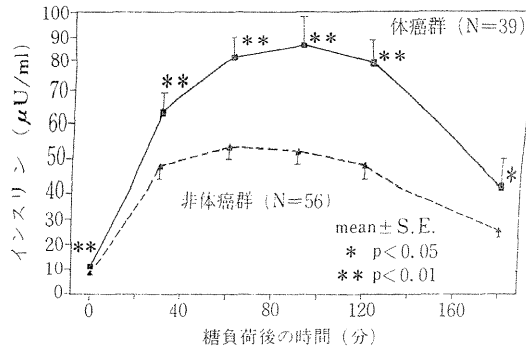


図 7 子宮体癌患者における糖負荷時の血清インスリン反応

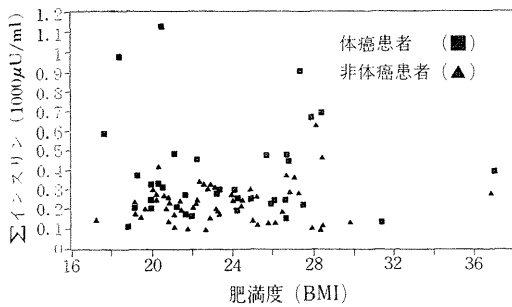


図 8 子宮体癌患者における肥満度とインスリン

図 6 は子宮体癌患者と対照群に 75 g 糖負荷試験を行った時の血漿グルコース反応を示したものである。体癌群は対照群に比し、若干高値をとるものの、今回の症例数では有意差を認めるまでにはいかなかった。

3) 糖負荷時の血清インスリン反応

図 7 に示すように 75 g 糖負荷時の血清インスリン反応は、各点において体癌群の方が有意に高値となった。ただし、負荷前値と負荷後 30 分間のインスリン変化量をグルコース変化量で割った insulinogetic index (I.I.) に関しては、両群間で差は認められなかった。

つまり、体癌群では高インスリン血症が認められるが、それはインスリン分泌反応が亢進したためというよりも、インスリン抵抗性の増大のために高インスリン血症になっていると考えたほうがよいと思われる。

4) 肥満度とインスリン

肥満は高インスリン血症を伴うとされているの

で、子宮体癌患者にみられる高インスリン血症が肥満と関係があるかどうかを検討した。図 8 に肥満度と Σ インスリンの相関を示したが、高インスリン血症は肥満度に関係なく、やせの症例にも認められることがわかる。つまり、高インスリン血症が子宮体癌と関係していることを我々が初めて示したが、それはリスクファクターの 1 つである肥満に伴う現象ではなくて、肥満とは独立したリスクファクターであると考えられる。

5) 加齢とインスリン

年齢と Σ インスリンとの関係を検討したところ(図 9)、子宮体癌群では年齢に関係なく、閉経後の婦人でも高インスリン血症を呈するものがあることがわかる。

6) 小括

①子宮体癌群では高インスリン血症が認められるが、それは肥満、年齢、血圧などとは相関しない。

②したがって、高インスリン血症は子宮体癌の独立したリスクファクターとなり得る可能性がある。

おわりに

高年婦人の糖代謝特性というテーマで、特にインスリン動態の観点から、高年妊婦および子宮体癌患者について考察を加えた。特に加齢による耐糖能の変化は、妊娠可能年齢の比較的若い婦人においても著明に起こり得ること、子宮体癌に伴う高インスリン血症は加齢や肥満その他のリスクファクターとは独立している可能性があることを中心に述べた。

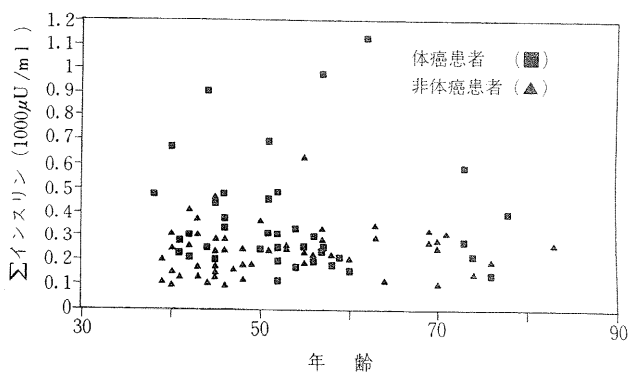


図 9 子宮体癌患者における年齢とインスリン