

## 妊娠初期の Glucose Challenge Test と GDM

豊田 長康\*

### はじめに

妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus, 以下 GDM と略す）と名付けられる糖代謝異常は、その疾患概念の提唱から 40 年が経過しているにも関わらず、各国間あるいは各専門家間で、未だに様々な論争がなされ、なかなか統一的な見解を得ることの困難な疾患である。1990 年にシカゴで開かれた第 3 回 International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus<sup>1)</sup>（以下国際会議と略す）では、一部で変更がなされているものの、1984 年の第 2 回会議とほぼ同様の recommendation が採択されている。しかし、この国際会議の定義ならびに診断基準と、日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会<sup>2,3)</sup>（以下日産婦委員会と略す）の定義ならびに判定基準との間では、かなりの相違がみられ、一般医家にとって GDM は理解しにくく、曖昧な疾患概念と受け取られ、かなりの混乱を生じていることが想像される。

GDM に関する議論としては、定義や診断基準（もしくは判定基準）に関するもの以外に、果たして GDM という疾患が存在するかどうか、スクリーニングや治療を行う必要があるかどうか、などという GDM の疾患概念を、根底から脅かすようなものまである。GDM をスクリーニングすべき妊娠時期に関しても多くの議論があるが、本稿はこの GDM のスクリーニング時期に関する私見を述べたものである。その議論を進めるにあ

たり、従来の GDM の概念や診断基準（もしくは判定基準）に関する問題点を、十分理解しておく必要があると思われるので、まずこの点に関して最低限必要な解説を行い、次いで GDM のスクリーニング時期に関する私見を述べることにする。

### 1. 妊娠糖尿病（GDM）の定義をめぐる問題点

#### 1) GDM を定義するにあたっての基本的な問題点

GDM という言葉を聞いた時に、ほとんどの方が直感的に思い浮かべる概念は、「妊娠によって（つまり、妊娠時にのみ）耐糖能が低下する糖代謝異常」という概念である。もっと明確に表現すると、「妊娠前に耐糖能が正常で、妊娠中に異常となり、分娩後に正常化する糖代謝異常」ということになる。一見この定義で問題はないように思えるが、ことはそれほど簡単ではない。

第 1 の問題点として、妊娠前の耐糖能がほとんどの場合評価できないことが挙げられる。もし GDM を上記のように定義すれば、妊娠前の耐糖能の評価はほとんどの場合不可能であるから、GDM を診断することもほとんどの場合不可能になってしまう。

第 2 の問題点は、妊娠中に分娩後の耐糖能が正常化するかどうかを予見することが困難であることである。したがって、GDM を診断するためには、分娩後の評価を待つ必要があり、すべて retrospective な診断となってしまう。

第 3 の問題点は、このような糖代謝異常を果たして GDM という疾患概念で表現する必要がある

\* 三重大学医学部産婦人科

のかという問題である。GDM という診断をつける意義は何かと問われたならば、第1点は将来の糖尿病発症が高率であること、第2点は周産期合併症の頻度が増加することであろう。しかし「分娩後に正常化する」という条件は、この2点を満足するためには、必ずしも必要なことからではない。

## 2) 日産婦委員会による GDM の定義に関する問題点

日産婦委員会の定義(表1)では、GDM とは「妊娠中に糖耐容力の低下を認めるが、分娩後に正常化するもの」とされている。この定義では、妊娠前の耐糖能は問われていないが、GDM を診断するためには分娩後に耐糖能を評価する必要がある。つまりこの定義では、retrospective にしか GDM が診断できないことになる。

この点を解決するために、日産婦委員会では、妊娠中に GDM の基準を満たした場合には GDM と「判定」し、分娩後に正常化したことを確認して初めて、GDM と「診断」するとしている。ただし、この場合の「判定」と「診断」という言葉の

表1 妊娠糖尿病 (GDM) の定義と 75 g GTT による判定基準  
(日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会報告<sup>2,3)</sup>に基づく)

定義：妊娠中に糖耐容力の低下を認めるが、分娩後に正常化するもの

判定基準：

静脈血漿グルコース濃度	
空腹時値	≥100 mg/dl
負荷後1時間	≥180 mg/dl
2時間	≥150 mg/dl

以上のうち2つ以上を満たすもの

- (1) 妊娠中に初めて上記に掲げる基準を満たしたものを、妊娠糖尿病と判定する。
- (2) このうち、日本糖尿病学会・糖尿病の診断に関する委員会勧告の糖尿病型(表2)を示したものは、糖尿病として取り扱う。
- (3) 産褥1週、あるいは4週で75 g GTT を行い、正常化したものを最終的に GDM と診断する。

使い分けに関しては、その解釈に若干の混乱を生じる恐れがある。GDM と診断された場合は、その患者は GDM であるといえるが、GDM と判定されても、その患者は GDM であるとはいえない。つまり、この際の「判定」とは、「暫定的診断」という意味で使われていると解釈できる。

この点に関して、日本糖尿病学会の「判定」と「診断」の使い分けとは、若干ニュアンスが異なる。この場合には糖尿病型と判定し、糖尿病と診断する。つまり、糖尿病型というのは病名ではないので、「診断」という言葉は使えず、「判定」という言葉が使われていると解釈される。

## 3) 国際会議による GDM の定義に関する問題点

一方国際会議では、妊娠中の GDM の定義として、「妊娠中に発症した、もしくは初めて発見された種々の程度の耐糖能低下」とされている(表2)。この定義では、妊娠前および分娩後の耐糖能が不問にされている。したがって、GDM と診断された患者の中には、分娩後に正常化するいわゆる典型的な GDM 以外に、糖尿病や IGT (impaired glucose tolerance) も含まれることになる。そして、分娩後に再度耐糖能を評価し、耐糖能が正常化したいわゆる典型的な GDM は、「耐糖能異常の既往 (GDM)」と診断される。

つまり日産婦委員会では、GDM という病名に対して妊娠中は「判定」、分娩後は「診断」という2通りの言葉を使い分けているが、国際会議では、妊娠中も分娩後も「診断」という1つの言葉を用いる代わりに、妊娠中と分娩後とで異なる病名を用いている。

この国際会議の定義では、GDM と診断されるものの中に糖尿病や IGT が含まれてしまうので、「GDM とは妊娠によって耐糖能が低下したものである」という概念に慣れている者にとっては、違和感を感じる場合があるかもしれない。しかし、先にも述べたように、GDM を診断することの意義を考えるならば、必ずしも分娩後の耐糖能正常化にこだわる必要はないわけであり、この点では国際会議の GDM の定義の方が、より合理的な面

表2 妊娠糖尿病 (GDM) の分類, スクリーニングおよび診断基準  
(第3回妊娠糖尿病に関する国際ワークショップ会議<sup>1)</sup>)

妊娠中の定義

GDM: 今回の妊娠中に発症した, もしくは初めて指摘された種々の程度の糖耐容力低下

妊娠後の分類

1. 分娩後に 75 g GTT を行う。
2. この時点で耐糖能が正常であれば, 「糖代謝異常の既往 (GDM)」と分類する。
3. この時点で耐糖能が異常であれば, 非妊娠時の診断基準により「IGT」, もしくは「糖尿病」と分類する。

GDM のスクリーニング

1. 血漿中のグルコース測定による。
2. 妊娠第 24 週未満に耐糖能異常が指摘されていないすべての妊娠に対し, 妊娠第 24~28 週に 50 g 糖負荷を, 1 日の時刻や最後に摂取した食事時刻に関係なく行う。
3. 1 時間後の静脈血漿中のグルコース値を測定する。
4. 7.8 mM 以上であれば, 正式の GTT を行う。

GDM の診断基準

1. 少なくとも 3 日間の非制限食 (150 g 以上の炭水化物) 摂取と活動の後に, 8 時間以上 14 時間未満の夜間絶食後の朝に, 100 g GTT を行う。
2. 負荷前, 1 時間, 2 時間, 3 時間の静脈血漿中のグルコースを測定する。検査中は被検者は座位をとり, 喫煙をしない。
3. 以下の値のうち 2 つ以上を満たす場合を陽性とする。
 

前値	5.8 mM
1 時間値	10.6 mM
2 時間値	9.2 mM
3 時間値	8.1 mM

を有しているとも考えられる。

2. 妊娠糖尿病 (GDM) をスクリーニングする妊娠時期に関する問題点

GDM をスクリーニングする時期に関しても, 従来より多くの議論がある。国際会議では, 妊娠第 24 から 28 週の間, つまり満 23 から 27 週に, 食事摂取の有無や時間に関わりなく 50 g 糖負荷を行い, 1 時間後の静脈血漿グルコース値で判定するスクリーニング法を行うよう勧めている。このスクリーニング法は, glucose challenge test (GCT) とも呼ばれており, この 1 時間値が 140 mg/dl (7.8 mM) 以上であれば, 正式の 100 g 糖負荷試験を行うことになっている。

一方, 久留米大学のグループは, ちょうど妊娠 28 週で GCT を行うことを勧めている。この理由は, 予定日に近づくと, たとえ GDM を診断し得ても, 治療を行うには期間が短すぎるものが懸念

されるが, 妊娠により耐糖能が低下するのが妊娠 28 週以降であるので, その境目である 28 週が選ばれていると解釈される。

3. 妊娠時糖代謝異常のスクリーニング時期に関する私どもの成績

1) 研究の発端

私どもが妊娠時の糖代謝異常のスクリーニング時期に関する再検討を行おうと思いついたのは, Harris, M.I. による 1988 年の論文がきっかけである。この著者の主張は, 妊娠可能年齢の婦人に糖負荷試験を行ったところ, 妊娠時と同頻度に, GDM と同程度の糖代謝異常が見つかったので, 「GDM とは妊娠前から存在した糖代謝異常が妊娠時に, たまたま見つかったもの」かもしれないというものである。この論文では, 著者自身のデータとしては, 非妊婦のデータしか取っておらず, 比較している妊婦のデータが他施設のデータであ

ることに難点がある。しかし私どもは、「GDM とは妊娠によって耐糖能が低下したものである」という常識に真っ向から疑問を投げかけているこの論文に大変興味を抱かされたのである。そして、もしこの著者の言うことが正しいとするならば、GDM は妊娠初期にスクリーニングしなければならないことになる。

2) 研究方法と成績

平成元年5月から平成2年2月までの9カ月間に、三重大学および6関連施設で各妊娠週数においてGCTを行った。この検討では、負荷前、30分値、1時間値の3点において静脈血漿グルコース値を検討し、さらに血清インスリンについても測定した(表3)。妊娠末期の血漿グルコース、なら

びに血清インスリンの負荷後1時間値は、妊娠初期ならびに中期に比べて、有意に上昇していた。妊娠初期と中期とでは、統計学的に有意の差は認められなかった。これを、区切りを小さくしてグラフに表示(図1)すると、妊娠28週以降になって血漿グルコース値も、血清インスリン値も上昇していることが分かる。これは、インスリン抵抗性が妊娠28週以降に顕性化してくることを示唆している。

また、このGCTによる糖代謝異常者の検出頻度は図2のようになり、妊娠末期に高く、妊娠初期と中期とでは、ほぼ同程度であった。しかし、妊娠初期でも境界型やIGTなどの軽度糖代謝異常は、高頻度に見つかった。

表3 妊娠各期におけるGCTの成績

	妊娠初期	妊娠中期	妊娠末期
症例数	335	413	205
妊娠週数	13.1±0.1 (8~15)	25.3±0.1 (23~27)	32.2±0.2 (28~40)
年齢	27.2±0.2	27.9±0.2	28.1±0.3
身長 (cm)	157.1±0.3	156.9±0.3	157.2±0.4
妊娠前体重 (kg)	51.1±0.5	51.5±0.4	51.6±0.5
血糖 前値(mg/dl)	83.0±0.7	83.5±0.7	85.0±1.0
30分値(mg/dl)	121.1±1.2	119.0±1.0	125.2±1.5
60分値(mg/dl)	107.8±1.5	111.0±1.2	120.6±1.8*
インスリン 前値(μU/ml)	28.0±1.3	30.5±1.6	32.1±2.8
30分値(μU/ml)	83.1±2.4	82.7±2.5	102.7±5.1*
60分値(μU/ml)	63.3±2.1	67.4±2.4	89.1±4.2*

\*: 妊娠初期より有意 (p<0.01) の上昇 (mean±S.E.)

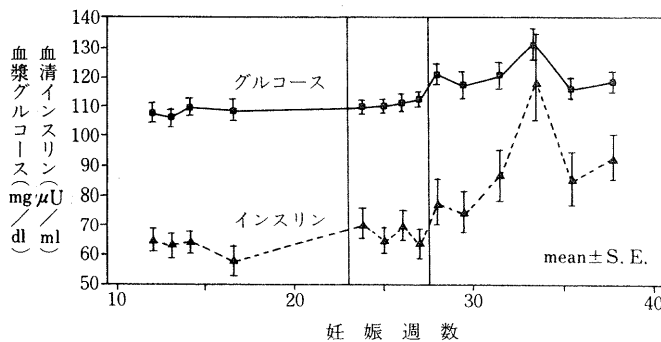


図1 GCT 60分値の妊娠週数による変化

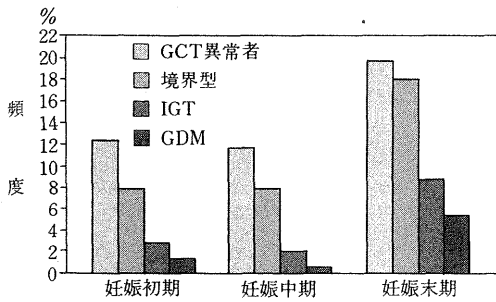


図2 妊娠時期別糖代謝異常者の頻度

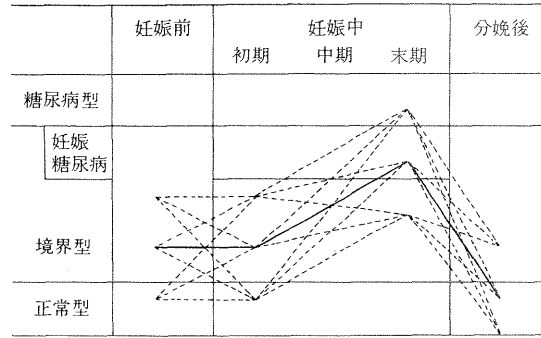


図3 妊娠糖尿病の概念

以上の成績をまとめると以下のようなになる。

- (1) 妊娠末期にインスリン抵抗性が顕性化し、耐糖能が低下する。
- (2) 妊娠末期に各種糖代謝異常の頻度が増加する。
- (3) 妊娠初期にも境界型などの軽度糖代謝異常は、相当数存在する。

3) 妊娠糖尿病 (GDM) の概念に関する私どもの見解

以上の検討により、Harrisの「GDMとは、妊娠前から存在した糖代謝異常が妊娠時にたまたま発見されたものである」とする見解は、そのままでは受け入れ難いが、しかし、妊娠初期にも境界型などの軽度糖代謝異常が相当数発見されたことは、Harrisの主張の一部は正しいことを示唆する。これらのことを踏まえて、従来からGDMとしてとらえられてきた糖代謝異常の概念をもう1

度再考すると、「妊娠前より存在した軽度耐糖能異常が、妊娠末期に至り、インスリン抵抗性に遭遇して、さらに耐糖能が悪化し、妊娠糖尿病の基準を満たすようになったもの」と考えるのが妥当ではないかと思われる。これを図示すると図3のようになる。軽度の耐糖能低下は、耐糖能自体が変動しやすく、かなりの幅をもって考える必要がある。また分娩直後は、耐糖能が妊娠前よりも改善する可能性がある。

4) 妊娠糖尿病 (GDM) のスクリーニング時期に関する私どもの見解

さて、GDMを上記のような概念でとらえた場合、スクリーニングを行うべき妊娠時期は、いずれが好ましいのであろうか。

周産期合併症の増加を防ぐためには、妊娠初期に糖代謝異常を発見することが最善である。なぜ

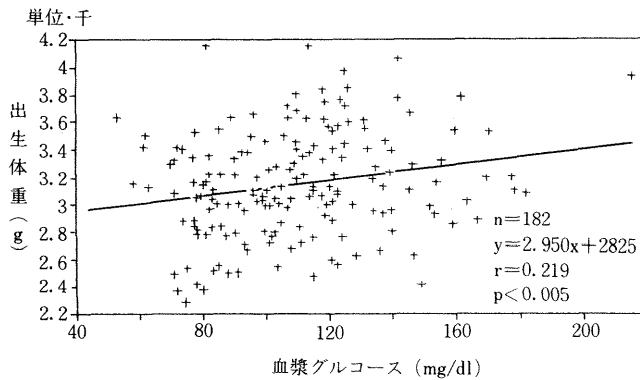


図4 妊娠初期GCT グルコース60分値と出生体重の相関

ならば、一刻でも早く糖代謝異常を発見して早く治療を開始すれば、それだけ周産期合併症も少なくなると考えられるからである。上記のようなGDMの概念が正しいとするならば、妊娠初期にスクリーニングを行って、軽度耐糖能低下者を発見すれば、治療に十分時間的余裕があり、それだけ周産期合併症を未然に防ぐことが容易となるわけである。また、糖尿病が妊娠後半期まで見逃されるような愚も防止できる。

妊娠初期にスクリーニングを行う場合の問題点として、妊娠初期の耐糖能が時間がかかり経過した後の周産期の事象を反映するかどうかという点があるが、私どもの成績では、妊娠初期のGCT血漿グルコース1時間値と出生体重が相関していた(図4)。この成績は、妊娠初期スクリーニングの妥当性を示す1つの根拠である。

他の問題点として、妊娠初期に耐糖能正常で、妊娠末期にのみ異常となる、いわゆる典型的なGDMを見逃す可能性があることが挙げられる。しかし、そのような典型的なGDMが何%存在し、周産期合併症がどれだけ合併し、将来糖尿病がどれだけ発症するのか、ほとんど明らかにされていない。したがって、そのような典型的なGDMをスクリーニングする必要があるのかどうかということも、現時点ではよく分かっていないのである。

#### 5) 妊娠時糖代謝異常スクリーニングのプロトコール

以上のような検討を踏まえ、当科では図5に示すようなプロトコールで、妊娠時の糖代謝異常のスクリーニングを行っている。その骨子は妊娠初期にGCTを施行することであるが、現時点ではいわゆる典型的なGDMを見逃さないために、妊娠末期にも再度GCTを行っている。妊娠初期に耐糖能正常で、妊娠末期にGDMに進展するものは、糖尿病が発症した場合を除いたならば、恐らくは過度の体重増加などにより、妊娠そのもの以外の原因によるインスリン抵抗性が加わった場合が多いと想定される。この点については、今後の検討

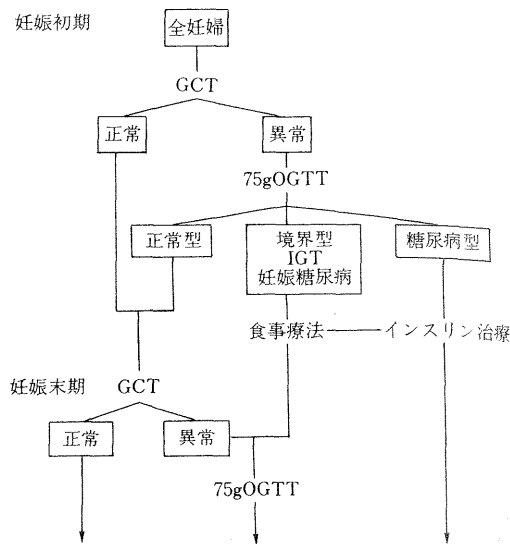


図5 妊娠時糖代謝異常スクリーニングのプロトコール

が必要であるが、妊娠末期のGCT施行は、体重増加の著しい場合など、インスリン抵抗性増大の著しいと想定される場合のみに限定できる可能性があると考えている。

#### おわりに

以上、GDMに関する諸問題点に関して説明を加え、GDMの概念、特にスクリーニング時期に関する私どもの考え方を述べた。この他にも、ここに述べられなかったGDMの問題点は数多くあり、この問題がいかに複雑で困難であるかを実感させられているが、この稿がこの領域において、小さな一石を投じることになることを願ってやまない。

#### 文 献

- 1) Metzger, B. E. & the Organizing Committee: Diabetes, 40 (Suppl. 2): 197, 1991.
- 2) 日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会報告: 日産婦誌, 37: 473, 1985.
- 3) 日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会報告: 日産婦誌, 36: 2055, 1984.