

■ 周 産 期 ■

妊娠時糖代謝異常のスクリーニング

*Screening and criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy*杉山 陽一^{*1}
Yoichi Sugiyama豊田 長康^{*2}
Nagayasu Toyoda村田 和平^{*3}
Kazuhei Murata

はじめに

妊娠時においては、糖尿病の他に妊娠糖尿病 (Gestational Diabetes Mellitus: GDM) や種々の耐糖能異常 (Impaired Glucose Tolerance: IGT) など各種の糖代謝異常の起こりやすい事実が述べられている。

そのような現象の根底には、妊娠時に生ずるインスリン抵抗性の著明な増大があり、われわれはその発現機序には、妊娠時にその分泌が著増する progesterone が関与している事実を確認¹⁾してきた。そしてまたそのような妊娠時におけるインスリン抵抗性の発現は、胎児にとって主要なエネルギー源であるグルコースを母体側では節約し、胎児側への供給を十分とするための甚だ合目的性のある妊娠個体の適応現象であることを報告²⁾してきた。

このようなインスリン抵抗性がたかまる一すなわちインスリンの効き目が悪くなるという一妊娠時における糖代謝過程の特殊性から、妊娠時にはしばしば色々の段階の糖代謝異常が発現しやすい事実がわかっている。そして最も大切なことは、これら各段階の妊娠時糖代謝異常が、その後における母子の健康に大きな影響をあたえうることであり、この事実は現在では臨床上からもよ

く周知徹底されている。

しかしながら日常の妊婦健診時において、これらの糖代謝異常のスクリーニングをどの時期に、どのような方法で行うのかといった点については、たとえば GDM は全妊婦の 3~5% にもみられるという頻度の点からも、そしてその臨床的意義は後述するように、非常に重大であることがわかっているにもかかわらず、スクリーニング方式の実際については必ずしも一定の見解が得られていない。その主な理由は、GDM の定義やその診断基準が国際的に統一されていないこともあずかっているが、それらの基礎的事項として、これら妊娠時糖代謝異常の病態生理がなお十分に解明されていない点にあると考えられる。

そこで本稿においては、妊娠時における糖代謝異常についてわれわれが検討した成績を中心として、そのスクリーニング方式の実際について述べることとする。

I. スクリーニング方式の歴史

1984年に日本産科婦人科学会栄養代謝問題小委員会は、糖代謝異常妊娠とくに GDM の定義と 75g 糖負荷試験による判定基準に関する指針³⁾⁴⁾を提案し (表 1)、そのなかで GDM のスクリーニングの方式についてふれている。その趣旨は表 2 に示すようなリスク・ファクター 10 項目のみられる場合に、75g 糖負荷試験を行なって検討するというものである。しかし当時委員の間でも論議され、かつ他の論者も指摘していたように、この方

^{*1}三重県立総合塩浜病院 院長 ^{*2}三重大学医学部産婦人科学教室 教授 ^{*3}厚生連松阪中央病院 医長

表1 妊娠糖尿病 (GDM) の定義と75g-GTT による判定基準

定義: 妊娠中に糖忍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	≥100mg/dl
負荷後1時間	≥180mg/dl
2時間	≥150mg/dl
以上のうち2つ以上をみたまもの	
(1)	妊娠中に初めて上記に掲げる基準をみ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75g-GTT を行い, 正常化したものを最終的に GDM と診断する。

(日本産科婦人科学会栄養代謝問題小委員会³⁾⁴⁾)

表2 妊娠時の糖代謝異常と関連のあるハイリスク因子

- 1) 糖尿病の家族歴
- 2) 35歳以上の高年齢
- 3) heavy for dates 児(正期産では3,800g 以上) 分娩の既往歴
- 4) 原因不明の習慣性流早産歴
- 5) 原因不明の周産期死亡歴
- 6) 先天奇形児の分娩歴
- 7) 強度の尿糖陽性もしくは2回以上反復する尿糖陽性
- 8) 肥満
- 9) 羊水過多(症)
- 10) 妊娠中毒症

式のみでは約半数あまりの GDM しかスクリーニングされ得えない点が問題であった。

一方, 1984年にシカゴで開催された第2回妊娠糖尿病に関する国際ワークショップ会議は, 100g 糖負荷試験による GDM の診断基準を提案するとともに, GDM のスクリーニング法として, 妊娠第24~28週に食事摂取に関係なく50g 糖負荷を行い, 1時間後の血糖値で判定するという glucose challenge test (GCT) を発表⁵⁾している(表3)。

ここで妊娠第24~28週としているのは, この時期であれば, ①妊娠時の糖忍容力低下が始まる時期であるということ(つまり発見率が高くなる時期であるということ—図1参照)。②この時期に糖代謝異常を診断しておけば, その後における胎児発育を考慮した妊婦の管理・治療上に資し得るということである。

GDM の定義はいかにあるべきかという点を除くと, 妊娠時糖代謝異常のスクリーニングにおいて, これは従来よりも一歩進んだ方式といえる。胎児の子宮内発育の最も盛んとなる時期において, 糖代謝異常の存在が確認されれば, 妊婦管理の目的に沿った指導が行われるからである。

しかし妊娠時に見られる GDM や IGT の概念, 定義について考えると, 日本産科婦人科学会・栄養代謝問題委員会の提案では, 「GDM は妊娠中に糖忍容力の低下を認めるが, 分娩後に正常化するもの」としているのに対して, 国際ワークショップ会議では「GDM は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忍容力低下」となっていて, 両者の見解は一致していない。今後国際的にも十分な検索と討論が行われて, 共通の概念に到達することを願うものである。

II. スクリーニング方式に関する検討

われわれは, 妊娠各期の多数の妊婦において GCT を行い, その成績を検討してきた。その詳細については1990年以降の学会(雑誌)²⁾⁶⁾などにおいて報告しているが, その概要は表4および図1, 2にも示すごとく, 妊娠末期においては糖代謝異常の頻度が増えるものの, 妊娠中期と妊娠初期ではそれらの発現頻度にそれほど大きな差は認められず, また妊娠初期においても境界型がかなり高頻度に見つかることがわかってきた。

表3 妊娠糖尿病 (GDM) の分類, スクリーニングおよび診断基準
(第2回妊娠糖尿病に関する国際ワークショップ会議⁵⁾)

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75g-GTTを行う.	
2. この時点で耐糖能が正常であれば, 「耐糖能異常の既往(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婦に対し, 妊娠第24~28週に50g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. 140mg/dl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(150g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, 100g-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. 検査中は被験者は座位をとり, 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 \geq 105mg/dl	
1時間値 \geq 190mg/dl	
2時間値 \geq 165mg/dl	
3時間値 \geq 145mg/dl	

表4 妊娠各期におけるGCTの成績

*妊娠初期より有意 ($p < 0.01$) の上昇 (Mean \pm S.D.)

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

(三重大学)

これらのわれわれの成績を集積して考えると, 従来GDMとしてとらえられてきた糖代謝異常のうちの相当数は, “妊娠初期(前)からすでに境界型など軽度の糖代謝異常を有する婦人が, 妊娠末期に現れるインスリン抵抗性の増大に直面して,

糖耐容力の低下が顕性化したものである”と推論することも可能である.

そのような観点に立つと, GCTを行う至適の時期としては, 妊娠第24~28週の妊娠中期に行うという従来の方式(1985)よりも, むしろ妊娠初

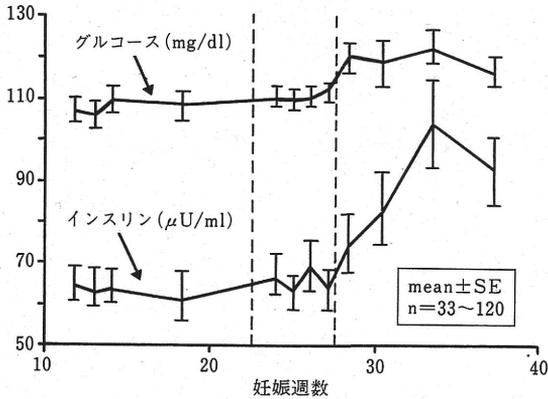


図1 GCT 血糖値とインスリン値の妊娠週数における変化 (三重大学)

期から行うという方式の方が利点が大いのではないかという見解²⁾⁶⁾に到達しつつある。

50g 糖負荷試験による GCT そのものは、検査の前に摂食制限もなく、採血回数も少なく、検査費用も比較的低額であるなど、妊婦にとってそれほど負担になるものではない。したがって GCT は妊娠初期にも行いやすい方法とは考えられるが、その実施にあたっては当然のことながらその理論的妥当性の裏づけが必要である。

一般に GDM など、妊娠時においてみられる糖代謝異常がかかえている臨床の問題点として代表的なものは、ひとつは巨大児 (HFD 児) など、胎児の過剰発育をきたす頻度が比較的高く、今ひとつはその母親が産褥においてたとえ耐糖能が正常に回復したとしても、将来において糖尿病を発症する頻度が高いことなどである。

三重大学医学部付属病院産科および関連病院において、妊娠初期に行なった GCT の際の血糖値と、その母親より生まれた児の出生時体重とを検討したところ、両者の間には図3に示すごとく、高くないが有意の相関がみられ、これは妊娠末期における相関度とほぼ同程度であった。子宮内における胎児の発育を規定する因子としては、母体よりのグルコースや胎児性インスリンの他にも数多くのものが知られており、したがってこの成績についてもさらに症例を重ねて検討を加えねばならないが、この成績は妊娠初期において糖代謝

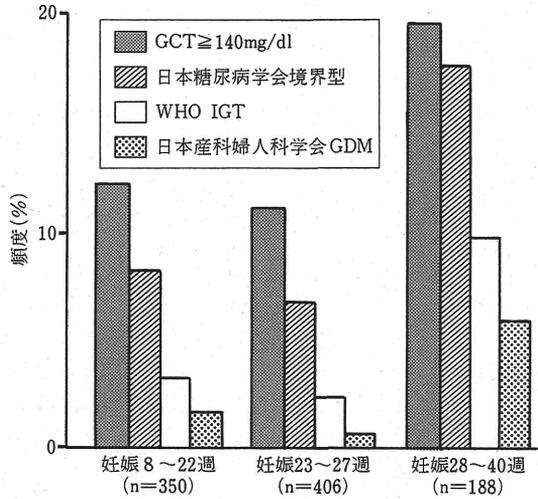


図2 妊娠時期別糖代謝異常妊婦検出頻度 (三重大学)

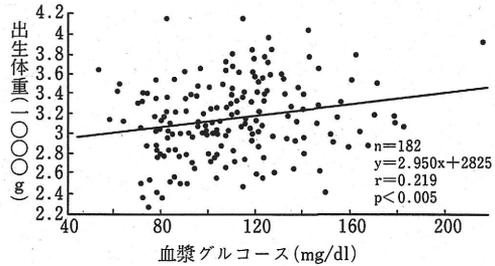


図3 妊娠初期 GCT グルコース60分値と出生体重の相関 (三重大学)

異常のスクリーニングを行うことの妥当性を示すひとつの根拠ともなりうると考えられる。

Ⅲ. われわれの行うスクリーニング方式

妊婦健診時において随時血糖値を測定し、その結果によって (ある一定値よりも高値であれば)、GCT あるいは75g 糖負荷試験を行うという考え方もあるが、われわれの検討成績では、妊娠初期の随時血糖値と GCT 1時間値とで比較したところ、出生児体重は GCT 1時間値と相関するが、出生児体重と随時血糖値との間には相関を認めず、この点から随時血糖値の測定よりも GCT の方が優れていると考えている。

そこで三重大学医学部付属病院産科では、現在図4⁶⁾に示すようなプロトコールを中心として、

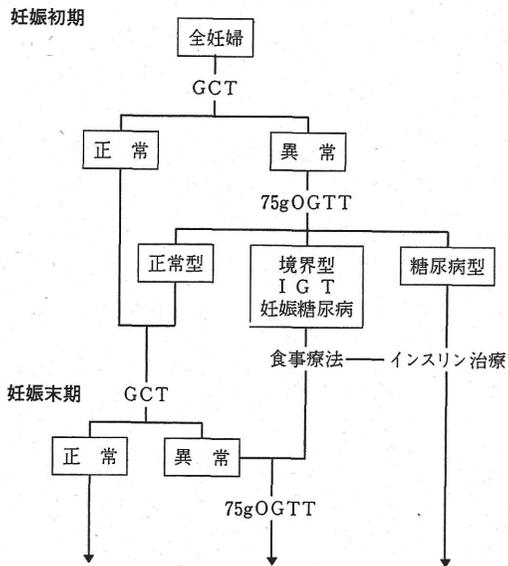


図4 妊娠時糖代謝異常スクリーニングのプロトコール (三重大学)

妊娠時の糖代謝異常のスクリーニングを行なっている。つまり GCT は妊娠初期と妊娠末期の2回にわたって行うこととしているが、これは十分に慎重を期すためと、今後における検索の意味も含まれている。したがって将来において、実施の方式に若干の修正を行うこともありうるものである。

おわりに

近年において、妊娠時に見出される GDM を含

む種々の糖代謝異常の臨床的意義の重要性が認識されてきている。GDM は妊娠中における胎児の過剰発育など胎児発育や、母体合併症、新生児合併症、さらには将来におけるその母体の糖尿病発症などとの関連の深いことが知られている。そこで可能なかぎり妊娠の早期におけるスクリーニングの施行と、糖代謝異常と診断された場合における適切な対策基準を樹立する必要がある。本稿は妊婦健診時における糖代謝異常のスクリーニングの実際について、われわれの検索成績を中心として述べたものである。

文 献

- 1) 李 起東: Estrogen および Progesterone 投与ラットにおける Insulin 抵抗性に関する検討—Euglycemic Glucose Clamp 法を用いて。日内分泌誌, 63: 798—808, 1987.
- 2) 杉山陽一: 生殖内分泌および周産期医学領域におけるインスリンの意義。日産婦誌, 42: 791—799, 1990.
- 3) 日本産科婦人科学会栄養代謝問題小委員会報告: 妊娠糖尿病, 糖尿病合併妊娠の管理指針(案)。日本産科婦人科学会雑誌, 37: 473—477, 1985.
- 4) 栄養代謝問題委員会報告: 糖代謝異常妊娠とくに妊娠糖尿病の診断に関する指針(案)。日本産科婦人科学会雑誌, 36: 2055—2058, 1984.
- 5) Proceedings of the Second International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes, 34 (Suppl. 2): 123—126, 1985.
- 6) 豊田長康, 杉山陽一: 妊娠時の糖代謝異常スクリーニングを行うべき適切な時期はいつか? 産婦の実際, 39: 1763—1769, 1990.