

23. 妊娠糖尿病の診断基準に関する提案

大森 安恵*¹ 浜田 梯二*² 豊田 長康*³
 嶺井 里美*⁴ 佐中真由実*⁴

要約: 妊娠は diabetogenic である。妊娠中に発症または発見された糖代謝異常を妊娠糖尿病 (Gestational Diabetes Mellitus: GDM) と呼んでいる。分娩後、数年を経て母体が顕性糖尿病に進行する率の高いことと、巨大児の多いことが問題である。従来、我が国の糖尿病診断基準の中に妊娠糖尿病はなかった。75g GTT による世界共通のものが出来るまで、日本産科婦人科学会、栄養代謝問題委員会が樹立した診断基準が用いられることを推奨したい。75g GTT にて空腹時血糖 100mg/dl 以上、1時間値 180 以上、2時間値 150 以上のうち2点を満すものである。アメリカは 100g GTT であり、WHO のそれは空腹時血糖値が高く、妊娠時と非妊娠時の区別がなくかつ新生児合併症を考慮に入れた判定でないという欠点をもつからである。

Key words: ① 妊娠糖尿病 ② 75g GTT ③ 新生児合併症 ④ HFD

〔糖尿病 41 (Supplement 2): A 91~A 96, 1998〕

はじめに

妊娠は代謝、内分泌の変化によって diabetogenic であり、妊娠前から存在する糖尿病は悪化し、まだ糖尿病にまで到っていない、素因のある妊婦は糖代謝異常を起こしやすくなる。妊娠中にはじめて発見した、または発症した糖代謝異常を妊娠糖尿病 (Gestational Diabetes Mellitus: 以下 GDM と略す) と呼んでいる。この状態は約 100 年前にはじめて報告され¹⁾、約 50 年前から、いろいろの定義が作られてきた。

1985 年アメリカの糖尿病協会は、GDM とは妊娠中に発見または発症した carbohydrate intolerance を示すすべてのものを含めると定義した²⁾。それによるとこの中に真の糖尿病も含まれること

になるが、妊娠中発症する糖尿病は少ないので、ヨーロッパその他の国の人々と同じように妊娠糖尿病とは、妊娠中の一過性の glucose intolerance であるという立場に立って今回の発表を進めようと思う。アメリカで使用されている有名な診断基準を作った O'Sullivan は「Gestational Diabetes is defined as a transient abnormal glucose tolerance during pregnancy」と定義した³⁾、これが GDM の本質であると考えている。

妊娠糖尿病のさまざまな診断基準とその歴史的な流れ

妊娠糖尿病の診断基準は、実にたくさんあり、したがってその頻度も 0.15% から 12.3% という

A Proposal on Diagnostic Criteria for GDM

Y. Omori, T. Hamada, N. Toyoda, S. Minei and M. Sanaka

*¹ 埼玉経済生会栗橋病院 (〒349-1105 埼玉県北葛飾郡栗橋町大字小右衛門字五反田 714-6)

*² 社会保険久留米第一病院産婦人科 (〒830-0013 久留米市藤原町 21)

*³ 三重大学医学部産婦人科 (〒514-8507 津市江戸橋 2-174)

*⁴ 東京女子医科大学糖尿病センター (〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1)

幅広い範囲に及んでいる。Coustanが代表的なものを選んでいるが⁹⁾、ブドウ糖負荷量は100g, 75g, 50g, 体重kgあたり1gとまちまちで、診断基準値も少しずつ異なっている。ヨーロッパ糖尿病学会のDiabetic Pregnancy Study Groupは、はっきりと糖尿病とImpaired Glucose Toleranceを分けていることが解る (Table 1)。これらのさまざまな診断基準がある中で、アメリカは依然100g GTTによるO'Sullivanの診断基準を用い

ており、オーストラリアは50gから75gに変わつつある。ヨーロッパはWHOのimpaired Glucose Toleranceや、各国の独自のものが用いられているという実情であるが、いま世界統合に向けて75g GTTを用いる努力が払われている。

GDM診断基準の確立にはどの国も努力が払われており、その歴史的流れをTable 2に示した。アメリカでは終始O'Sullivanが1964年に確立した100g GTTが¹⁰⁾現在も用いられている。また、

Table 1 Diagnostic criteria in current use

Source	Country	Dose	Sample	Fasting mg/dl	1h mg/dl	2h mg/dl	3h mg/dl	No. abnormal values
O'Sullivan and Mahan	U.S.	100g	Venous whole blood	90	165	145	125	≥2
NDDG	U.S.	100g	Venous plasma	105	190	165	145	≥2
Langer et al	U.S.	100g	Venous plasma	105	190	165	145	≥1
Carpenter and Coustan	U.S.	100g	Venous plasma	95	180	155	140	≥2
Sacks et al	U.S.	100g	Venous plasma	96	172	152	131	≥2
Oats and Beischer	Australia	50g	Capillary whole blood	—	162	126	—	?
Gilmer et al	England	100g	Venous plasma	—	—	—	—	AUC ≥ 42 mmol·l ⁻¹ ·h ⁻¹
Weiss	Austria	1g/kg	Capillary whole blood	—	100 200	100 200	—	≥1 borderline ≥1 pathological
WHO	Various	75g	Venous plasma	140 <140	—	200 140-200	—	≥1: diabetes Both: IGT
European Study Group	Europe	75g	Venous plasma or Capillary whole blood	140 126	188	200 161	—	≥1: diabetes 2: IGT
Australian Ad Hoc Working Party	Australia	75g	Venous plasma	100	—	144	—	≥1

Coustan DR: Diabetes Reviews 3: 614-630, 1995

Table 2 Historical changes of diagnosis for GDM

100g OGTT		75g OGTT	
		WHO	JAPAN
1964	Venous whole blood Somogyi-N assay		
O'Sullivan and Mahan			
1979	Fasting 90 mg/dl	1980	1982
NDDG	1h 165	WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus	Japan Diabetes Society
First International Workshop-Conference on GDM	2h 145	: Second Report	1984
	3h 125	1985	Japan Society of Obst. and Gynecol.
1984	Two values met or exceeded	Diabetes Mellitus : Report of a WHO Study Group	
1990	↓	1994	
Third ^o	Venous plasma	WHO Technical Report Series	
1997	Glucose Oxidase assay	: Prevention Diabetes Mellitus	1995
Fourth ^x	Fasting 105 mg/dl		Japan Society of Obst. and Gynecol.
1997	1h 190		
ADA Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Clas- sif. of DM	2h 165		
	3h 145		
	Two values met or exceeded		

アメリカは、その後、4回にわたって International Workshop-Conference を開催したが、静脈全血から静脈血漿に変更し、1997年糖尿病の診断基準が大幅に変わった現在でも O'Sullivan の 100g GTT がそのまま使用されることになっている²⁾。これは分娩後、母体が糖尿病になっている、優れた follow-up study があることに基づいてと推定されるが、世界各国が 75g GTT を用いている時、100g GTT を用いることに対して多少奇異な感じがする。75g GTT の基になった WHO の診断基準は、妊娠時も、非妊娠時も診断基準を分けていないので、空腹時血糖が 140mg/dl 以下であるため妊娠の進行につれて空腹時血糖値が低くなっていく妊娠の病態に合わないことと、新生児合併症を考慮して作られていないことが欠点として指摘されて来た。1982年に作られた日本糖尿病学会診断基準委員会報告の中に³⁾妊娠糖尿病の診断基準はなく、妊娠中に起こる耐糖能低下のうち、分娩後正常化するものを GDM とし、妊娠中は糖尿病型のみならず、境界型のものも糖尿病として対処すると述べられている。境界型は、限りなく糖尿病に近いものと、限りなく正常に近いものがある。また妊娠糖尿病の診断基準においては、胎児および新生児への糖代謝異常の影響を無視することは出来ない。日本産科婦人科学会はこの点を考慮して 1984年診断基準を作った。最初は分娩後正常化するものと定義してあった。1995年には、アメリカと同じ定義になっているが、診断基準は変わっていない。

日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会の GDM 診断基準作成過程

対象：日産婦・栄養代謝問題委員会は日本大学、聖マリアンナ医科大学、東京慈恵会医科大学、三重大学、久留米大学の各産婦人科学教室において、1981年10月から1982年7月の間に 75g GTT を施行し得た妊婦 582 例のうち、糖尿病型を示す 18 例は別扱いとし、564 例を対象とした、564 例を

Group A：糖代謝異常の素質（つまり家族歴）、妊娠糖尿、妊娠合併症のない 28 週以降の 342 妊婦、

Group B：家族歴のある 28 週以降の 159 妊婦、

Group C：妊娠 27 週以前の 63 妊婦、

と 3 群に分け、Group A の 342 例を正常妊婦とした。彼女らの平均血糖値±SD は、空腹時 83±8、126±26、110±19 であり、その Mean+2 SD のそれぞれの近似値の空腹時 100、1 時間値 180、2 時間値 150mg/dl を正常妊婦の GTT の cut off 値とした。

Group A, B, C, 3 群における 75g GTT の平均血糖値は、Table 3 に示す通りである。正常妊娠の A 群に比し、B, C 群では幾分高値の傾向はあるが有意差はない。糖尿病型を示したものは、明らかに高血糖である。

母体の糖代謝異常と関係の深い新生児合併症、heavy for dates (各妊娠週で、平均出生時体重の +2 SD を越えるもの)、低血糖、高ビリルビン血症、赤血球増多症、仮死、奇形の発症状況を GTT の時間毎に、母体の cut off 値を越えるものとの関連を、糖代謝正常を示した母体 429 例をコントロールとして検討した。空腹時および負荷後 1, 2 時

Table 3 Mean plasma glucose levels in pregnant women after the 75g glucose loading (n=564)

	No. of cases	Fasting	1/2-h	1-h	1 1/2-h	2-h	3-h
Group A	342	83±4	127±16	126±26	113±19	110±18	98±20
Group B	159	85±18	137±20	142±20	135±20	118±18	109±21
Group C	63	88±18	136±20	135±19	128±20	117±17	98±20
Group A+B+C	564	84±4	131±19	132±20	121±20	113±18	101±20
Diabetes mellitus	18	116±20	202±20	254±20	296±20	274±17	218±20

間のいずれか1点で異常値を示したものの、いずれかの新生児合併症の発生率は、それぞれ47.1%、35.1%、30.8%であり、正常コントロールに対していずれも有意に高率であった。この新生児合併症のうち、正常に比し有意に高率であったのは船川曲線による heavy for dates のみであった。さらに委員会のメンバーは、空腹時、負荷後1時間、2時間値の3点を用いて、任意に6種類の糖耐容力異常のカテゴリーを設定し、新生児合併症の発症と血糖値との相関を観察した。その結果、委員会は、妊娠28週以降の正常妊婦における75g GTTの平均血糖値の2SDとなる前値100、1時間値180、2時間値150mg/dlの2点以上を超えるものを妊娠糖尿病の診断基準としたのである。この検討経緯は糖尿病学会雑誌「糖尿病」¹⁾に詳細が報告されている。

2時間値を140mg/dlに下げた診断基準

私は、診断基準は出来るだけ低い方が異常をすくい上げ得るのではないかと考え、2時間値を140mg/dlに下げる試みを行った。妊娠糖尿病の頻度は明らかに妊娠各期で1%の増加がみられるが、問題は、新生児合併症を見落としていないか否かに主眼がおかれるべきである。そのため、日産婦学会の対象例564例にさらに久留米大学浜田ら一門の自験例を加えて722例とし、新生児合併症を日産婦の診断基準と、2時間値140にした場合を比較したが、異常合併症の頻度は変わらないことを認めた。そこで、日産婦の診断基準をそのまま一般臨床に応用してきた。

妊娠糖尿病の診断基準の応用

Table 4は、大森が昨年まで勤めていた糖尿病センターにおいて、家族歴、尿糖等何らかの理由でGTTを母子センターより依頼された妊婦1,416例に75g GTTを行った結果である。どの症例も来院時の初回検査を採用しており、繰り返し行った検査は入っていない。この結果妊娠糖尿病は妊娠初期13.2%、中期7.7%、後期4.9%という結果であり、合計7.2%の頻度であった。もちろん正常と糖尿病の判定基準は日本糖尿病学会のそれを用いている。日産婦の委員会では3.3%と報告しているが²⁾、この女子医大糖尿病センターにおける高頻度は、家族歴、尿糖陽性等の特殊な条件をもつ症例が対象になっているからだと思われる。本来妊娠糖尿病は胎盤が完成する妊娠中期から増加する性質のものであるが、驚くべきことに、妊娠初期に最も高頻度であった。このような結果はわが国の若者の中にNIDDMあるいはNIDDMにまだ到らない前状態のGlucose intolerance例が妊娠前から潜在していることを示唆するもので、私達は妊娠糖尿病の診断の前に、妊娠初期においてスクリーニングが必要であると考えた。

妊娠糖尿病のスクリーニング

妊娠中の尿糖陽性者、家族歴のあるもの、過去に巨大児を分娩したもの、肥満者は特に糖代謝異常を起こすRiskをもつものとされている。そのため、妊娠糖尿病でも糖尿病でも、妊娠と同時にそれをスクリーニングするには、何が最も簡便で

Table 4 Frequency of GDM by 75g OGTT
Diabetes Center, Tokyo Women's Medical College 1989~1998.3
(n=1416)
(Using diagnostic criteria by Japan Society of Obst. and Gynecol.)

	Normal	GDM	Diabetes mellitus
First trimester	202/250 (80.8%)	35/250 (13.2%)	15/250 (6.0%)
Second trimester	374/417 (89.7%)	32/417 (7.7%)	11/417 (2.6%)
Third trimester	702/749 (93.7%)	37/749 (4.9%)	10/749 (1.3%)
Total	1,278/1,416 (90.3%)	102/1,416 (7.2%)	36/1,416 (2.5%)

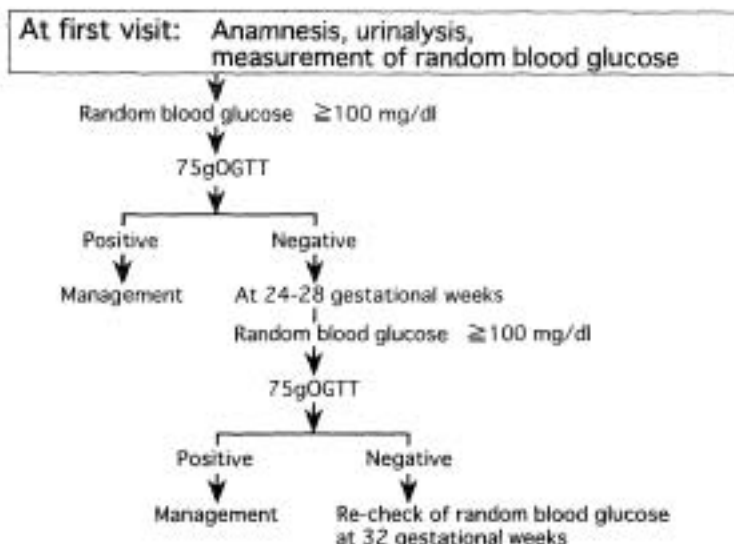


Fig. 1 Screening strategy for detecting GDM.

一般に普及し得るかを考えた。私達は妊娠初期、中期、後期のそれぞれの妊婦 2,761 例から随時血糖を採血し、種々検討した結果、随時血糖 100 mg/dl 以上を示す場合を異常とした。この研究は、小坂樹徳先生を終班長とする厚生省糖尿病調査研究事業の支援を受けて行ったものである⁹⁾。

糖尿病センターで私達が行った随時血糖と、久留米大学産婦人科浜田のグループが行った食後 2 時間血糖値の Sensitivity と Specificity を比較すると、いずれも血糖値 100 mg/dl 以上をスクリーニングの基準にしているが、食後 2 時間値の方が感度は優れている。しかし実用価値から私は随時血糖でも良いと判断している⁹⁾。

内科医は初診者としての妊婦を診る機会は少ないが、妊娠糖尿病の診断へのアプローチとして私は初診時の妊婦すべてに随時血糖 1 本を測定し、それが 100 mg/dl 以上を超えていれば 75g GTT を行い妊娠糖尿病か否かを診断する。この方式を Fig. 1 の順序にしたがって行えば、糖代謝異常または糖尿病昏睡から妊婦および胎児を守ることが出来ると思う¹⁰⁾。

おわりに

糖尿病合併妊婦の特徴は insulin 需要量が増加すること、Ketoacidosis になりやすいこと、コン

トロール不良の場合、母児ともに合併症が多いことである。妊娠糖尿病は、妊娠中の impaired glucose tolerance であって、巨大児分娩が多いこと、母体が後年真の糖尿病に進展する率が高いことを特徴としている。O'Sullivan の診断基準は、糖尿病の発症率が分娩後 24 年で 73% 近くであることが報告されているが¹¹⁾、本診断基準による follow-up study はまだ少規模のものしかない。しかし妊娠中の検討は十分行っている。かつ、ごく最近アメリカから 75g GTT の診断基準が提出された¹²⁾。前値 95, 1 時間 180, 2 時間 155 mg/dl 以上のうち 2 点以上を満たすものである。ここに提案する基準と非常によく似ている。

妊娠時の母体と胎児を糖代謝異常から守り、よって起こる悲劇を予防するため世界共通の診断基準が確立されるまでは、日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会の作成した診断基準を、今回改訂されようとする診断基準の一つとして採用されることを強く希望し提案したい。

謝辞

今回特に新たに新生児合併症の検討を行って下さいました久留米大学産婦人科、吉松喜代隆、久保紀夫氏に深甚の謝意をささげます。

文献

- 1) Hadden DR (1985) Geographic, ethnic and racial variations in the incidence of gestational diabetes. *Diabetes* 34 (Suppl 2): 8-12
- 2) Proceedings of the Second International Workshop conference on Gestational Diabetes Mellitus (1985) *Diabetes* 34 (Suppl 2): 123-128
- 3) O'Sullivan JB (1970) Gestational Diabetes and its Significance. *Early Diabetes* Edited by Camerini D'avalos Rand Cole H.S. Academic Press, p.339
- 4) Coustan DR (1995) Diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Reviews* 3: 614-620
- 5) O'Sullivan JB, Mahan CM (1964) Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13: 278-285
- 6) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997). *Diabetes Care* 20: 1183-1197
- 7) 小坂樹徳, 赤沼安夫, 後藤由夫, 羽倉稜子, 平田幸正, 川手亮三, 葛谷 健, 三村哲郎, 中山秀隆, 坂本信夫, 笠田幸男 (1982) 糖尿病の診断に関する委員会報告. *糖尿病* 25: 859-866
- 8) 浜田隼二, 高木繁夫, 津路健夫, 蜂谷祥一, 沼田 宏, 杉山陽一 (1985) 75g GTT による妊娠糖尿病 (GDM) の判定基準に関する検討. *糖尿病* 28: 663-670
- 9) 大森安恵 (1993) 妊娠糖尿病のスクリーニングおよび妊娠糖尿病における奇形防止対策. *糖尿病調査研究報告書*, 厚生省, 平成5年度, p.285-289
- 10) 大森安恵 (1992) 妊娠糖尿病の定義, 診断基準に関する研究糖尿病調査研究報告書, 厚生省, 平成4年度, p.304-308
- 11) O'Sullivan JB (1995) The Interaction Between Pregnancy, Diabetes, and Long Term Maternal Outcome. *Diabetes Mellitus in Pregnancy* Eds. Reece EA, Coustan DR, Second Edition, Churchill Livingstone, New York p.389-397
- 12) Proceedings of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus (1988) Summary and Recommendation of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care Supplement* 2: B 161-B 167