

## 母体のスクリーニング 妊娠糖尿病

杉山 隆\* 梅川 孝\* 長尾賢治\* 神元有紀\*  
村林奈緒\* 日下秀人\* 佐川典正\* 豊田長康\*\*

### はじめに

スクリーニングとは安価で簡便に、かつ精度が高く、再現性のある検査が理想的である。妊娠糖尿病が臨床的に重要な疾患であることは知られているが、妊娠時のスクリーニングに関する根拠は、我が国では十分になされているとはいえないのが現状である。本稿では妊娠糖尿病のスクリーニングに関する背景や現状について概説したい。

### 妊娠糖尿病のスクリーニングの意義

妊娠糖尿病のスクリーニング (gestational diabetes mellitus : GDM) の意義としては、以下の3点があげられる。

#### 1. 周産期合併症の防止

糖尿病合併妊娠や妊娠糖尿病ではさまざまな周産期合併症がみられるが、厳格な管理による血糖正常化により、その多くの異常を予防することが可能であり、早期発見・早期治療の効果が非常に大きい。

#### 2. 糖尿病および糖尿病予備軍の発見

見逃されていた糖尿病を発見し、治療すること

\* すぎやま たかし, うめかわ たかし, なお けんじ, こうもと ゆうき, むらばやし なお, くさか ひでと, さがわ のりまさ

三重大学医学部産科婦人科学講座

\*\* とよだ ながやす 三重大学

[〒514-8507 津市江戸橋 2-174]

によって、糖尿病合併症を予防することが可能である。また妊娠糖尿病は、産後に耐糖能が正常化するものも将来糖尿病に進展する頻度が高いが、糖尿病のハイリスク群として定期的なフォローアップと適切な指導を行うことによって糖尿病の発症予防が可能である。さらに産後の血糖コントロールの維持を図ることにより、糖尿病の諸合併症発症を予防することが可能である。

#### 3. 医療費節減

我が国の GDM の頻度は全妊婦の 1~3% である。GDM スクリーニングは費用便益分析で、新生児ケアのコスト削減のために有益であることが示されている。将来の糖尿病発症の高リスク群検出の有益性については、明確な根拠が得られていないが、糖尿病の発症予防に役立つ可能性がある。この際、医療費の削減効果は大きいと考えられる。

### GDM に対するスクリーニング法

GDM のスクリーニングは、尿糖陽性、糖尿病家族歴、肥満、過度の体重増加、巨大児出産の既往、加齢などのリスク因子だけでは見逃される症例が多いので、血糖検査によるスクリーニング法を併用することが望ましい<sup>1,2)</sup>。

50g 糖負荷試験 (50g glucose challenge test : GCT) は現在提唱されている妊娠糖尿病のスクリーニング法の中で最も精度の高い方法であることが知られており、米国では広く実施されている。本法は任意の時刻に食事摂取の有無にかかわらず 50g のブドウ糖を経口負荷し、1 時間後の静脈

血漿ブドウ糖値を測定する方法である。140 mg/dl 以上であれば診断試験としての 75 g 経口糖負荷試験を行う。感度、特異度はおおむね 70~80% である。随時血糖による GDM 検出感度は GCT に比較すると劣る<sup>3)</sup>。任意の時刻に食事摂取の有無にかかわらず 50 g のブドウ糖を経口負荷し、1 時間後の静脈血漿ブドウ糖値を測定する方法である。140 mg/dl 以上であれば診断試験としての 75 g 経口糖負荷試験を行う。感度、特異度はおおむね 70~80% である。随時血糖による GDM 検出感度は GCT に比較すると劣る<sup>3)</sup>。また、尿糖による GDM スクリーニングの精度は不良である<sup>4)</sup>。しかし我が国では、GCT の検査法がやや煩雑であることと検査費用の問題から広く普及するに至らなかった。そこで、より簡便な方法として日本糖尿病学会は随時血糖測定法、日本産科婦人科学会は食後血糖測定法を推奨しているが、いずれもその有用性の根拠となる大規模な研究データは示されていない。

また、尿糖による GDM スクリーニングの精度は不良である<sup>4)</sup>。

## スクリーニングの時期

スクリーニングを行う時期は国際的には妊娠 24~28 週<sup>5)</sup>が推奨されている。ただし、我が国では妊娠初期に GDM の過半数が発見されるという報告<sup>6)</sup>があることから、初診時にも行うことが望ましいと考えられる。

## スクリーニングの対象者

すべての妊婦に一律に血糖値によるスクリーニングを行う非選択的スクリーニングと低リスク集団をスクリーニングから除外する選択的スクリーニングがある。米国糖尿病学会<sup>5)</sup>では低リスク群として、GDM の頻度が少ない人種（白人）、1 親等の家族に糖尿病がないこと、年齢 25 歳未満、妊娠前体重が正常、糖代謝異常の既往がないこと、不良な産科歴がないことをあげ、このような妊婦には必ずしもスクリーニングをする必要がないとしている。我が国では低リスク集団に関するデー

タが十分に得られていないこと、また、都会的生活を行うアジア人は高リスク群とされていることから、現時点では全妊婦にスクリーニングを行うことが望ましいと考えられる。

また、我が国で妊娠初期に GDM の約 6 割が検出されるという報告<sup>6)</sup>がある。これらのほとんどは妊娠前から存在したが、見逃されていた耐糖能低下（糖尿病を含む）であると考えられる。したがって全妊婦に対して妊娠初期に耐糖能低下女性を発見すべくスクリーニングを行うことは重要であると考えられる。

## 全国共同研究による GDM のスクリーニング法の検討

以上述べたような背景のなか、全国規模で統計学的に十分な症例数を集積して全妊婦に対して行う前提のもと、各スクリーニング法の感度・特異度を算出し、この研究の結果に基づいて、今後我が国で実施すべき妊娠糖尿病のスクリーニング法を決定するために今回の研究を立案した。本研究は以下に示す 24 施設の協力の下行われた。

総合母子保健センター愛育病院産婦人科、岡山大学医学部産科婦人科、宮崎大学医学部産婦人科、札幌医科大学産婦人科、山梨大学医学部産婦人科、滋賀医科大学産婦人科、長崎大学医学部産科婦人科、徳島大学医学部産科婦人科、奈良県立医科大学産婦人科、日本大学医学部産婦人科、久留米大学病院総合周産期母子医療センター産科、獨協医科大学産科婦人科、りんくう総合医療センター市立泉佐野病院産婦人科、大阪府立母子保健総合医療センター母性内科・産科、東京医科大学八王子医療センター産婦人科、日本大学医学部附属板橋病院産婦人科、国立成育医療センター産婦人科、関東中央病院産婦人科、大阪厚生年金病院産婦人科、国立長崎医療センター、広島市立安佐市民病院産婦人科、斜里町国保病院産婦人科、五島中央病院産婦人科、三重大学医学部産科婦人科。

### 1. 研究方法

感度・特異度を算出するにはスクリーニング検査で陰性であった者にも診断試験を行わなければ

ならないが、我が国では、全例に診断試験としての75g経口糖負荷試験(75g oral glucose tolerance test: 75gOGTT)を施行するという厳密な臨床研究がなされてこなかった。そこで、今回は、スクリーニング検査で陰性であった妊婦にも全例に75gOGTTを施行し、各スクリーニング法の感度・特異度を統計学的に十分な症例数に基づいて算出することとした。

また、我が国では欧米に比べて1型糖尿病の有病率が低く、若年者においても糖尿病患者に占める2型糖尿病の比率が高いため、妊娠初期にすでに糖代謝異常を有する妊婦が少なくないとされ、妊娠初期にもスクリーニング検査を実施するよう推奨されているが、その根拠となる報告は示されていない。そこで、妊娠初期に発見される妊娠糖尿病患者の割合や特徴、妊娠初期スクリーニングの必要性についても検討する。

平成13年に上記全国24施設が参加するGDMスクリーニング共同研究会(Japan Assessment of GDM Screening: JAGS)を結成した。参加施設は随時増加し、最終的に28施設で研究を実施した。研究に必要な症例数については、GDMの頻度を2%とし、GCTのほうが食後血糖値によるスクリーニング法よりも感度がよいという仮説のもとにサンプルサイズの計算の概算を行い、目標症例数を2,000例とした。

### 1) スクリーニング法

すでに糖尿病と診断された者を除く妊婦を対象に、インフォームドコンセントを得たうえで、妊娠初期および妊娠24~28週に下記のいずれかのスクリーニング検査を行った。

(1) GCT: 食事時間にかかわらず、随時にトレランG50を経口負荷し、1時間後の静脈血漿グルコース値を測定した。

(2) 随時血糖測定: 食事時間にかかわらず、随時に静脈血漿グルコース値を測定する。

(3) 食後血糖測定: 食後約2時間の時点で、静脈血漿グルコース値を測定した。検査当日の食事内容によって、血糖値の変化が大きいと考えられるため、スクリーニング当日の献立例を対象者に配布するなどし、500~600kcalの朝食を摂取して来院させた。

(4) 空腹時血糖測定: 計画当初は夜間の絶食後の血糖測定を考えていたが、症例数が集まらなかったため、診断試験である75gOGTTの負荷前の血糖値を採用した。

### 2) 診断試験

スクリーニング検査の2~4週間後に診断試験としての75gOGTTを施行する。妊娠初期には、つわりのために十分な経口摂取ができていない場合には、つわりが軽快した後に検査を行った。

妊娠糖尿病の診断は、日本産科婦人科学会および日本糖尿病学会の判定基準(75gOGTTの空腹時 $\geq 100$ mg/dl, 1時間値 $\geq 180$ mg/dl, 2時間値 $\geq 150$ mg/dlのいずれか2点以上をみたすもの)に基づいて行った。

また、スクリーニングを行う際には、医療経済の観点から費用の問題も重要であると考え、コストパフォーマンスの検討を行った。随時血糖値測定・食後血糖値測定・空腹時血糖値測定の場合、スクリーニング費用は1回160円とした。GCTの場合、経口糖負荷試験として算定すると1回2,000円となるが、スクリーニングとして広く実施することが重要であるので、血糖値測定1回分とトレランG501本の価格で、1回310円とした。以上の検査費用でスクリーニング検査を実施した場合に、GDM1例を発見するために要する費用を算出した。

## 2. 研究結果

表1に示すように、のべスクリーニング数は4,070件、対象妊婦は2,839例であった。GDMと診断された患者は2,839例中83例であり、GDMの発症頻度は2.92%であった。

妊娠初期にスクリーニングを行った妊婦は1,751例であり、このうちGDMと診断された妊婦は44例(2.51%)であった(表1)。

カットオフ値についてはreceiver operating curveの検討より、初期は随時血糖95mg/dl, 食後血糖100mg/dl, 空腹時血糖85mg/dl, GCT140mg/dlであった。一方、中期では随時血糖100mg/dl, 食後血糖95mg/dl, 空腹時血糖85mg/dl, GCT140mg/dlであった。

妊娠初期・中期における上記カットオフ値にお

表 1 集計結果

のべスクリーニング数	4,070 件
患者数	2,839 例
GDM 数	83 例
GDM 頻度	2.92%
妊娠初期スクリーニング数	1,751 例
GDM 数	44 例
GDM 頻度	2.51%
妊娠中期スクリーニング数 (初期スクリーニングを受けた群)	1,231 例
GDM 数	12 例
GDM 頻度	0.97%
妊娠中期スクリーニング数 (初期スクリーニングを受けていない群)	1,088 例
GDM 数	27 例
GDM 頻度	2.48%

表 3 妊娠中期における各スクリーニング法の陽性率・感度・特異度・陽性的中率

随時血糖測定：症例数 416 例				
カットオフ値	100	GDM あり	GDM なし	陽性率 16.8%
				感度 44.4%
				特異度 83.8%
スクリーニング陽性	4	66		陽性的中率 5.7%
スクリーニング陰性	5	341		
食後血糖測定：症例数 775 例				
カットオフ値	95	GDM あり	GDM なし	陽性率 17.7%
				感度 50.0%
				特異度 75.8%
スクリーニング陽性	7	130		陽性的中率 2.2%
スクリーニング陰性	6	632		
空腹時血糖測定：症例数 2,338 例				
カットオフ値	85	GDM あり	GDM なし	陽性率 11.8%
				感度 46.8%
				特異度 89.0%
スクリーニング陽性	22	253		陽性的中率 8.0%
スクリーニング陰性	25	2,038		
50 g GCT：症例数 902 例				
カットオフ値	140	GDM あり	GDM なし	陽性率 15.4%
				感度 87.0%
				特異度 86.5%
スクリーニング陽性	20	119		陽性的中率 14.4%
スクリーニング陰性	3	760		

ける各スクリーニング検査群の感度・特異度・陽性的中率は表 2、表 3 に示すとおりである。すなわち初期においては、随時血糖の感度・特異度が高く、GCT の特異度が高いことがわかる。中期においては、GCT が断然感度、特異度が高いことが

表 2 妊娠初期における各スクリーニング法の陽性率・感度・特異度・陽性的中率

随時血糖測定：症例数 450 例				
カットオフ値	95	GDM あり	GDM なし	陽性率 16.2%
				感度 61.5%
				特異度 85.1%
スクリーニング陽性	8	65		陽性的中率 11.0%
スクリーニング陰性	5	372		
食後血糖測定：症例数 662 例				
カットオフ値	100	GDM あり	GDM なし	陽性率 12.4%
				感度 39.5%
				特異度 90.4%
スクリーニング陽性	8	74		陽性的中率 10.6%
スクリーニング陰性	6	574		
空腹時血糖測定：症例数 1,763 例				
カットオフ値	85	GDM あり	GDM なし	陽性率 25.0%
				感度 25.0%
				特異度 75.7%
スクリーニング陽性	23	418		陽性的中率 5.2%
スクリーニング陰性	21	1,301		
50 g GCT：症例数 442 例				
カットオフ値	140	GDM あり	GDM なし	陽性率 11.3%
				感度 66.7%
				特異度 90.2%
スクリーニング陽性	8	42		陽性的中率 16.0%
スクリーニング陰性	4	388		

示された。

また妊娠初期に GDM と診断されず、妊娠中期にもスクリーニングを受けた群は 1,231 例、このうち、妊娠中期に新たに GDM と診断された妊婦は 12 例 (0.97%) であった。妊娠初期・中期を通じて検査を行った群では、GDM 56 例中 44 例 (78.6%) が妊娠初期に発見された。

妊娠初期スクリーニングを受けず、妊娠中期に初めて GDM スクリーニングを受けた群は 1,088 例、このうち GDM と診断された妊婦は 27 例 (2.48%) であった。

コストパフォーマンスの検討 (GDM を 1 例発見するために必要な費用) については以下のとおりであった。

- 妊娠初期：随時血糖 95 mg/dl 以上 (27,250 円)
- 食後血糖 100 mg/dl 以上 (33,200 円)
- 空腹時血糖 85 mg/dl 以上 (50,612 円)
- GCT140 mg/dl 以上 (29,628 円)

妊娠中期：随時血糖 100 mg/dl 以上 (67,240 円)  
食後血糖 95 mg/dl 以上 (56,857 円)  
空腹時血糖 85 mg/dl 以上 (57,945 円)  
GCT140 mg/dl 以上 (27,881 円)

本結果より、妊娠初期は随時血糖が、中期は GCT が一番安価であることが判明した。

## 考 察

GDM 国際会議<sup>2)</sup>では GDM のスクリーニングとして妊娠 24~28 週に GCT を実施することを勧めているが、我が国では検査がやや煩雑であることと費用の問題により、広く普及しなかった。そのため日本産科婦人科学会<sup>7)</sup>では、簡便性を考慮してスクリーニング法として食後血糖を測定することを提唱している。食後 2~4 時間の血糖値を測定し、100 mg/dl 以上の場合をスクリーニング陽性として診断試験としての 75gOGTT を施行するというものである。日本糖尿病学会<sup>8)</sup>は、より簡便な随時血糖測定を推奨している。しかし、食後血糖測定や随時血糖測定が感度・特異度の点から真に有用であることを示す我が国での大規模な研究報告はなされていない。栗下らは、妊娠中期における GCT 陽性例の 87.0% は妊娠初期の随時血糖値 100 mg/dl 未満であったと報告し、随時血糖値のカットオフ値を 100 mg/dl とするスクリーニングでは見逃される症例が多いとしている。Nasrat ら<sup>9)</sup>は、食後血糖測定において食後 2 時間以降の場合には 104 mg/dl、食後 2 時間以内の場合には 124 mg/dl をカットオフ値とすると感度 29%、特異度 89% であったと報告している。今回の研究結果では、随時血糖測定ではカットオフ値を 100 mg/dl とすると、感度は妊娠初期で 38.5%、妊娠中期には 44.4% であった。カットオフ値を 95 mg/dl とすると、感度は妊娠初期で 61.5%、妊娠中期には 50.0% であった。

妊娠中は空腹時血糖値が低下し、食後血糖値が上昇する傾向にあるため血糖値の日内変動が大きくなる。そのため、随時血糖測定よりも食後血糖測定が望ましいとの意見があるが、今回の結果では随時血糖測定と食後血糖測定との間に精度の有

意差はみられなかった。

空腹時血糖測定については、近年、GDM スクリーニングの有用性を示唆するいくつかの報告がなされている。Reichelt ら<sup>10)</sup>は、空腹時血糖測定で 4.7 mmol/l (84.6 mg/dl) をカットオフ値とすると感度は 94% であったと報告している。Peruchini ら<sup>11)</sup>は、4.8 mmol/l (86.4 mg/dl) をカットオフ値とすると感度は 81%、特異度は 76% であったと報告している。Tam ら<sup>12)</sup>は GCT に変えて GDM のスクリーニングとして空腹時血糖測定を行うよう推奨している。今回の研究結果では、随時血糖測定・食後血糖値測定と同程度の精度であった。糖負荷の必要がなく、1 回の採血で済むという利点はあるが、朝食を取らずに絶食で受診しなければならず、受診時刻も限定されるという欠点があり、簡便性の面で劣ると考えられる。

GCT については、特に妊娠中期に実施した場合、他の検査法と比較して精度が高く、またコストパフォーマンスの点からも優れていることが明らかとなった。糖負荷が必要であり、検査に 1 時間を要するため簡便性の面で劣ることが欠点である。しかし、受け付け直後に糖負荷を行い、採血の待ち時間に診察を行うよう配慮すれば、十分実施可能であると考えられる。

以上より、妊娠初期においては、随時血糖測定でカットオフ値を 95 mg/dl とすると、GCT と同等の精度であり、費用の点でも差はないこと、さらに簡便性の点を考慮すると初期のスクリーニング法として随時血糖測定が適していると考えられる。妊娠中期には、精度でもコストパフォーマンスの点でも GCT が最も優れており、他の検査法の有用性が低いと考えられることから、中期のスクリーニング法として GCT が適していると考えられる。

我が国では、欧米に比して糖尿病患者に占める 2 型糖尿病の割合が高く、妊娠を契機に糖代謝異常を指摘される患者が多いとされている。今回の研究結果では、妊娠初期・中期を通じて検査を行った群では、78% の GDM が初期に発見された。欧米では妊娠初期に発見される GDM は 25% 程度であるとの報告が散見されるが、我が国では、妊娠初期に発見される耐糖能異常が多く存在する

ことが示唆された。改めて、妊娠初期の GDM スクリーニングの重要性が明らかとなった。

## おわりに

我が国では、見逃されていた耐糖能異常が妊娠を機会に発見される場合が多く、妊娠初期に妊娠糖尿病のスクリーニングを実施することが極めて重要であると思われる。また、検査の精度およびコストパフォーマンスの点より、GDM のスクリーニング法として、妊娠初期は随時血糖測定、妊娠中期は GCT が適しているものと考えられる。カットオフ値はそれぞれ 95 mg/dl, 140 mg/dl である。今後本結果に臨床データの検討も合わせて行い、我が国の GDM のスクリーニング法として提唱したいと考えている。

## 文 献

- 1) Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al : Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus : detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med* 17 : 26-32, 2000
- 2) Naylor CD, Sermer M, Chen E, et al : Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 337 : 1591-1596, 1997
- 3) McElduff A, Goldring J, Gordon P, et al : A direct comparison of the measurement of a random plasma glucose and a post-50 g glucose load glucose, in the detection of gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 34 : 28-30, 1994
- 4) Watson WJ : Screening for glycosuria during pregnancy. *South Med J* 83 : 156-158, 1990
- 5) Metzger BE, Coustan DR, The Organizing Committee : Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 (Supl 2) : B161-167, 1998
- 6) Maegawa Y, Sugiyama T, Kusaka H, et al : Screening tests for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. *Diabetes Res Clin Prac* 62(1) : 47-53, 2003
- 7) 妊婦耐糖能異常の診断と管理に関する検討小委員会 : 産婦科委員会報告 (妊娠糖尿病について). *日産婦誌* 47 : 609-610, 1995
- 8) 糖尿病診断基準検討委員会 : 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 42 : 375-401, 1999
- 9) Nasrat AA, Johnstone FD, Hasan SAM : Is random plasma glucose an efficient screening test for abnormal glucose tolerance in pregnancy? *Br J Obstet Gynaecol* 95 : 855-860, 1988
- 10) Reichelt AJ, Franco LJ, Spichler ER, et al : Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. *Diabetes Care* 21 : 1246-1249, 1998
- 11) Perucchini D, Fisher U, Spinaz GA, et al : Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus : prospective population based study. *BMJ* 319 : 812-815, 1999
- 12) Tam WH, Rogers MS, Yap SK, et al : Which screening test is the best for gestational impaired glucose tolerance and gestational diabetes mellitus ? *Diabetes Care* 23 : 1432-, 2000

\* \* \*