

## 妊娠中期(妊娠15~20週)に行う Glucose Challenge Test の有用性

滋賀医科大学産科学婦人科学教室

廣瀬 雅哉 高倉 賢二 藤本 喜展  
山出 一郎 和久田晃司 野田 洋一

## The Usefulness of Glucose Challenge Test in the Second Trimester of Pregnancy

Masaya HIROSE, Kenji TAKAKURA, Yoshinobu FUJIMOTO, Ichiro YAMADE,  
Koji WAKUDA and Yoichi NODA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Shiga University of Medical Science, Shiga*

**概要** 目的：妊娠糖尿病 (Gestational Diabetes Mellitus, GDM) のスクリーニングとして glucose challenge test (GCT) を妊娠15~20週に行い、その有用性を検討した。

方法と結果：耐糖能異常の既往がなく当科で妊娠中期から分娩まで妊娠管理した343例を解析対象とした。問診、臨床徴候により75g 経口糖負荷試験 (75gOGTT) を行ったものでは4.5% (1/22) が GDM pattern を示した。そのほかの321例に GCT を施し、負荷後血糖値が140mg/dl 以上を示した28例 (8.7%) に75gOGTT を施行し、10.7% (3/28) が GDM, 28.6% (8/28) が軽度耐糖能異常 (abnormal glucose tolerance, AGT) で、両者で39.3% (11/28) であった。GCT が120mg/dl 未満 (A 群, n=250), 120以上140mg/dl 未満 (B 群, n=43), 140mg/dl 以上 (C 群, n=28) の3群に分けて比較すると、母体年齢はC群がA, B群に比し有意に高値で、body mass index (BMI) はA群に比しB, C群が有意に高値であった。90パーセントイル以上を示す症例 (large for date) の頻度はA群に比しC群は有意に高く、4,000g 以上の児の頻度はC群がA, B群に比し有意に高値を示した。C群における large for date, もしくは4,000g 以上の児は全例が AGT 又は GDM であった。また、GDM 症例の占める割合は GCT 導入以前の単胎分娩症例では0.97% (14/1,446) であったものが GCT 導入により1.17% (4/343) と不変であったが、AGT 例も GDM と同様の危険因子と考えられ、これも加えると3.5% (12/343) が検出された。

結論：妊娠中期に行う GCT は GDM のスクリーニングとしての感度は低いが AGT は高率に検出され、また AGT を含む GCT 陽性例では large for date, 4,000g 以上の児の頻度が高かった。このことから妊娠中期に GCT を行い、これら軽度耐糖能異常症例を発見することにより妊娠が進行するに伴い GDM を来す症例を発見し GDM と同様の管理を行うことにより周産期合併症を回避できる可能性が示唆された。

**Synopsis** To detect gestational diabetes mellitus (GDM), we performed the first screening by histories and clinical signs and the second screening by glucose challenge test (GCT) during the second trimester in 343 patients, and the usefulness of this screening system was analyzed. The first screening detected 22 patients with positive findings, who subsequently took a 75g oral glucose tolerance test (OGTT). With OGTT, 21 patients showed a normal pattern, and 1 patient was diagnosed as GDM.

GCT was performed in 321 patients without positive findings in the first screening. The plasma glucose levels were evaluated 1 hour after the oral administration of 50g glucose. Twenty-eight patients had a glucose level higher than 140mg/dl, and subsequently took 75gOGTT. OGTT revealed 3 patients with GDM, 8 patients with abnormal glucose tolerance (AGT), and 17 patients with a normal pattern. The patients were subdivided according to the glucose level after GCT; group A with less than 120mg/dl, group B with 120 to 139mg/dl, and group C with 140mg/dl or higher. Maternal age and the incidence of large-for-date or giant babies were significantly higher in

group C than in the other two groups. Body mass index was lower in group A than in other groups. All of the large-for-date or giant babies in group C were with AGT or GDM mothers.

The efficacy of the present screening system was compared to our previous screening system only as to histories and clinical findings. Although the incidence of GDM detected was similar, the present system detected AGT patients, who showed signs of similar obstetrical risks to GDM and should be treated as high risk patients.

We concluded that the screening system based on GCT in the second trimester is useful for early detection of GDM and high risk patients.

**Key words:** Gestational diabetes mellitus • Glucose challenge test • Pregnancy

## 緒 言

妊娠糖尿病(Gestational Diabetes Mellitus, GDM)は妊娠中に発見あるいは発症する糖代謝異常で、全妊娠のおよそ2~3%に発生し<sup>1)</sup>、巨大児分娩、新生児低血糖など、周産期における合併症の原因となる疾患である<sup>2)3)</sup>。これらの合併症を防ぐためには、GDMを発見し十分な管理下におく必要があるが、自覚症状を欠くため何らかのスクリーニングを行うことが本疾患を発見する唯一の方法と考えられている。本邦においてはこれまで1984年に日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会が提案した問診、臨床徴候によるスクリーニング<sup>4)</sup>が広く行われてきたが、この方法では高頻度に偽陰性が生じると報告されており<sup>5)</sup>、欧米ではすでに血糖値測定によるスクリーニングが盛んに行われている。本邦においても、最近日本産科婦人科学会周産期委員会から食後血糖値を用いたGDMのスクリーニング法<sup>6)</sup>が提案され、今後はこの方法が広く普及していくものと思われる。われわれは、食後血糖値測定よりも精度が優れているとされる glucose challenge test(GCT)によるGDMのスクリーニングを従来考えられてきた時期よりも早い妊娠中期(妊娠15~20週)に行い、今回、その有用性を検討したのでここに報告する。

## 研究方法

1992年12月より、妊娠中期までに当科を初診し、今回の妊娠以前に糖尿病、あるいは耐糖能異常を指摘されていない妊婦343例を検討対象とした。まず、日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会<sup>4)</sup>が提案した問診、臨床経過によるサブスクリーニングを行い、陽性の症例に対してはトレランGを用いた通常の75g経口糖負荷試験(75gOGTT)を

行った。陰性の症例に対しては妊娠15~20週にトレランG 50gを用いたGCTを行った。GCTは午前9時頃にトレランG 50gを経口投与し、その1時間後に静脈より採血し血漿中の血糖値を glucose oxydase 法にて測定した。検査当日の摂食の有無はいずれでもよいとし検査中は絶食とした。GCTが140mg/dl以上の症例については75gOGTTを行った。140mg/dl未満の症例については尿糖陽性など臨床経過で必要と判断した時点で75gOGTTを行った。GDMの診断には日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会<sup>4)</sup>が提案した診断基準に則って診断した。すなわち、負荷前値100mg/dl以上、負荷後1時間値180mg/dl以上、2時間値150mg/dl以上、のうち2項目以上を満すものをGDMとした。

GDMの診断基準は満さず日本糖尿病学会<sup>7)</sup>の示す正常型と判定する負荷前値(100mg/dl未満)、1時間値(160mg/dl未満)、2時間値(120mg/dl未満)のうち2項目以上で逸脱した値を示す症例を軽度耐糖能異常(abnormal glucose tolerance, AGT)とした。body mass index(BMI)は妊娠初期の体重をもとに算出し、児の出生時体重については出生時身体発育スタンダードカーブ<sup>8)</sup>で90パーセントイル以上を示す症例(large for date)および4,000g以上の症例の頻度を求めた。GDMと判定された症例に対しては食餌療法を行い、必要に応じ insulin 療法を追加した。

GCT導入後、妊娠中期までに75gOGTT又はGCTでスクリーニングを行い当科で分娩した343症例とGCT導入以前のもっぱら問診、臨床徴候によってスクリーニングを行った1987年4月~1993年3月までの6年間の当科の全単胎分娩

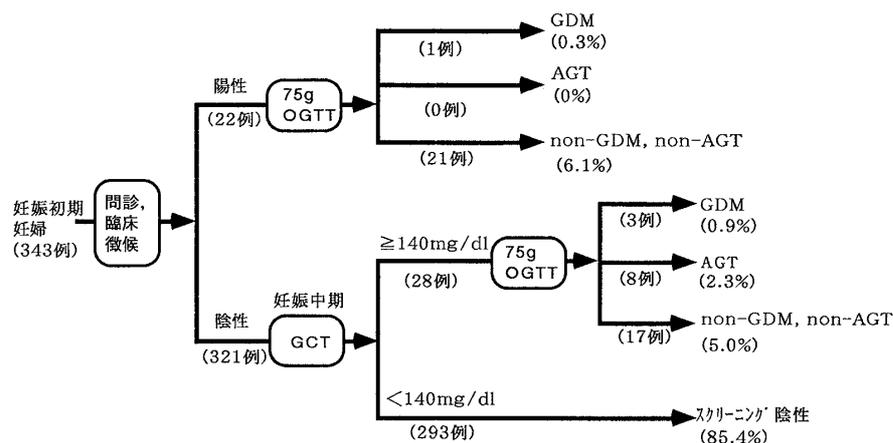


図1 GCTによるGDMスクリーニングの結果

1,446例との比較検討も行った。

なお、結果はmean±S.D.で表し、統計学的検討には $\chi^2$ -test, Fisher exact method, あるいはFisher's PLSDを用いた。

#### 研究成績

妊娠中期までに当科を初診し、当科で分娩した症例は343症例で、GDMのリスクのある22症例については75gOGTTを行い、4.5%(1/22)がGDM patternを示した。そのほかの321例に妊娠15~20週にGCTを施行し、負荷後血糖値140mg/dl以上を示した8.7%(28/321)についてさらに75gOGTTを施行したところ、10.7%(3/28)がGDM pattern, 28.6%(8/28)がAGTで、両者をあわせると39.3%(11/28)に達した(図1)。GCTの平均負荷後血糖値は $105.1 \pm 23.4$ mg/dlでmean+1.5 S.D.は140.2mg/dlであった。妊娠週数別のGCTにおける平均負荷後血糖値は妊娠15~20週までの間では週数にかかわらずほぼ一定であった(図2)。背景因子として母体年齢, BMIとGCTの関係を検討したところ、両者とも有意な正の相関を認めた(図3,  $GCT = 73.4 + 1.06 \times [\text{年齢}]$ ,  $r = 0.19$ ,  $p < 0.001$ ; 図4,  $GCT = 51.6 + 2.55 \times [\text{BMI}]$ ,  $r = 0.29$ ,  $p < 0.001$ )。

つぎにGCTの負荷後血糖値が120mg/dl未満(A群,  $n = 250$ ), 120以上140mg/dl未満(B群,  $n = 43$ ), 140mg/dl以上(C群,  $n = 28$ )の3群に分けて比較検討した(表1)。母体年齢はC群が他の群に比し有意に高値(A群,  $p < 0.001$ ; B群,  $p = 0.02$ )で、BMIはA群に比し他の群が有意に高値で

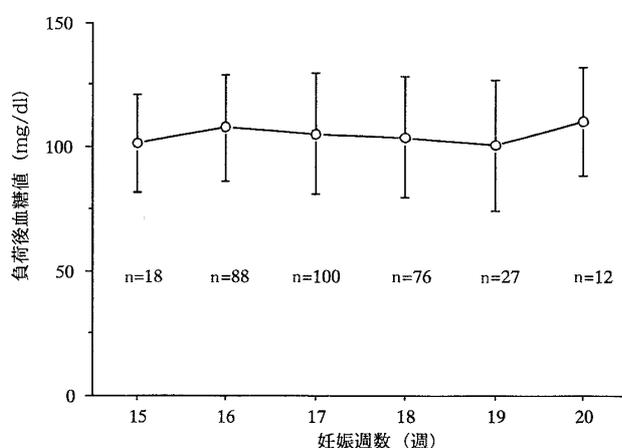


図2 GCTにおける負荷後血糖値と妊娠週数に伴う推移  
mean±S.D.

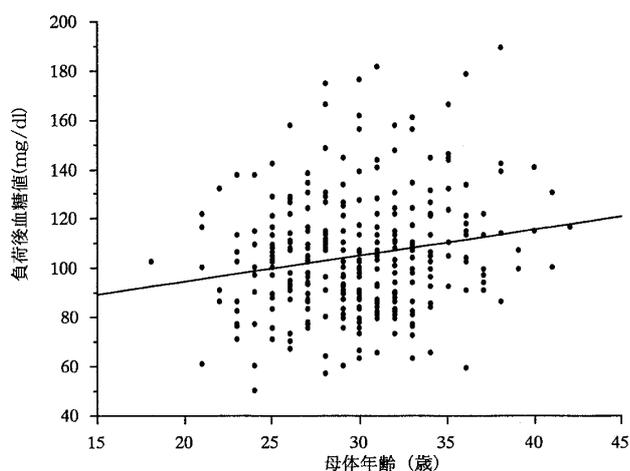


図3 GCTにおける負荷後血糖値と母体年齢との相関

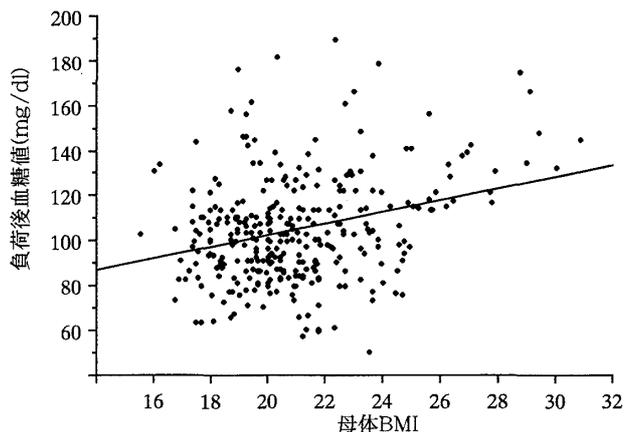


図4 GCTにおける負荷後血糖値と母体のBMIとの相関

あった(B群,  $p < 0.001$ ; C群,  $p = 0.002$ ). large for dateの児の頻度はA群に比しC群が有意に高値を示し( $p = 0.028$ ), 4,000g以上の出生時体重の児の頻度についてもC群が他の群に比し有意に高かった(A群,  $p = 0.001$ ; B群,  $p = 0.028$ ). C群において, large for dateの児の頻度はAGTが3/8と正常(0/17)に比し有意に高頻度であった( $p = 0.024$ ). また, GDMが1/3でAGTとGDMをあわせると4/11で, これも正常に比し有意に高頻度であった( $p = 0.016$ ). 4,000g以上の出生時体重の児の頻度ではAGTで2/8, GDMで1/3でこれらは正常と有意差を認めなかった(表2).

GCT導入前の6年間とGCT導入後のGDM症例を比較検討したところ, GCT導入以前の単胎

表1 GCTの結果と母体年齢, BMI(mean±S.D.), および出生時体重の large for date あるいは4,000g以上の児の頻度(n=321)

	A群	B群	C群
GCTの負荷後血糖値 (mg/dl)	<120 n=250	120~139 n=43	≥140 n=28
年齢	29.6±4.0	30.0±4.4	32.4±3.8
BMI	20.5±2.2	22.1±3.2	22.9±3.9
出生時体重 large for date	11/250 (4.4%)	2/43 (4.7%)	4/28 (14.3%)
4,000g以上	3/250 (1.2%)	0/43 (0%)	3/28 (10.7%)

\*\* :  $p < 0.01$ , \* :  $p < 0.05$

表2 C群における large for date, あるいは4,000g以上の出生時体重の児の頻度の比較

出生時体重	AGT	GDM	AGT+GDM	正常
large for date	3/8	1/3	4/11	0/17
4,000g以上	2/8	1/3	3/11	0/17

GDM; 妊娠糖尿病, AGT; 軽度耐糖能異常

\* :  $p < 0.05$  (Fisher exact method)

表3 問診, 臨床徴候によるスクリーニング(risk factor群)とGCTによるスクリーニング(GCT群)の比較

	risk factor 群 1987年4月~ 1993年3月	GCT群 1993年4月~ 1995年12月
単胎分娩数	1,446	343
GDM	14/1,446 (0.97%)	4/343 (1.17%)
GDM+AGT		12/343 (3.5%)

GDM; 妊娠糖尿病, AGT; 軽度耐糖能異常

分娩症例(risk factor 群)の中で GDM 症例の占める割合は0.97%(14/1,446)であったものが GCT 導入後には1.17%(4/343)といずれもほとんど変化を認めなかったが, AGT を加えると3.5%(12/343)が検出された(表3).

### 考 案

GDM は妊娠中に発見あるいは発症する糖代謝異常で, 糖尿病合併妊娠と同様に巨大児分娩や新生児低血糖症などの周産期合併症の原因となる。これらの合併症を防止するためには GDM を早期に発見し十分な管理下におく必要があり, さまざまな方法でスクリーニングが行われてきた。従来, 問診, 臨床徴候によるスクリーニングが広く行われてきたが, この方法では約半数の症例が看過されることが知られており<sup>5)</sup>, これに代わる方法として O'Sullivan et al.<sup>5)</sup>はブドウ糖50g 負荷1時間後の血糖値測定の有用性を報告した。この方法は1980年に WHO より妊娠24~26週に行う GCT として提案され<sup>9)</sup>, 以後, 施行時期・方法, カットオフ値の設定, 有用性, 経済効率などについて多数の検討がなされてきた。

われわれはできるだけ早く GDM を診断することが望ましいと考えたが, 妊娠悪阻の好発する妊娠初期では施行そのものが困難な症例が存在することが予想されたため, これを避ける意味で妊娠15~20週を施行時期として選択した。平均負荷後血糖値は $105.1 \pm 23.4$ mg/dl で, およそ115~120 mg/dl とされている妊娠28週頃<sup>10)~12)</sup>に比し, 10~15mg/dl 程度低値を示した。これはこの時期では妊娠による insulin 抵抗性<sup>13)</sup>がまだまだ十分発現していないことによるものと推察された。GDM の発見はできるだけ早期の方が望ましいのはいうまでもないが, 妊娠による耐糖能低下が妊娠週数が進むに従い顕在化してくることも確かであり, GCT の施行時期については24~26週<sup>14)15)</sup>, 27~31週<sup>16)17)</sup>又は28週前後<sup>11)</sup>に行うことが望ましいとの報告があり, 中には妊娠初期・中期は不相当であるとする意見<sup>14)16)</sup>もある。われわれの行う妊娠中期の GCT では妊娠による耐糖能低下よりもむしろ非妊時の耐糖能に近似するものを評価している可能性もあり, GDM の検出率がさほど高くな

かったのはその施行時期が関与している可能性が高いと考えられた。しかし, GCT 陽性例(140mg/dl 以上)の中にはわれわれが軽度耐糖能異常例として定義した AGT が高率に含まれており, GCT 陽性例においては large for date の児の頻度, あるいは出生時体重4,000g 以上の児の頻度が有意に高かった。また, GCT 陽性群においては AGT 症例に正常症例に比し有意に large for date の児の頻度が高く, AGT の中には妊娠週数の進行に伴って GDM に移行していった症例が存在する可能性が考えられ, 妊娠中期の GCT で AGT と判定することにより妊娠の進行に伴い GDM となると予想される症例を発見し GDM と同様に管理することにより周産期合併症を回避できる可能性が示唆された。したがって, 本スクリーニング導入以前と比較して GDM の検出頻度に差は認められなかったが, AGT は GDM と同様の危険因子と考えられ, これは本スクリーニング導入前には検出できなかったものであり, この点からもその有用性が示された。

GCT で示される血糖値と insulin 分泌能の関係については Berkus et al.<sup>18)</sup>が血糖値の高いものほど insulin 分泌が亢進していることを報告しており, また肥満などの insulin 抵抗性の素因に妊娠という強い insulin 抵抗性を惹起する状態が重複することにより GDM が発症するとも考えられ, 妊娠中期に GCT を行い, これら GDM の予備群を pick-up することは臨床的に大きな意味のあることと思われる。この点については今後さらに検討していきたいと考えている。

GCT によるスクリーニングを導入する場合に検討すべき問題のひとつはカットオフ値の設定である。135mg/dl<sup>15)17)19)</sup>, 140mg/dl<sup>2)</sup>, 150mg/dl<sup>15)16)</sup>, 155mg/dl<sup>11)</sup>など種々の値が提唱されている。また, Sermer et al.<sup>20)</sup>は食後経過時間によってカットオフ値を変更すべきであると報告している。本研究では WHO の提唱した140mg/dl をカットオフ値として採用したが, 陽性率は8.7%であり, mean+1.5SD は140.2mg/dl であった。また, GCT 140mg/dl 以上群では large for date, あるいは4,000g 以上の出生時体重の児の頻度が他の

2群に比し有意に高値であり、その設定はおおむね妥当であったものと思われた。また、Coustan and Carpenter<sup>14)</sup>は130~135mg/dl, Weiner<sup>21)</sup>は120~140mg/dlの負荷後血糖値の症例の中にもGDMが認められることを報告しているが、われわれの検討では120mg/dl未満と120以上140mg/dl未満の症例の間にはlarge for dateの児の頻度あるいは出生児体重4,000g以上の児の頻度において差はなく、140mg/dlはカットオフ値として問題はないと考えられた。一方でGDMの診断基準から外れた症例の中にGDMと同様の病態を示すものがあることも報告されており<sup>17)22)23)</sup>、今後検討すべき問題と考える。

GCTの有用性を認める報告が数多くある一方、risk factorでスクリーニングする方法以上の検出力はないとする報告<sup>15)</sup>やcost-effectivenessの面で食後血糖の方が有用であるとする報告<sup>24)</sup>、必要性は認めながらもその施行方法に不備を指摘する報告<sup>25)</sup>もある。また、随時血糖値測定を用いる方法<sup>26)</sup>や食後血糖値測定を用いる方法<sup>27)28)</sup>の有用性も報告されている。なお、日本産科婦人科学会周産期委員会<sup>6)</sup>はGCTの精度については認めながらも、簡易性、経済性、効率性の点から食後2~4時間後の血糖値測定を妊娠初期と24週前後の2回行う方法を提唱している。われわれの方法は妊娠中期に1回だけGCTによるスクリーニングを行い、しかも食餌摂取を問わない方法であり、簡便性についてはさほど劣っているとは思えない。今後、簡易性、経済性、検出効率および精度をさらに検討し、改良を加えていきたいと考えている。

現在使用されているGDMの診断基準がもともと周産期合併症の発症率から算出されたものではないことから診断基準の甘さを指摘する報告<sup>17)22)23)</sup>がある一方、GDMが周産期合併症の原因となるのではなく、むしろ、肥満、加齢などの背景因子そのものが周産期合併症の増加により直接的に寄与し、GDMという疾患の存在自体を否定する意見もあり<sup>29)30)</sup>、GDMという疾患のスクリーニング法、診断法はむしろのこと、その疾患の概念そのものも今後おおいに議論されるべきと考えられる。

本論文の要旨は第11回糖尿病と妊娠に関する研究会において発表した。

## 文 献

1. Gabbe SG. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986; 315: 1025-1026
2. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 901-904
3. Widness JA, Cowett RM, Coustan DR, Carpenter MW, Oh W. Neonatal morbidities in infants of mothers with glucose intolerance in pregnancy. *Diabetes* 1985; 34: 61-65
4. 栄養代謝問題委員会報告. 糖代謝異常妊婦とくに妊娠糖尿病の診断に関する指針(案). *日産婦誌* 1984; 36: 2055-2058
5. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetes patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 895-899
6. 周産期委員会報告. 妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)について. *日産婦誌* 1995; 47: 609-610
7. 日本糖尿病学会. 糖尿病の診断に関する委員会報告. *糖尿病* 1982; 25: 859-866
8. 教育・用語委員会報告. 新生児に関する用語についての勧告. *日産婦誌* 1994; 46: 1185-1188
9. Freinkel N, Josimovich J. Conference Planning Committee, American Diabetes Workshop: Conference on gestational diabetes. *Diabetes Care* 1980; 3: 499
10. Coustan DR, Widness JA, Carpenter MW, Rotondo L, Pratt DC, Oh W. Should the fifty-gram, one-hour plasma glucose screening test for gestational diabetes be administered in the fasting or fed state? *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1031-1035
11. 大島敏幸. 妊娠糖尿病(GDM)のスクリーニング法としてのglucose challenge test(GCT)に関する研究. *日産婦誌* 1987; 39: 1737-1744
12. Berkus MD, Stern MP, Mitchell BD, Abashawl A, Langer O. Relationships between glucose levels and insulin secretion during a glucose challenge test. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1818-1822
13. Ryan EA, O'Sullivan WJO, Skyler JS. Insulin action during pregnancy Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34: 380-389
14. Coustan DR, Carpenter MW. Detection and treatment of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28: 507-515

15. *Dietrich ML, Dolnicek TF, Rayburn WF.* Gestational diabetes screening in a private, Midwestern American population. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1403—1408
16. *Jovanovic L, Peterson CM.* Screening for gestational diabetes, Optimum timing and criteria for retesting. *Diabetes* 1985; 34: 21—23
17. *Leikin EL, Jenkins JH, Pomerantz GA, Klein L.* Abnormal glucose screening tests in pregnancy: A risk factor for fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 570—573
18. *Berkus MD, Stern MP, Mitchell BD, Newton ER, Langer O.* Does fasting interval affect the glucose challenge test? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1812—1817
19. *Carpenter MW, Coustan DR.* Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768—773
20. *Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JWK, Farine D, Cohen HR, McArthur K, Holtzapfel S, Biringier A, Chen E, Cadesky KI, Grenblatt EM, Leyland NA, Morris HS, Bloom JA, Abells YB.* Impact of time since last meal on the gestational glucose challenge test. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 607—616
21. *Weiner CP.* Effect of varying degree of “normal” glucose metabolism on maternal and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 862—870
22. *Tallarigo L, Giampietro O, Penno G, Miccoli R, Gregori G, Navalesi R.* Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in nondiabetic women. *N Engl J Med* 1986; 315: 989—992
23. 安日一郎. 妊娠糖尿病の診断基準に関する一考察—妊婦耐糖能異常軽症例の検討から—。日産婦誌 1991; 43: 1501—1507
24. *Neilson DR Jr, Bolton RN, Prins RP, Mark III C.* Glucose challenge testing in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1673—1679
25. *Butler DB, Farine D, Feig DS.* Is the glucose challenge test really unnecessary? (letter). *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1152
26. *Lind T, Mcdougall AN.* Antenatal screening for diabetes mellitus by random blood glucose sampling. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 346—351
27. *Coustan DR, Widness JA, Carpenter MW, Lee R, Chin DP.* The “breakfast tolerance test”: Screening for gestational diabetes with a standardized mixed nutrient meal. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1113—1117
28. 長屋 憲. 随時血糖値を用いた母体耐糖能異常スクリーニングの有用性. 糖尿病 1991; 34: 693—699
29. *Greco P, Loverro G, Selvaggi L.* Does gestational diabetes represent an obstetrical risk factor? *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 242—245
30. *Jarrett RJ.* Gestational diabetes: A non-entity? *BMJ* 1993; 306: 37—38

(No. 7805 平8・9・9受付)