

妊娠糖尿病スクリーニング検査における 3 段階法の有用性の検討

川崎 真奈・品川 征大・前川 亮・高木 遥香
三原由実子・村田 晋・杉野 法広

山口大学医学部附属病院 産科婦人科

Examination of the usefulness of the three-step method in gestational diabetes mellitus screening test

Mana Kawasaki・Masahiro Shinagawa・Ryo Maekawa・Haruka Takagi
Yumiko Mihara・Susumu Murata・Norihito Sugino

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

【緒言】妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus; GDM）のスクリーニング検査として、妊娠初期（随時血糖）と中期（24-28週の50g Glucose challenge testもしくは随時血糖）の2段階法が推奨されている。妊娠中期のGDMの治療介入が遅れるとHeavy-for-date（HFD）などの周産期合併症が増加するため、検査施行時期には留意を要する。当院ではGDMの早期治療介入を目的に、検査法を3段階法（妊娠初期、妊娠24週、30週の随時血糖）へ変更した。今回、その有用性について後方視的に検討した。

【方法】2014年1月から2020年5月までに当院で妊娠初期から分娩まで管理した糖尿病合併妊娠を除く単胎879症例を対象とした。2段階法群（2014年1月-2016年6月433例）と検査変更後の3段階法群（2016年7月-2020年5月446例）で、GDMの診断頻度、周産期合併症の発症頻度を比較検討した。また、3段階法群において妊娠24週と妊娠30週のGDMの診断分布を検討し、診断時期による周産期合併症の頻度を比較した。

【結果】GDMの全体の診断頻度、HFDを含む周産期合併症の発症頻度は2段階法群と3段階法群で有意差を認めなかった。中期検査に着目すると、2段階法群では23例（5.3%）がGDMの診断に至り、4例（0.9%）がHFDであった一方、3段階法群では妊娠24週に12例（2.7%）、30週に14例（3.1%）がGDMの診断に至ったが、いずれもHFDは認めなかった。

【結論】中期検査を2回に分けてGDMスクリーニング法を3段階法に変更して検出機会を増やすことで、GDMの発症検出と治療介入がより早期に可能となるが、周産期合併症の抑制に寄与するかは更なる検討が必要と考えられた。

A two-stage screening test for gestational diabetes mellitus (GDM) is recommended: a causal blood glucose (CBG) test (first trimester) and a 50-g glucose challenge test or a CBG at 24-28 weeks (second trimester). Since delayed treatment of GDM in the second trimester increases the risk of perinatal complications, such as heavy for date (HFD), the timing of the test should be carefully determined. Recently, the screening method was changed to a three-step method (CBGs in the first and second trimesters at 24 and 30 weeks, respectively) to initiate early therapeutic intervention by increasing the opportunity to discover GDM. This study aimed to evaluate the effectiveness of a three-step method.

No difference was observed in the overall GDM cases (36 vs. 49 cases, respectively) and other perinatal complications between the two-step group (433 cases) and three-step group (446 cases). In the second trimester, the two-step group had 23 patients who developed GDM at 28 weeks and four delivered an HFD infant. The three-step group had 12 patients who developed GDM at 24 weeks and 14 patients who developed GDM at 30 weeks, while none delivered an HFD infant.

The rate of GDM detection was not reduced using CBG. Changing the screening method to the three-step method may detect GDM at an early stage; thus, immediate therapeutic intervention can be initiated, consequently reducing the number of HFD cases.

キーワード：妊娠糖尿病, GDM, スクリーニング, 3段階法, HFD

Key words: gestational diabetes mellitus, screening, three-step method, heavy-for-date

緒 言

本邦では、妊娠中の糖代謝異常のスクリーニングとして、妊娠初期に随時血糖測定、妊娠中期（妊娠24-28

週）に50g glucose challenge test (50gGCT) あるいは随時血糖測定を行い、各スクリーニング陽性例に対して75g oral glucose tolerance test (75gOGTT) を施行する2段階法が推奨されている¹⁾。妊娠時に既に糖尿病を

発症している症例が含まれるため、初期スクリーニングは妊娠中の明らかな糖尿病（overt diabetes mellitus）を見出すことを目的としている。一方、妊娠中期スクリーニングは妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus; GDM）の発見を目的としている。妊娠中期以降ではインスリン抵抗性が増大する²⁾ため、それを代償すべくインスリン分泌が増加して耐糖能を正常に保とうとする。しかし、潜在的なインスリン分泌異常が存在する場合には、増大するインスリン抵抗性を代償できるだけのインスリンが分泌されない。その結果、GDMを発症し³⁾、heavy-for-date; HFDや巨大児の頻度が増加する⁴⁾。

妊娠中期の検査推奨時期は範囲が広く（24–28週）、検査施行時期は施設によって異なる。Sameshima et al.は、GDM症例に対して妊娠32週未満で血糖コントロールの正常化が達成できた場合、できなかった場合と比較して出生時のHFDの発症を有意に低下させることを報告している⁵⁾。この結果は、GDMは有効な治療介入時期が限られることを意味している。即ち、常に発症の危険のあるGDMは、治療介入が有効な妊娠32週までに、できるだけ発症の早期を捉えて、直ちに治療を開始することが望ましい。

当院では妊娠中期の治療介入可能な時期のGDMの発見の機会を増加させる目的で、2016年7月から、妊娠中の糖代謝スクリーニングを従来の2段階法（妊娠初期：随時血糖測定、妊娠中期：妊娠28週の50gGCT）から3段階法（妊娠初期：随時血糖測定、妊娠中期：妊娠24週、妊娠30週の随時血糖測定）に変更した。妊娠中期スクリーニングの2回の施行時期は、現在推奨されている妊娠24週–28週の施行時期を考慮し、その中で最も早い妊娠24週と、治療介入が有効な32週までの発見・治療開始を考慮して30週とした（図1）。今回、3段階法に変更してから約4年が経過し症例数が蓄積したため、2段

階法と3段階法におけるGDMの診断頻度、診断時期の分布、HFDを含む周産期予後について検討した。

対象と方法

1) 対象患者

2014年1月から2020年5月の期間に山口大学医学部附属病院総合周産期母子医療センターで、妊娠初期から分娩まで妊娠管理を行い、GDMスクリーニングを施行した単胎妊娠症例879例（2段階法群；2014年1月から2016年6月までに2段階法で管理した433例、3段階法群；2016年7月から2020年5月までに3段階法で管理した446例）を対象とした。糖尿病合併妊娠は除外した。

2) GDMスクリーニング方法（図1）と診断基準

2段階法群は妊娠初期に随時血糖測定および妊娠28週時に50gGCTを行った。カットオフ値は、随時血糖は100mg/dL以上、50gGCTは140mg/dL以上とし、スクリーニング陽性例に75gOGTTを施行した。3段階法群は妊娠初期、妊娠24週、妊娠30週時に随時血糖測定を行った。カットオフ値はいずれの時期も100mg/dL以上とし、スクリーニング陽性例に75gOGTTを施行した。妊娠中期に、推定胎児体重+1.5SD以上、羊水過多（最大羊水深度 ≥ 8 cmかつ羊水インデックス ≥ 24 cm）、尿糖陽性（+~++++）の持続のいずれかを認める場合には、スクリーニング陰性であっても75gOGTTを施行した。75gOGTTは妊娠糖尿病診断基準（2010年改定⁶⁾）に基づき、空腹時血糖92mg/dL以上、1時間値180mg/dL以上、2時間値153mg/dL以上のいずれか1つ以上満たす場合にGDMと診断した。GDMの診断例はいずれも当院糖尿病・内分泌内科へ紹介し、血糖管理を行った。

3) 検討内容

2群において、GDMの診断頻度、診断時期の分布、および周産期合併症（羊水過多、帝王切開、出生時HFD、出生時Light-for-date; LFD、新生児低血糖、新生

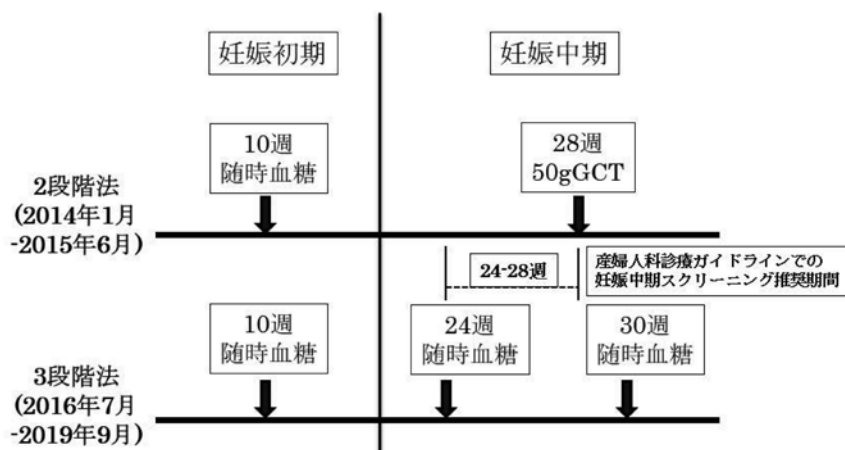


図1 当院におけるGDMスクリーニング法
50gGCT; 50g glucose challenge test

児黄疸)の発症頻度を比較検討した。骨盤位による帝王切開は帝王切開数に含めなかった。HFDおよびLFDの判定には、母体の初産、経産、妊娠週日数別に標準値が設けられている在胎期間別出生時体格標準値を用いた^{7), 8)}。

4) 統計解析

統計解析はWilcoxon順位和検定またはFisher直接確率検定を用い、 $p<0.05$ を有意とした。統計解析は統計アプリケーションR (<https://www.R-project.org>)を用いて行った。

本研究は山口大学医学部附属病院の治験および人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認を得て行った(承認番号:2020-154)。

結 果

1) 背景

2群における患者背景と周産期合併症の発症頻度を表1に示す。2群間で年齢、妊娠前BMI、分娩週数に有意差を認めなかった。分娩回数は2段階法群、3段階法群それぞれで 0.97 ± 1.2 回、 0.88 ± 1.4 回であり、2群間に有意差を認めた($p<0.01$)。周産期合併症である帝王切開、出生時HFD、出生時LFD、新生児黄疸、新生児低血糖は有意差を認めなかった。

2) GDMの診断頻度

各群でのGDMの診断総数と、スクリーニング陽性数、およびGDMの診断数を表2に示す。GDMの診断総数は2段階法群36例(8.3%)、3段階法群49例(11.0%)で有意差を認めなかった。妊娠初期の診断数は、2段階法群9例(2.1%)、3段階法群19例(4.3%)で有意差を認めなかった。

妊娠中期の診断数は2段階法群23例(5.3%)、3段階

法群26例(5.8%)であり、2群間に有意差を認めなかった。陽性的中率は両群ともに0.25で有意差を認めなかった。3段階法の中期検査において、GDMを24週と30週の両週数で認め、それぞれ24週12例(2.7%)、30週14例(3.1%)であった(表2)。妊娠中期でのGDMの診断週数は2段階法群31.8週、3段階法群28.3週であり、3段階法群で有意に診断週数が早かった($p<0.001$)。

妊娠中期に、推定胎児体重+1.5SD以上、羊水過多、尿糖陽性が持続する場合に75gOGTTを施行しGDMの診断となった例が2段階法群で4例(1.0%)、3段階法群で4例(0.9%)であった(表2)。

3) 妊娠中期に診断された症例の周産期合併症の頻度
妊娠中期にGDMと診断された2段階法群23例と3段階法群26例で、周産期合併症の頻度を比較した(表3)。出生時LFD、帝王切開、羊水過多、新生児低血糖、新生児黄疸はいずれも有意差を認めなかった。

出生時HFDの発症頻度は2段階法群4例(1.0%)、3段階法群0例(0%)で有意差は認めなかったが、3段階法群で診断された24週12例、30週14例には、いずれも出生時HFDの発症を認めなかった(表3)。尚、24週12例のうち、4例が直ちにインスリン加療が開始され、8例は食事療法で分娩に至った。30週14例のうち、4例が直ちにインスリン加療が開始され、10例は食事療法で分娩に至った。

考 案

本研究は、GDMスクリーニング法について、現在推奨されている2段階法に対し、妊娠中期の検査回数を1回追加することで発見の機会を増加させ、早期治療介入を可能とすることを示した。これまで、妊娠後期にもスクリーニング検査と精査を実施して治療介入を行った報

表1 対象症例の背景と周産期合併症の発症頻度

	2段階法群 (433例)	3段階法群 (446例)	p 値
年齢(歳)	33.1±5.3	33.4±5.7	n.s.
非妊時BMI(kg/m ²)	21.6±3.9	21.5±3.6	n.s.
分娩回数	0.97±1.2	0.88±1.4	<0.01
分娩週数(週)	39.0±1.2	38.7±1.5	n.s.
帝王切開(例)	159(35.9%)	151(33.9%)	n.s.
出生体重(g)	3010±400.1	3061±408.1	n.s.
出生時HFD(例)	39(8.8%)	35(7.8%)	n.s.
出生時LFD(例)	41(9.3%)	34(7.6%)	n.s.
新生児黄疸(例)	46(10.6%)	45(10.1%)	n.s.
新生児低血糖(例)	20(4.6%)	30(6.7%)	n.s.

数値は平均±SDまたは症例数(%)で示した。

統計解析にはWilcoxon順位和検定またはFisher直接確率検定を使用した($p<0.05$)。

BMI; body mass index, HFD; heavy for date, LFD; light for date

表2 2段階法群と3段階法群でのGDMの診断分布の比較

		2 段階法群 (433 例)	3 段階法群 (446 例)	p 値
妊娠初期	随時血糖	52 例	随時血糖	46 例
	≥100mg/dL		≥100mg/dL	n.s.
	GDM 診断	9 例	GDM 診断	19 例
	陽性的中率	0.17	陽性的中率	0.41
妊娠中期	50gGCT (28 週)	92 例	随時血糖 (24 週)	36 例
			≥100mg/dL	
	≥140mg/dL		GDM 診断	12 例
			随時血糖 (30 週)	68 例
			≥100mg/dL	
			GDM 診断	14 例
妊娠中期での GDM 診断週数		陽性的中率	陽性的中率	0.25
		0.25	0.25	n.s.
		31.8 (29.6 - 34.0) 週	28.3 (24.2 - 32.3) 週	<0.001
その他の GDM 診断*	4 例	4 例		
	(推定胎児体重+1.5SD 以上 2 例、羊水過多 2 例)	(推定胎児体重+1.5SD 以上 3 例、羊水過多 1 例)		n.s.
GDM 診断総数		36 例 (8.3%)	49 例 (11.0%)	n.s.

数値は症例数, GDMの診断週数は平均(範囲)で示した。統計解析にはWilcoxon順位検定またはFisher直接確率検定を使用した。GDM; 妊娠糖尿病, HFD; heavy for date

*妊娠中期に, 推定胎児体重+1.5SD以上や羊水過多が持続したため75gOGTTを施行して診断に至った症例

表3 妊娠中期にGDMと診断された症例の耐糖能異常関連疾患の頻度の比較

	2 段階法		3 段階法 (n=26)		p 値
	(n=23)	24 週 (n=12)	30 週 (n=14)	合計	
出生時 HFD*	4	0	0	0	n.s.
出生時 LFD	1	0	2	2	n.s.
帝王切開	11	5	5	10	n.s.
羊水過多	0	0	0	0	n.s.
新生児低血糖	2	0	1	1	n.s.
新生児黄疸	2	0	1	1	n.s.

p値は2段階法群と3段階法群(24週と30週の合計)を比較した(Fisher直接確率検定)を使用した。

HFD; heavy for date, LFD; light for date

*在胎期間別出生時体格標準値を用い, 出生時にHFDであった症例

告はある⁹⁾が, 中期にスクリーニング検査を2回施行した報告はなく, 3段階スクリーニング法の効果の検討は本報告が初である。インスリン抵抗性は妊娠中期以降に上昇する²⁾。即ち, GDMは特に妊娠中期以降は常時発症する可能性があり, 妊娠24-28週に1回のスクリーニング検査では治療介入可能なGDMを見逃す可能性がある。本検討において, 24週と30週のいずれの週数でもGDM症例が診断された。このことから, 中期検査を1回としている2段階法においては, 24週で施行した場合には24週以後に発症する症例を, 一方, 28週で施行した場合には, 既に発症している症例の検出と治療介入が遅

れている可能性が推察される。実際, 本検討において, 中期スクリーニングでGDMと診断された症例のうち2段階法では4例が出生時HFDを認めていた一方, 3段階法では認めなかった。このことから, 2段階法群で出生時HFDを発症した4例が, 診断前のより早い段階でGDMを発症していた可能性があり, 発症早期に診断・治療介入できていれば, 出生時HFDの発症を抑制できた可能性が推察される。中期検査で検出されたHFD数に2段階法と3段階法間で有意差はなかったが, 3段階法でHFDを認めなかったのは着目すべき点であり, 今後の症例の蓄積により3段階法がHFDの抑制に有用で

あるか更に検討を行っていく必要がある。また、HFD以外の周産期合併症にも有意差を認めなかったが、これらの合併症に関しても、今後の症例の蓄積により3段階法が抑制に有用であるか更に検討を行っていく必要がある。

以前のGDMの診断基準は、将来の糖尿病発症頻度の上昇を根拠とし基準値が設定されていた¹⁰⁾。2010年に児の周産期予後の改善を目的に診断基準が改定⁶⁾され、現在、国際的に使用されている。現在、妊娠中の糖代謝異常のスクリーニングは、妊娠初期の随時血糖測定と妊娠中期の50gGCTまたは随時血糖測定を用いた2段階法が推奨されている。50gGCTが施行困難な場合には随時血糖測定でも良いとされているが、これは随時血糖測定が50gGCTと比較して感度に劣るとされているためである。しかし、随時血糖測定が50gGCTと比較して簡便な検査であることやコストパフォーマンスの観点から、妊娠中期のスクリーニング検査として随時血糖測定を採用している施設が半数近いとされる¹¹⁾。2段階法における随時血糖測定と50gGCTとの比較をした多施設共同研究¹¹⁾では、GDMの診断率は50gGCT群(7.6%)の方が随時血糖群(4.8%)と比較して有意に高いが、3,500g以上または90%tile以上の出生体重児を分娩するリスクは同等であると報告されており、現行のスクリーニング法によるGDMの診断では、目的である周産期合併症の改善に繋がっていない。75gOGTTを妊婦全例に施行するとGDMは16.5%診断可能であり、これは2段階法の8.5%と比較すると有意に高いが、この方法でも出生時HFDを抑制する結果には至っていない¹²⁾。本研究において、50gGCTを採用した2段階法のGDMの診断率は8.3%、随時血糖測定を採用した3段階法の診断率は11.0%であり、GDMの診断において非劣性であった。また、妊娠中期スクリーニング検査に着目した場合の陽性的中率に両群間で有意差を認めず、随時血糖による3段階法による検査精度の低下はないと考えられた。随時血糖に変更しても全体としての精度が同等であることを鑑みると、検査頻度の増加による発症早期の診断と治療介入の利点は大きい。

GDMに対する運動療法はインスリン感受性改善に明らかな効果を示さず¹³⁾、有効性がエビデンスに乏しい一方で切迫早産の一因となるため、積極的な推奨はし難い。そのため、GDMの治療は成人非妊婦の耐糖能異常に対する治療とは異なり、食事療法ならびにインスリン強化療法が標準治療となる。まずは食事療法で血糖自己測定を行い、血糖コントロール不良な場合に食事療法とインスリン強化療法の併用へ変更する。GDMの診断基準が新基準となったことで軽度の糖代謝異常がGDMと診断されることになったが、多くは食事療法で十分である¹⁴⁾。本研究でも、3段階法群で30週にGDMと診断

された14例のうちインスリン加療となったのは4例であり、食事療法の10例を合わせて出生時HFDは認めなかった。このことから、出生時HFDの予防には必ずしも薬剤投与という医療介入を必要とせず、生活の中で食事管理を意識することだけでも出生時HFD発症のリスクを低減させることができる可能性がある。

本研究は時期を隔てた後方視的研究であり、研究の信頼性はランダム化比較試験に劣る。本研究のように、GDMスクリーニング方法を3段階法に変更することによりGDMをより早期に診断し、治療介入を行うことで周産期予後の改善に有用であるかは判断が難しく、今後更なる検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編: 産婦人科診療ガイドライン 産科編. 東京: 杏林舎, 2020; 22-24.
- 2) Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: An update overview. *Hindawi Journal of Diabetes Research* 2019; 1-9.
- 3) Martis R, Brown J, Alsweiler J, Crawford TJ, Crowther A. Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1-37.
- 4) Lowe WL Jr, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzenski M, Talbot O, Catalano PM, Linder B, Brickman WJ, Clayton P, Deerochanawong C, Hamilton J, Josefson JL, Lashley M, Lawrence JM, Lebenthal Y, Ma R, Maresh M, McCance D, Tam WH, Sacks DA, Dyer AR, Metzger BE. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA* 2018; 320: 1005-1016.
- 5) Sameshima H, Kamimoto M, Kajiya S, Kai M, Furukawa S, Ikenoue T. Early Glycemic control reduces LGA infants in 250 Japanese gestational diabetes pregnancies. *Am J Perinatol* 2000; 17: 371-376.
- 6) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.
- 7) 板橋家頭夫, 藤村正哲, 楠田聡, 田村正徳, 林時伸, 高橋勉, 五石圭司, 二村真秀, 高橋幸博, 磯部健一, 飯田浩一, 上谷良行, 近藤裕一, 白幡聡, 杉

浦正俊, 高橋尚人, 船戸正久, 堀内勁, 山口清次.
新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について. 日小児会誌 2010; 114: 1271-1293.

- 8) Itabashi K, Miura F, Uehara R, Nakamura Y.
New Japanese neonatal anthropometric charts for gestational age at birth. *Pediatr Int* 2014; 56: 702-708.
- 9) Wit L, Bos DM, Rossum AP, Rijn BB, Boers KE. Repeated oral glucose tolerance tests in women at risk for gestational diabetes mellitus. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2019; 242: 79-85.
- 10) 須川 佑, 杉山洋一, 津端捷夫, 蜂屋祥一, 浜田宏, 浜田悌二, 村田和平. 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)一. 日産婦誌 1984; 36: 2055-2058.
- 11) Saito M, Hirai C, Makino S, Takeda J, Nojiri S, Takeda S, Itakura A. A retrospective multicenter study on the usefulness of 50g glucose challenge test in gestational diabetes mellitus screening. *J Medical Association Journal* 2020; 3: 125-130.
- 12) Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubersky SL, Marter JV. A pragmatic, randomized clinical trial of gestational diabetes screening. *N Engl J Med* 2021; 384: 895-904.
- 13) Han S, Middleton P, Crowther CA. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Databases Syst Rev* 2012.
- 14) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編: 産婦人科診療ガイドライン 産科編. 東京: 杏林舎, 2020; 25-28.

【連絡先】

川崎 真奈
山口大学医学部附属病院産科婦人科
〒750-0046 山口県宇部市南小串1丁目1-1
電話: 0836-22-2288 FAX: 0836-22-2287
E-mail: charmy3m@yamaguchi-u.ac.jp