

表題

糖尿病母体児の合併症予測因子として妊娠後期の母体グリコアルブミン値の有
用性に関する研究

論文の区分 論文博士

著者名 菅原 大輔

所属 自治医科大学附属さいたま医療センター
総合医学第 1 講座 小児科

2019 年 3 月 25 日申請の学位論文

紹介教員

自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学第 1 講座 小児科

教授 市橋 光

目次

1. はじめに.....	2
2. 研究の対象と方法	7
3. 研究結果	10
4. 考察.....	18
5. おわりに.....	24
6. 謝辞.....	25
7. 引用文献	26

1. はじめに

糖尿病合併妊婦や妊娠糖尿病患者の胎児および新生児は、妊娠経過中の高血糖状態やそれにより生じる内分泌学的異常が存在すると、胎盤を介して様々な影響を受けることが知られている^{1,2}。妊娠中の母体は胎児へのエネルギー供給のために代謝面で様々な変化が生じるが、特に糖代謝は顕著に変化する³。胎児の主なエネルギー源であるグルコースは母児間のグルコース濃度勾配により母体から供給されるため、母体の血糖が高いほど胎児へより多くのグルコースが供給されることになる⁴。この現象は妊婦のインスリン抵抗性によって生じるものであり、胎児発育の観点から合目的な代謝変化である。妊娠中に生じる生理的インスリン抵抗性は妊娠第2三半期(15~28週)から始まり、第3三半期(29~42週)にわたり増大していく⁵。

妊娠中の生理的インスリン抵抗性の発現要因として、ヒト胎盤性ラクトゲン(human placental lactogen ; hPL)、プロラクチン、コルチゾール、成長ホルモンといったホルモンおよびレプチンや TNF- α などのアディポカインが知られている^{6,7}。TNF- α は炎症性サイトカインの1種であり、通常脂肪細胞から分泌されるものであるが、胎盤からも分泌されることが知られている⁸。

妊婦はこの変化に対応すべく膵臓 β 細胞が増大し、インスリン分泌が増加することでインスリン抵抗性とのバランスを保ち、血糖を制御している⁹。

妊娠中の生理的インスリン抵抗性の増大は胎児発育に有用なメカニズムである一方、糖尿病合併妊婦では妊娠中の血糖コントロール不良の原因となり、非糖尿病妊婦ではインスリン抵抗性の程度が強いほど妊娠糖尿病発症へとつながる^{10,11}。

糖尿病合併妊娠では妊娠初期の血糖コントロールが不良の場合、つまり第1三半期（～妊娠14週）において母体の高血糖があると流産、形態異常の発生率のリスクが増加する¹²。第2三半期（15～28週）及び第3三半期（29～42週）の間は糖尿病合併妊婦や妊娠糖尿病患者の高血糖が胎児の高血糖を引き起こし、その結果胎児の膵臓β細胞が増生・肥大し、高インスリン血症が生じる¹³。胎児の高インスリン血症は large-for-dates 児、低血糖症、高ビリルビン血症、多血症、低カルシウム血症、呼吸障害、心筋肥厚など様々な合併症を引き起こす（Pederson 仮説）¹⁴（図1）。

これらの合併症は糖尿病母体児にとって時に重篤となり、新生児集中治療室での加療を要することがある。また母体にとっても妊娠中の高血糖は流産、妊娠高血圧症候群、糖尿病性ケトアシドーシスなどの病態を出現させ、糖尿病合併妊婦では糖尿病性網膜症や糖尿病性腎症が悪化するリスクとなる¹⁵⁻¹⁸。そのため母体の妊娠中の血糖管理は母子双方にとって非常に重要である。

現在、血糖コントロール指標としてグリコヘモグロビン(以下 HbA1c)が広く

用いられている¹⁹⁻²¹。HbA1cは、ヘモグロビンにグルコースが非酵素的化学反応で結合したものである²²。赤血球の寿命が約120日であることからHbA1cは過去1-2か月間の平均の血糖コントロール状態を反映するとされ、糖尿病患者の血糖コントロール指標のgold standardである²³。日本糖尿病・妊娠学会は糖尿病患者の妊娠中の血糖コントロール目標としてHbA1cを6.2%未満にするよう提唱している。しかし、HbA1cは鉄代謝の影響を受け、溶血性貧血、腎性貧血、肝硬変など赤血球寿命が短縮する病態では実際の血糖値に比して低値となり、鉄欠乏性貧血など赤血球寿命が延長する病態では実際の血糖値に比して高値となる²⁴。妊娠後期の母体では鉄需要が増大し、鉄欠乏性貧血に陥ることが知られている。正常妊婦だけでなく糖尿病合併妊婦や妊娠糖尿病患者では、妊娠末期に鉄欠乏状態が進行し、その結果実際の血糖値に比してHbA1c値が上昇することが報告されている^{25,26}。このためHbA1cによる妊娠中の血糖コントロールは本来の血糖状態を反映しておらず、HbA1cのみでは妊娠中の血糖をモニタリングするのに不十分な可能性がある。

血糖コントロールの別の指標としてグリコアルブミン(以下GA)がある²⁷。GAはアルブミンとグルコースが非酵素的に反応し結合したケトアミンである²⁸。アルブミンの半減期が約17日であることからGAは過去2-3週間の平均の血糖状態を反映するとされ、近年その有用性が報告されている²⁹⁻³¹。GAはHbA1c

と比較してより短期間の血糖を反映し、鉄欠乏性貧血などによる鉄代謝の影響を受けない³²。これらのことより、GAは妊娠中の血糖コントロール指標として有用ではないかと考えられる。

日本糖尿病・妊娠学会の調査で日本人の正常妊婦におけるGA値の基準範囲は平均値の±2SDである11.5-15.8%と設定されている³³。そして母体GA値15.8%をカットオフ値とし、糖尿病母体児の合併症の頻度を検討したところ母体GA値が15.8%以上の群の糖尿病母体児は15.8%未満の群と比べて低血糖、高ビリルビン血症、電解質異常、多血症、呼吸障害が有意に多かったと報告された³⁴。しかし近年、母体GA値が15.8%より低い値でも糖尿病母体児の合併症が多くみられるとする報告がある³⁵。

今回糖尿病母体児の合併症を予防するという観点から母体のGA値は15.8%より低いほうが良い可能性があるのではないかと考え、糖尿病母体児の合併症とその母体GA値との関連について検討した。また母体の血糖コントロール状態と糖尿病母体児の合併症数との関連性についての報告はなく、母体GA値と糖尿病母体児の合併症数の相関についても検討した。

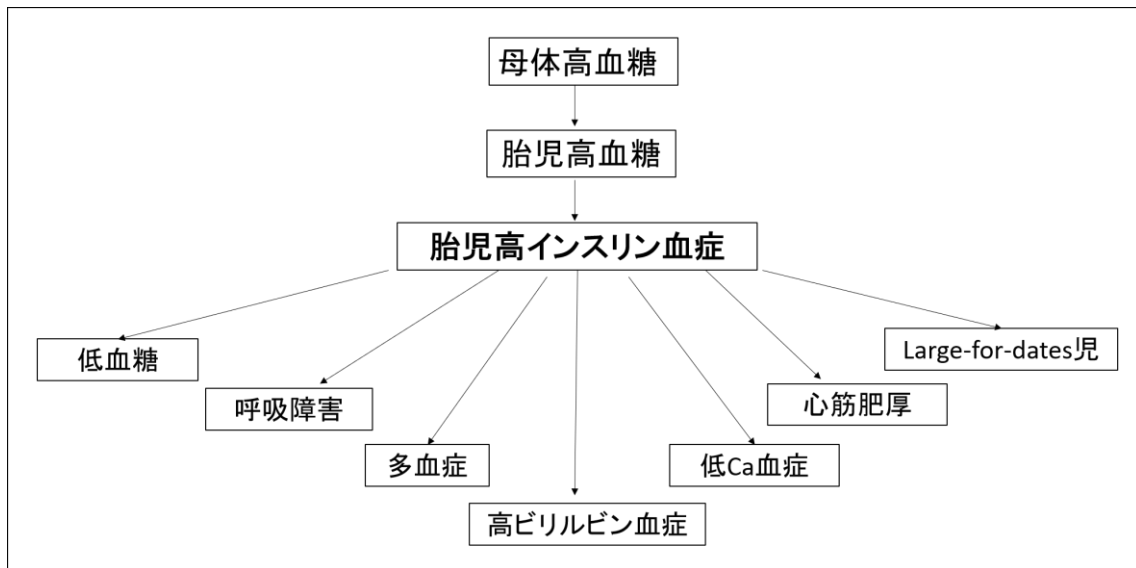


図1 糖尿病母体が児へ及ぼす影響

2. 研究の対象・方法

対象と方法

対象は2013年6月から2016年9月の間に自治医科大学附属さいたま医療センターに入院した糖尿病合併妊娠や妊娠糖尿病と診断された妊婦及びその児である。それぞれ計87例を対象として、後ろ向き観察研究を行った。対象患者について母体年齢、分娩形式、糖尿病型、妊娠歴の有無、妊娠前のBMI、妊娠第3三半期の分娩に最も近い時期に同時に測定されたGA、HbA1c、収縮期血圧、拡張期血圧を、糖尿病母体児は在胎週数、出生時体重、新生児合併症の情報を電子診療録から抽出した。なお、GAとHbA1cはおおよそ妊娠36週前後に同時測定している。GAはアルブミン特異的なプロテアーゼであるケトアミノオキダーゼを使用した酵素法(ルシカGA-L[®], 旭化成ファーマ)で測定された³⁶。HbA1cはHPLC (high performance liquid chromatography)法で測定され、数値はNGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program)値で表した³⁷。新生児合併症は以下のように定義した。低血糖：血糖35mg/dl未満、呼吸障害：酸素投与を要したもの、低Ca血症：血清Ca 8.0mg/dl未満、多血症：静脈血のヘマトクリットが65%以上、高ビリルビン血症：光線療法を行ったもの、心筋肥厚：心臓超音波で心室中隔厚が6mm以上、large-for-dates児：出生体重が在胎期間別出生時体格標準値における90パーセンタイル以上である児。

各合併症の評価時期は低血糖、呼吸障害、低 Ca 血症、多血症、心筋肥厚、**large-for-dates** 児は出生当日に、高ビリルビン血症は入院期間中とした。

対象母体のうち、妊娠第 3 三半期に GA が未測定、もしくはアルブミン代謝に影響を与える因子（甲状腺疾患、肝臓疾患、腎疾患、BMI 25 以上の肥満）をもつ母体及びその児は、対象から除外した。その結果 71 組の母子が研究対象となった。対象を新生児合併症を 1 項目以上有する群と 1 項目も有しない群の 2 群に分け、母体年齢、分娩形式、糖尿病型、妊娠歴の有無、妊娠前の BMI、妊娠第 3 三半期の分娩に最も近い時期に同時に測定された GA、HbA1c、収縮期血圧、拡張期血圧について比較した。糖尿病母体児の各合併症の有無で分けた 2 群について母体の GA と HbA1c の平均値をそれぞれ比較した。両群間で GA 値の有意差を認めた新生児合併症で、ROC 曲線を用いてカットオフ値を検討した。カットオフ値は感度 + 特異度 - 1 が最大となる数値で設定した。算出されたカットオフ値において児の合併症出現率について感度・特異度・ROC 曲線下面積 (AUC: area under curve) を求めた。また母体 GA 値と新生児合併症数との相関についても検討した。

統計解析

数値は平均 ± 標準偏差で表した。2 群間の比較は Fisher の正確検定および対

応のない t 検定を行い、相関については Spearman の順位相関係数を用いて解析した。すべての解析は EZR version 1.32 (自治医科大学附属さいたま医療センター) ³⁸ を用いて行い、p 値は 0.05 未満を統計学的に有意差ありとした。検出力は有意水準を 0.05 とし、事後分析による検出力検定を行ったところ検出力は 0.867 であった。

倫理的配慮

本研究は自治医科大学附属さいたま医療センター臨床研究等倫理審査委員会の承認後に行った (臨 S16-033)。本研究は自治医科大学附属さいたま医療センターにおいて保有している既存情報を用いて行う研究かつ人体から取得された試料を用いない研究のため文書による同意取得は行わず、講座ホームページにオプトアウト方法を掲示した。

3. 研究結果

患者特性

本研究の患者特性を表 1 に示す。1 項目以上の新生児合併症を有する母体群における母体 HbA1c および GA 値は新生児合併症を有さない群と比較し、HbA1c ($5.9 \pm 0.8\%$ vs $5.7 \pm 0.4\%$, $p=0.04$), GA ($14.9 \pm 3.6\%$ vs $12.8 \pm 1.2\%$, $p<0.001$) と有意に高値であった。今回の研究では 87 人中 45.9%にあたる 40 人の糖尿病母体児に 1 項目以上の新生児合併症を認めた。最も多く見られた新生児合併症は呼吸障害 26 例(36.6%)で、新生児低血糖 25 例(35.2%)、心筋肥厚 24 例(33.8%)、低 Ca 血症 20 例(28.1%)、large-for-dates 児 18 例(25.3%)、高ビリルビン血症 10 例(14.0%)、多血症 7 例(9.8%)と続いた。呼吸障害を認めた児のうち、2 例は呼吸窮迫症候群の診断で人工呼吸器管理を要した。新生児低血糖でけいれんを認めたものはおらず、全例頻回哺乳やブドウ糖静注で低血糖は改善した。心筋肥厚で心不全を来した症例はなかった。低 Ca 血症でけいれんを来した症例はなく、経過観察もしくは経静脈的 Ca 補充で軽快した。高ビリルビン血症は全例光線療法のみで軽快した。多血症は全例交換輸血を必要とせず輸液のみで軽快した。

表 1 患者特性

	合併症有する群	合併症有しない群	P値
母体数	40	31	
母体年齢(歳)	33.1 ± 4.6	34.1 ± 4.7	0.33
妊娠前 BMI(kg/m ²)	22.7 ± 3.4	22.3 ± 3.1	0.62
在胎期間(週)	38.1 ± 1.2	38.2 ± 1.2	0.87
児の出生体重(g)	3064 ± 481	3015 ± 370	0.45
<<分娩様式>>			
経膣分娩	25 (62.5%)	27 (87.1%)	0.03
予定帝王切開	14 (35.0%)	2 (6.45%)	0.004
緊急帝王切開	1 (2.5%)	2 (6.45%)	0.58
収縮期血圧(mmHg)	119.7 ± 14.5	119 ± 15.3	0.79
拡張期血圧(mmHg)	72.6 ± 10.7	72 ± 12.6	0.83
GA (%)	14.9 ± 3.6	12.8 ± 1.2	<0.001
HbA1c(NGSP 値, %)	5.9 ± 0.8	5.7 ± 0.4	0.04
GA,HbA1c 測定時期(週)	36.0 ± 1.6	36.2 ± 1.7	0.55
<<母体糖尿病型>>			
1 型糖尿病	6 (15.0%)	2 (6.45%)	0.452
2 型糖尿病	3 (7.5%)	2 (6.45%)	1.0
妊娠糖尿病	31 (77.5%)	27 (87.1%)	0.365

GA と HbA1c 値の比較

各新生児合併症における母体の GA と HbA1c 値について合併症を有する群と有しない群の 2 群で比較したものを表 2 に示す。母体 GA 値は新生児低血糖($15.8 \pm 3.2\%$ vs $12.6 \pm 1.2\%$, $p < 0.001$)、呼吸障害($15.7 \pm 3.6\%$ vs $12.9 \pm 1.9\%$, $p < 0.001$)、低 Ca 血症($15.9 \pm 3.7\%$ vs $13.1 \pm 1.8\%$, $p < 0.001$)、多血症($15.7 \pm 2.3\%$ vs $13.8 \pm 2.1\%$, $p < 0.009$)、心筋肥厚($16.1 \pm 3.7\%$ vs $13.1 \pm 2.3\%$, $p < 0.001$)、large-for-dates 児 ($15.8 \pm 2.4\%$ vs $13.7 \pm 3.1\%$, $p < 0.006$)においてそれぞれ有意に高値であり、高ビリルビン血症($14.3 \pm 2.7\%$ vs $13.8 \pm 2.1\%$, $p = 0.62$)のみ両群で有意差を認めなかった。一方、母体 HbA1c 値は呼吸障害($6.1 \pm 0.5\%$ vs $5.8 \pm 0.4\%$, $p = 0.02$)、心筋肥厚($6.2 \pm 0.6\%$ vs $5.7 \pm 0.5\%$, $p < 0.001$)、large-for-dates 児 ($6.4 \pm 0.8\%$ vs $5.6 \pm 0.4\%$, $p < 0.001$)の群においては有意に高値であったが、新生児低血糖($6.0 \pm 0.4\%$ vs $5.9 \pm 0.4\%$, $p = 0.27$)、低 Ca 血症($6.0 \pm 0.6\%$ vs $5.9 \pm 0.7\%$, $p = 0.08$)、多血症($5.9 \pm 0.9\%$ vs $5.8 \pm 0.6\%$, $p = 0.8$)、高ビリルビン血症($5.9 \pm 0.5\%$ vs $5.6 \pm 0.4\%$, $p = 0.61$)では有意差を認めなかった。

表 2. 各新生児合併症における母体の GA と HbA1c 値

	合併症有する群	合併症有しない群	P値
グリコアルブミン			
(%±SD)			
新生児低血糖	15.8 ± 3.2 (n=25)	12.6 ± 1.2 (n=46)	<0.001
呼吸障害	15.7 ± 3.6 (n=26)	12.9 ± 1.9 (n=45)	<0.001
低 Ca 血症	15.9 ± 3.7 (n=20)	13.1 ± 1.8 (n=51)	<0.001
多血症	15.7 ± 2.3 (n=7)	13.8 ± 2.1 (n=64)	0.009
高ビリルビン血症	14.3 ± 2.7 (n=10)	13.8 ± 2.1 (n=61)	0.62
心筋肥厚	16.1 ± 3.7 (n=24)	13.1 ± 2.3 (n=47)	<0.001
Large-for-dates 児	15.8 ± 2.4 (n=18)	13.7 ± 3.1 (n=53)	0.006
HbA1c			
(%±SD)			
新生児低血糖	6.0 ± 0.4 (n=25)	5.9 ± 0.4 (n=46)	0.27
呼吸障害	6.1 ± 0.5 (n=26)	5.8 ± 0.4 (n=45)	0.02
低 Ca 血症	6.0 ± 0.6 (n=20)	5.9 ± 0.7 (n=51)	0.08
多血症	5.9 ± 0.9 (n=7)	5.8 ± 0.6 (n=64)	0.8
高ビリルビン血症	5.9 ± 0.5 (n=10)	5.6 ± 0.4 (n=61)	0.61
心筋肥厚	6.2 ± 0.6 (n=24)	5.7 ± 0.5 (n=47)	<0.001
Large-for-dates 児	6.4 ± 0.8 (n=18)	5.6 ± 0.4 (n=53)	<0.001

ROC 解析による GA のカットオフ値の検討

図 2 は母体の GA 値に有意差を認めた各新生児合併症について、ROC 解析でそれぞれのカットオフ値を検討したものである。各合併症における GA のカットオフ値はそれぞれ新生児低血糖 13.6%、呼吸障害 13.9%、低 Ca 血症 14.2%、多血症 14.5%、large-for-dates 児 14.7%、心筋肥厚 14.2%であった。

また検討した各合併症の GA のカットオフ値において感度、特異度および ROC 曲線下面積(AUC: area under the curve)を求めたものを表 3 に示す。感度、特異度、AUC はいずれの合併症においても高いものであった。

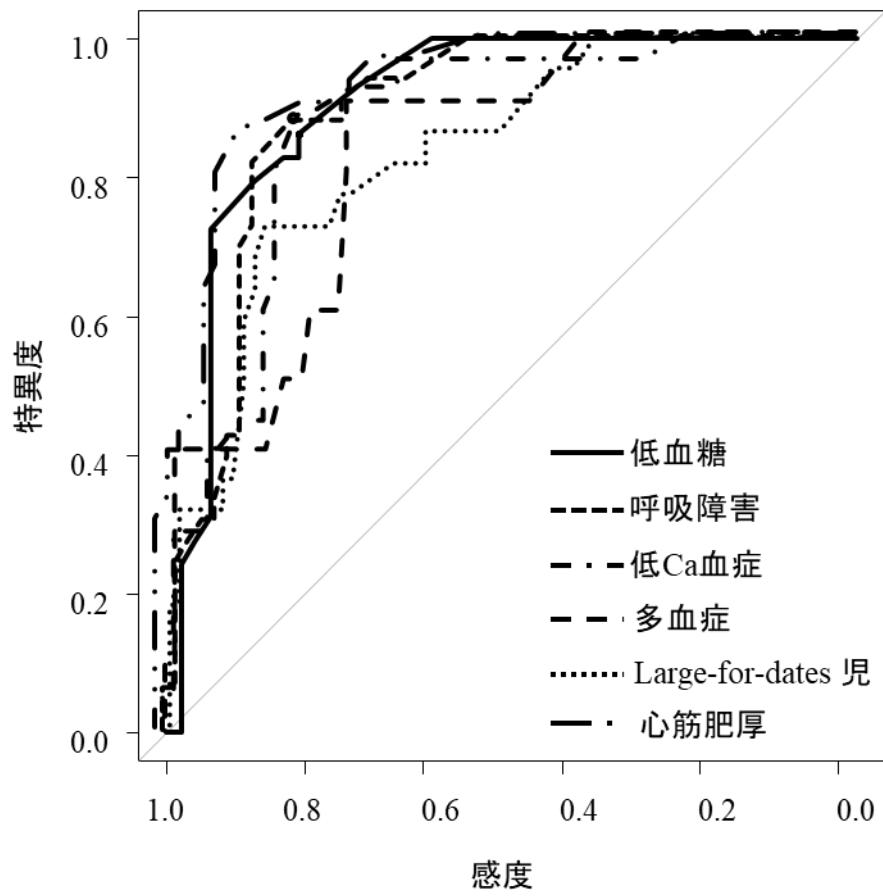


図 2. 各新生児合併症について ROC 解析によるカットオフ値の検討

表 3. 各合併症の GA のカットオフ値における感度、特異度および AUC

合併症 (Cut off 値)	患者数/総数 (%)	感度 (陽性数/疾患発症数)	特異度 (陰性数/非疾患数)	AUC (95%CI)
新生児低血糖 (13.6%)	25/71 (35.2%)	0.8 (20/25)	0.87 (40/46)	0.9 (0.89 - 0.99)
呼吸障害 (13.9%)	26/71 (36.6%)	0.81 (20/26)	0.87 (39/45)	0.89 (0.82 - 0.95)
低 Ca 血症 (14.2%)	20/71 (28.1%)	0.8 (16/20)	0.85 (43/51)	0.86 (0.78 - 0.94)
多血症 (14.5%)	7/71 (9.8%)	0.76 (5/7)	0.9 (58/64)	0.82 (0.7 - 0.94)
Large-for-dates 児(14.7%)	18/71 (25.3%)	0.85 (15/18)	0.73 (39/53)	0.82 (0.73 - 0.91)
心筋肥厚 (14.2%)	24/71 (33.8%)	0.87 (21/24)	0.86 (40/47)	0.92 (0.86 - 0.98)

母体 GA 値と糖尿病母体児合併症数との相関

図 3 は母体 GA 値と糖尿病母体児合併症数の相関について Spearman の順位相関係数を用いて解析したものである。母体 GA 値と糖尿病母体児合併症数における相関係数は 0.727 と強い正の相関を認めた。

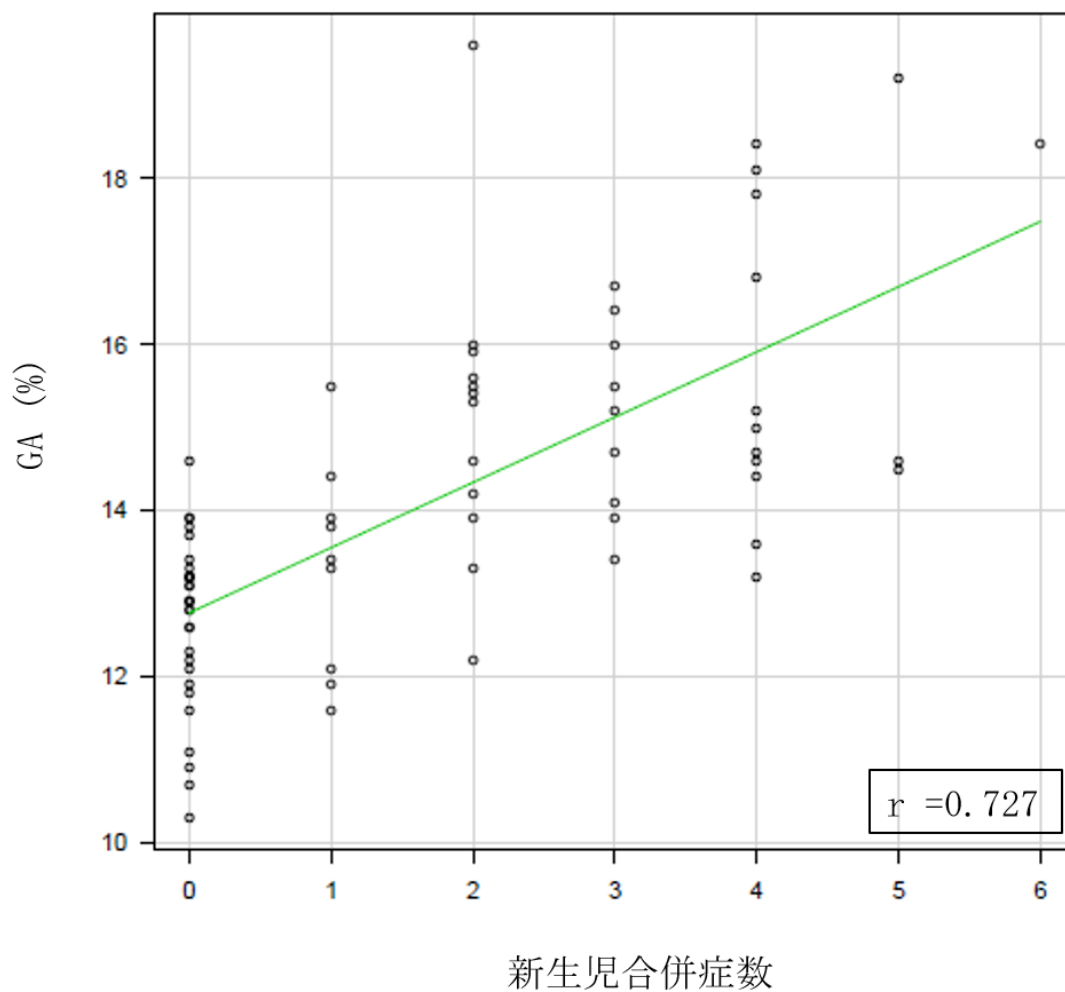


図 3. 母体 GA 値と糖尿病母体児合併症数の相関

4. 考察

今回の研究で我々は以下の事柄を明らかにした。①GA が妊娠中の血糖コントロール指標として有用となりうる可能性があること、②ROC 解析による糖尿病母体児の各合併症について母体妊娠後期の GA 値のカットオフ値が 13.6-14.7% と従来の妊娠中の GA 目標値である 15.8% よりも低値であったこと、③糖尿病母体児の合併症発生数と母体 GA 値の間には正の相関が示されたことである。

GA の有用性

糖尿病合併妊娠や妊娠糖尿病患者の妊娠中の血糖コントロール指標に HbA1c ではなく GA が有用である可能性があることについて、以下の三つの理由が考えられる。第一に過去 1-2 か月間の平均の血糖コントロール状態を反映する HbA1c と比較して、GA は過去 2-3 週間の平均の血糖コントロール状態を反映することである。HbA1c は過去 1-2 か月の血糖コントロール状態を反映するという事は血糖管理の変化が数値にあらわれるまでに 1-2 か月を要する。妊娠中は短い期間で血糖を正常化することが必要であり、この点において HbA1c は短期間の血糖管理をする上で不利な点といえる。GA は HbA1c と比較して短い期間の血糖状態を反映するため妊娠中のような短期間で血糖コントロールを要する場合に適していると思われる³⁹。第二に GA は過去 2-3 週間の平均の血糖

コントロール状態を反映するだけでなく食後血糖と関連すると言われている²⁷。妊娠糖尿病母体において食後血糖をコントロールすることは母体の血糖コントロールだけでなく、糖尿病母体児の合併症の1つである large-for-dates 児を減少させることと関連があるという報告⁴⁰がある。GA は食後高血糖をモニタリングする上でも有用であると思われる。第三に GA は HbA1c と比較して鉄代謝の影響を受けないことである²⁶。HbA1c は糖尿病の診断基準にも用いられ、日常臨床で最も広く用いられている血糖コントロール指標の gold standard である⁴¹。HbA1c と GA 値の間には高い相関があるとされ、 $HbA1c = 0.216 \times GA + 2.978$ といった換算式が提唱されている⁴²。しかし、HbA1c は鉄代謝の影響を受け、妊娠後期の母体では胎児の発育に伴い鉄需要が増大するため鉄欠乏状態が進行し、その結果 HbA1c 値が実際の血糖値に比して高値を呈することが報告されている²⁵⁻²⁶。このため井上らはこの換算式を算出するにあたり、妊婦を除外している⁴²。これらのことより GA は糖尿病合併妊婦や妊娠糖尿病患者の妊娠中の血糖コントロール指標として有用であると思われる。

高ビリルビン血症のみ有意差を認めなかった理由

今回の研究で母体 GA 値は新生児低血糖、呼吸障害、低 Ca 血症、多血症、心筋肥厚、large-for-dates 児の群においてそれぞれ有意に高値であったが、高ビ

リルビン血症は両群で有意差を認めなかった。糖尿病母体児における高ビリルビン血症は主に多血症により生じるとされている⁴³が、今回の研究で多血症は母体 GA 値に有意差を認めたものの 7 例 (9.8%) と少なかった。高ビリルビン血症群の中に新生児期に多くみられる生理的黄疸で光線療法を行った症例が含まれていることが、本研究結果に影響を与えた可能性がある。

糖尿病母体児の合併症を予測する母体 GA 値のカットオフ値の妥当性

母体の GA 値に有意差を認めた各新生児合併症(新生児低血糖、呼吸障害、低 Ca 血症、多血症、心筋肥厚、large-for-dates 児)について ROC 解析でカットオフ値を検討したところ 13.6-14.7%であった。この値は日本糖尿病・妊娠学会の調査で日本人の正常妊婦における平均値の+2SD である 15.8%より低値であった。以前我々は母体 GA 値 15.8%をカットオフ値として児の合併症について感度・特異度を検討した⁴⁴。今回解析したカットオフ値における児の合併症出現率について求めた感度・特異度は以前の結果と比較していずれも高いものであった。それに加えて、今回算出した GA のカットオフ値を GA 値と食後血糖(PPG: postprandial plasma glucose)の換算式($PPG = 1.13 + 0.39 \times GA$)⁴⁵で計算すると食後血糖は概ね 115-123mg/dl となった。今回 GA 値から換算した食後血糖値は妊娠中の目標食後血糖値である 120mg/dl 未満とほぼ一致しており、妥当な

ものであった⁴⁶。また正常妊婦においても、妊娠後期は血中のアルブミンが低下することで、GA 値が下がる傾向があることが指摘されている³³。妊娠第 3 三半期の GA の+2SD 値は 15.2%と日本人の正常妊婦における GA 値の基準範囲の+2SD である 15.8%より低値であった³³。本研究は妊娠第 3 三半期の妊婦を対象とし、GA を測定したもので、今回解析した母体 GA のカットオフ値はいずれも 15.2%未満であった。これらのことより本研究結果が正常妊婦における基準値よりも低く設定されたのは病態からも矛盾しないものと思われる。

母体 GA 値と糖尿病母体児合併症数との相関

母体 GA 値と糖尿病母体児合併症の発生数の相関について Spearman の順位相関係数を用いて解析し、相関係数は 0.727 と強い正の相関を認めた。言い換えれば母体 GA 値が高いほど、糖尿病母体児の合併症数が多くなり新生児期の管理を要するリスクが高まるとと思われる。

GA の現況

GA の測定試薬は 2017 年 1 月に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) の認可を受けた。それまで日常診療での GA 測定は日本、韓国、台湾、インドネシアなどアジアの一部でのみしか行われておらず、十分

に普及しているとはいえない状況であった。

GA の有用性は FDA の認可取得以前からアメリカの DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) study や EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) study といった糖尿病の大規模研究において報告されている⁴⁷。そして GA は妊娠糖尿病患者においても大規模研究で GA は最適なバイオマーカーであるといった報告がある⁴⁸。GA の測定方法は従来の HPLC 法から酵素法が主流となり、簡潔で正確に測定できるようになった²⁵。そのため GA は特別な前処置を要することなく汎用の検査機器で血糖のような他の生化学マーカーと一緒に測定できる。グリコアルブミン測定試薬の認可される国が増えたことに加え、GA 測定法がより簡便になったため今後 GA がより幅広く利用されることが期待される。

本研究の限界

本研究ではいくつかの **limitation** が存在する。まず第一に本研究が単一施設で行われた後ろ向き研究であり、事後分析による検出力検定で十分な検出力を認めているが、より大規模な研究で結果を確かめる必要がある。第二に当センターが周産期母子医療センターであり、多くの妊婦は第 2 三半期及び第 3 三半期に近隣医療機関よりハイリスク妊婦として当センターに紹介されるため、糖

尿病合併妊婦および妊娠糖尿病患者においても選択バイアスが生じている可能性は否定できない。第三に本研究の対象者は全員日本人であったため他の人種でも同様の結果となるか明らかでないことである。HbA1c 値は人種差が生じることが知られており⁴⁹、GA 値も人種差が存在する可能性はある。しかし、アメリカで行われた GA 値の基準範囲の検討では GA の基準は 11.9-15.8%であり、日本人の基準値と類似した結果であった⁵⁰。第四に本研究は症例数が少数のため糖尿病合併妊娠と妊娠糖尿病に分けて検討することができなかったことである。両者はそれぞれ病態が異なるため、疾患により異なる Cut off 値が存在する可能性がある。また正常妊婦は GA 測定の保険適応がなく、今回糖尿病合併妊娠や妊娠糖尿病の血糖コントロール良好例と正常妊婦との比較ができなかった。耐糖能異常合併妊婦の血糖コントロール良好例が正常妊婦と比べて周産期合併症発生率に違いがあるのかという点については今後の検討課題である。

5. おわりに

本研究で GA が妊娠中の血糖コントロール指標として有用であること、糖尿病母体児の各合併症について母体妊娠後期の GA 値のカットオフ値を算出し、糖尿病母体児の合併症発生数と母体 GA 値の間には正の相関があることを示した。さらなる研究が必要ではあるが、今後妊婦の血糖管理において、従来の HbA1c による管理に加えて GA も併用することで、良好な血糖コントロールを実践し、糖尿病合併妊婦、妊娠糖尿病患者とそれらの児の予後が改善することが期待される。

6. 謝辞

研究テーマに関して、丁寧にご指導くださいました市橋 光教授、またデータ収集や各種検査にご協力頂いた自治医科大学附属さいたま医療センター小児科の皆様へ深謝致します。

7. 引用文献

1. Falavigna M, Schmidt MI, Trujillo J, Alves LF, Wendland ER, Torloni MR, Colagiuri S, Duncan BB. Effectiveness of gestational diabetes treatment: a systematic review with quality of evidence assessment. *Diabetes Res Clin Pract.* 98:396-405, 2012
2. Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J, Bell R. HbA(1c) and birthweight in women with pre-conception type 1 and type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 55:3193-203, 2012
3. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr.* 133:1674S-1683S, 2003
4. Hay WW Jr. Recent observations on the regulation of fetal metabolism by glucose. *J Physiol.* 572:17-24, 2006
5. Sonagra AD, Biradar SM, K D, Murthy D S J. Normal pregnancy- a state of insulin resistance. *J Clin Diagn Res.* 8:CC01-3, 2014
6. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen

regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology* 132: 879-87, 1993

7. Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol.* 186:457-65, 2005

8. Kirwan JP1, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes.* 51:2207-13, 2002

9. Parsons JA, Brelje TC, Sorenson RL. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. *Endocrinology.* 130:1459-66, 1992

10. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care.* 30:S112-9, 2007

11. Salzer L, Tenenbaum-Gavish K, Hod M. Metabolic disorder of pregnancy

(understanding pathophysiology of diabetes and preeclampsia). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 29:328-38, 2015

12. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996-2010. *Diabetes Care.* 37:1590-6, 2014

13. NAEYE RL. INFANTS OF DIABETIC MOTHERS: A QUANTITATIVE, MORPHOLOGIC STUDY. *Pediatrics.* 35:980-8, 1965

14. Pedersen J, Osler M. Hyperglycemia as the cause of characteristic features of the foetus and newborn of diabetic mothers. *Dan Med Bull.* 8:78-83, 1961

15. Larinkari J, Laatikainen L, Ranta T, Mörönen P, Pesonen K, Laatikainen T. Metabolic control and serum hormone levels in relation to retinopathy in diabetic pregnancy. *Diabetologia.* 22:327-32, 1982

16. McCance DR, Traub AI, Harley JM, Hadden DR, Kennedy L. Urinary albumin excretion in diabetic pregnancy. *Diabetologia.* 32:236-9, 1989

17. de Veciana M. Diabetes ketoacidosis in pregnancy. *Semin Perinatol.* 37:267-73, 2013

18. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care*. 19:514-41, 1996
19. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 39:13-22, 2016
20. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 30:977-86, 1993
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 352:837-53, 1998
22. Hashimoto K, Koga M. Indicators of glycemic control in patients with gestational diabetes mellitus and pregnant women with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 6:1045-56, 2015
23. Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudczak R.

Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* 59:1348-50, 1982

24. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med.* 21:657-665, 2004

25. Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, Hamada S, Wasada K, Imai S, Murata Y, Kasayama S, Koga M. A1C but not serum glycated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care.* 31:1945-48, 2008

26. Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, Morimoto Y, Wasada K, Imai S, Waguri M, Toyoda R, Fujita T, Kasayama S, Koga M. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care.* 33:509-11, 2010

27. Koga M. Glycated albumin: clinical usefulness. *Clin Chim Acta.* 433:96-104, 2014

28. Kouzuma T, Usami T, Yamakoshi M, Takahashi M, Imamura S. An enzymatic method for the measurement of glycated albumin in biological samples. *Clin Chim Acta.* 324:61-71, 2002

29. Juraschek SP, Steffes MW, Miller ER 3rd, Selvin E. Alternative markers

of hyperglycemia and risk of diabetes. *Diabetes Care*. 35:2265-70,2012

30. Mo Y, Ma X, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, Li Y, Gao X, Luan X, Wang W, Xie Y, Zhou J, Jia W. Relationship between glycated albumin and glycated hemoglobin according to glucose tolerance status: A multicenter study. *Diabetes Res Clin Pract*. 115:17-23, 2016

31. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocr J*. 57:751-762, 2010

32. Koga M, Saito H, Mukai M, Matsumoto S, Kasayama S. Influence of iron metabolism indices on glycated haemoglobin but not glycated albumin levels in premenopausal women. *Acta Diabetol*. 47:65-69, 2010

33. Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, Nakabayashi M; JGA (Japan Glycated Albumin) Study Group. Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocr J*. 59:145-51, 2012

34. Shimizu I, Hiramatsu Y, Omori Y, Nakabayashi M4; JGA (Japan Glycated Albumin) Study Group. Comparison of HbA1c and glycated albumin as a control marker for newborn complications in diabetic women in

a multicentre study in Japan (Japan glycated albumin study group: study 2).

Ann Clin Biochem. 55:639-646, 2018

35. Li HP, Wang FH, Tao MF, Huang YJ, Jia WP. Association between glycemic control and birthweight with glycated albumin in Chinese women with gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 7:48-55, 2016

36. Kohzuma T, Yamamoto T, Uematsu Y, Shihabi ZK, Freedman BI.. Basic performance of an enzymatic method for glycated albumin and reference range determination. *J Diabetes Sci Technol.* 5:1455-62, 2011

37. Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus, Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, Ito C, Inagaki N, Iwamoto Y, Kasuga M, Hanafusa T, Haneda M, Ueki K. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 1:212-28, 2010

38. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transpl.* 48:452-8, 2013

39. Pan J, Zhang F, Zhang L, Bao Y, Tao M, Jia W. Influence of insulin sensitivity and secretion on glycated albumin and hemoglobin A1c in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet.*

121:252-6, 2013

40. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohy JS, Lien JM, Evans AT. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med.* 333:1237-41, 1995

41. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 38: S33-S40, 2015

42. Inoue K, Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Goto A, Kishimoto M, Noto H, Kajio H, Doi S, Miyazaki S, Terauchi Y, Noda M. A newer conversion equation for the correlation between HbA1c and glycated albumin. *Endocr J.* 61:553-60, 2014

43. Alam M, Raza SJ, Sherali AR, Akhtar AS. Neonatal complications in infants born to diabetic mothers. *J Coll Physicians Surg Pak.* 16:212-5, 2006

44. Sugawara D, Maruyama A, Imanishi T, Sugiyama Y, Ichihashi K. Complications in infants of diabetic mothers related to glycated albumin and hemoglobin levels during pregnancy. *Pediatr Neonatol.* 57:496-500, 2016

45. Tahara Y. Analysis of the method for conversion between levels of HbA1c and glycated albumin by linear regression analysis using a measurement

error model. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 84(3):224-9, 2009

46. American Diabetes Association. 12. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care.* 39:S94-8, 2016

47. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM; DCCT/EDIC Research Group. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes.* 63: 282-90, 2014

48. Huang Y, Hu Y, Ma YU, Ye G. Glycated albumin is an optimal biomarker for gestational diabetes mellitus. *Exp Ther Med.* 10:2145-49, 2015

49. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Twombly JG, Narayan KM, Koch DD, Phillips LS. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med.* 152:770-7, 2010

50. Little RR. Usefulness of glycated albumin assay for diabetes monitoring. *J Diabetes Sci Technol.* 5:1463-65, 2011