

| | |
|---------|---|
| 氏名 | 菅原 大輔 |
| 学位の種類 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 乙第 772 号 |
| 学位授与年月日 | 令和 元年 8 月 22 日 |
| 学位授与の要件 | 自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当 |
| 学位論文名 | 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 |
| 論文審査委員 | (委員長) 教授 桑 田 知 之 (委員) 教授 河 野 由 美 教授 大 口 昭 英 |

論文内容の要旨

1 研究目的

糖尿病合併妊婦や妊娠糖尿病患者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流産・奇形のリスクの増加、糖尿病母体児は 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とされ、妊娠中の血糖管理は非常に重要である。

現在血糖コントロールの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が、HbA1c のみでは妊娠中の血糖モニタリングに不十分な可能性が指摘されている。

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。GA は HbA1c と比較してより短期間の血糖を反映し、鉄代謝の影響を受けないため近年その有用性が報告されている。妊娠中の母体 GA 値は正常妊婦上限の 15.8%未満にすべきとの報告があるが、15.8%未満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。

そこで本研究では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の状態と糖尿病母体児の合併症の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の数の相関についても検討した。

2 研究方法

2013 年 6 月から 2016 年 9 月の間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を対象とし、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(低血糖、呼吸障害、低 Ca 血症、多血症、黄疸、心筋肥厚、large-for-dates 児)の情報を抽出した。

対象をいずれかの新生児合併症を有する群といずれの合併症も有しない群の 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 GA、HbA1c、収

縮期血圧、拡張期血圧について比較した。糖尿病母体児合併症について各合併症の有無の 2 群にわけてそれぞれ母体の GA と HbA1c の平均値を比較した。

両群間で GA 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、感度・特異度・ROC 曲線下面積を求めた。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。2 群間の比較は対応のない t 検定および Fisher の正確検定を行い、相関については Spearman の相関係数を用いて解析した。

3 研究成果

いずれか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 はいずれの新生児合併症も有さない群と比較し、HbA1c ($5.9 \pm 0.85\%$ 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。

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。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 児において有意に高値であったが、母体 HbA1c 値は呼吸障害、心筋肥厚、large-for-dates 児においてのみ有意に高値であった。

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 解析によってそれぞれのカットオフ値を検討した。各合併症における GA のカットオフ値は新生児低血糖 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。

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 曲線下面積を求めたところ感度、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。

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 Pearson の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。

4 考察

今回の研究で我々は以下の事柄を明らかにした。GA が妊娠中の血糖コントロール指標として有用な可能性があること、ROC 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%であったこと、糖尿病母体児の合併症発生数と母体 GA 値の間には強い正の相関が示されたことである。

GA が妊娠中の血糖コントロール指標として有用である理由として GA は過去 2-3 週間と比較的短期の血糖コントロールを反映するだけでなく、食後高血糖も反映することである。妊娠中の食後血糖と児の合併症の関連性が指摘されており、妊娠中の食後高血糖をモニタリングする上でも GA は適している。

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 解析によってカットオフ値を検討したところ 13.6-14.7%と正常妊婦の上限である 15.8%より低値であった。GA は正常妊婦においても妊娠後期は低下傾向になることが指摘されている。本研究は妊娠後期の妊婦を対象とし、GA を測定したため、本研究の母体 GA のカットオフ値が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の発生数の相関について相関係数は 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思われる。

5 結論

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、今後従来の HbA1c による管理に加え、GA も併用し、良好な血糖コントロールを目指すことで糖尿病合併妊婦、妊娠糖尿病妊婦およびそれらの児の予後が改善することが期待される。

論文審査の結果の要旨

糖尿病合併妊婦や妊娠糖尿病患者から出生した児は、妊娠経過中の高血糖状態などによって形態異常や巨大児、多血症などのほか、心筋肥厚や呼吸障害など、様々な合併症のリスクがある。このため、妊娠中はグリコヘモグロビン (HbA1c) を指標とした血糖管理がなされているが、近年、HbA1c だけでは不十分であるとの報告が散見されている。

菅原氏は、HbA1c に代わる指標として最近注目され始めたグリコアルブミン(GA)に着目した研究を行なった。GA は、注目されたばかりの指標であるため、報告されている目標管理基準値でも新生児の合併症が多くみられる等、適切な目標管理基準値が定まっておらず、その上母体の血糖コントロール状態と児の合併症との関連について検討された報告がない。そこで菅原氏は、糖尿病母体から出生した児の合併症と母体 GA 値の関連について、従来法の HbA1c と比較しながら検討し、ROC 曲線を用いて至適カットオフ値を算出した。また、児の合併症数と母体 GA 値の間に正の相関があることを初めて見出し、従来法の HbA1c のみならず GA が妊娠中の血糖コントロール指標として優れていることを明らかにした。この結果は、今後の妊娠糖尿病妊婦、糖尿病合併妊婦の血糖管理指針に与えるインパクトは高いと考えられた。

当初提出された論文において本研究の意義が明確に記載されていない点、論理的思考の記載が不十分である点、誤字などが指摘され、申請者に二度の改訂を指導した。上記の点はあくまでも表現方法の問題であり本研究の根源を否定するものではなかった。研究施行の倫理的配慮、方法、結果の解析、考察は十分されており、先にも述べた様に今後の妊娠糖尿病妊婦、糖尿病合併妊婦の血糖コントロール法と、児の予後改善に与えるインパクトは高いと思われ、医学博士論文に値する論文であるという点で、審査委員全員の意見の一致をみた。

試問の結果の要旨

妊娠糖尿病妊婦、糖尿病合併妊婦の血糖コントロール指標について、現在の HbA1c 中心の管理指標と GA を用いた管理指標の相違、新生児合併症との関連について菅原氏よりプレゼンテーションがなされた。その後行われた主な質疑応答、審査委員からの指摘について下記に示す。

- ① ところどころ、文献を記載すべきと思われる箇所について、修正を指示した。
- ② 用語の統一、誤字についての修正を指示した。
- ③ GA および HbA1c をどのタイミングで測定したのかについて、審査時の答えと記載に齟齬が見られたので、修正を指示した。
- ④ ROC 曲線の cut-off 値の算出法についての記載や統計学的手法、その記載方法に適切でない部分が見られたため、これらについての修正を指示した。
- ⑤ 研究の限界について、今回の解析では症例数が少ないため検討できなかった点や正常妊婦との比較について記載すべきと考えられる点が見られたため、それを指摘し、修正を指示した。
- ⑥ 黄疸のみ GA 値に有意差を認めなかった点についての考察が不足しているとの指摘があり、これについての修正を指示した。
- ⑦ プレゼンテーション時のスライドと学位論文上の図表に記載の異なるものがあり、これについての修正を指示した。

菅原氏は、新生児領域のみならず産科の妊娠管理についても豊富な知識を有しており、本研究の背景やその意義についても十分に理解していた。真摯な態度で質問には的確に答えており、試問を通じて十分な周辺の知識ならびに見識を備えていると考えられた。

以上の点から、菅原氏は医学博士号を受けるに値する人物であると判断し、試問に合格とした。