

令和4年2月9日

糖尿病に罹患していない日本人における妊娠時の糖化ヘモグロビン値 (HbA1c値)と妊娠糖尿病との関連

子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）における研究成果

概要

国立大学法人山梨大学のエコチル調査甲信ユニットセンター（センター長：山縣然太郎 社会医学講座教授）の研究チーム（本研究担当者：関根哲生 糖尿病・内分泌内科学講座臨床助教）は、環境省の「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」に参加した89,799人の妊婦を対象に、エコチル調査に登録された時点の糖化ヘモグロビン値（HbA1c値）※¹と妊娠糖尿病との関連について解析しました。

妊娠時のHbA1c値によって4グループに分類し、妊娠糖尿病の発症との関連を分析したところ、HbA1c値が正常範囲内の5.0%～5.4%であっても、妊娠糖尿病の発症の危険因子となることが分かりました。

周産期合併症や将来の2型糖尿病発症に関係するとされる妊娠糖尿病の発症リスクを減らすため、妊娠糖尿病の発症リスクが高い症例に対してはより早期から生活習慣等に介入し発症を予防することが重要であると考えられています。本研究により、HbA1c値から妊娠糖尿病の発症リスクが高い妊婦を同定し早期介入することで、妊娠糖尿病発症予防につながることを期待されます。

なお、エコチル調査は観察研究であり、妊娠糖尿病発症のリスク因子に対する介入の効果などは確認できないといった限界があります。

※本研究の内容は、すべて著者の意見であり、環境省及び国立環境研究所の見解ではありません。

ポイント

- HbA1c値が4.9%以下の群と比較して、通常健診では正常範囲とされている5.0%から5.4%の群でも妊娠糖尿病の発症に関連が見られました。
- 妊娠糖尿病は、妊娠高血圧症候群※²や羊水過多、早産といった周産期合併症の発症との関連が見られました。
- この研究論文は2021年10月22日付で学術雑誌「Journal of Diabetes Investigation」にonline掲載されました。

1. 研究の背景

子どもの健康と環境に関する全国調査（以下、「エコチル調査」）は、胎児期から小児期にかけての化学物質ばく露が子どもの健康に与える影響を明らかにするために、平成 22(2010)年度から全国で約 10 万組の親子を対象として環境省が開始した、大規模かつ長期にわたる出生コホート調査です。母体血や臍帯血、母乳、血液、尿、乳歯等の生体試料を採取し保存・分析するとともに、追跡調査を行い、子どもの健康と化学物質等の環境要因との関係を明らかにしています。

エコチル調査は、国立環境研究所に研究の中心機関としてコアセンターを、国立成育医療研究センターに医学的支援のためのメディカルサポートセンターを、また、日本の各地域で調査を行うために公募で選定された 15 の大学等に地域の調査の拠点となるユニットセンターを設置し、環境省と共に各関係機関が協働して実施しています。

【エコチル調査 HP】

環境省 <https://www.env.go.jp/chemi/ceh/>

エコチル調査コアセンター <https://www.nies.go.jp/jecs/index.html>

エコチル調査甲信ユニットセンター <http://ecochil-koushin.jp/yamanashi/>

妊娠糖尿病とは、妊娠中に初めて指摘された糖代謝異常のことを指し、インスリンが効きにくくなることで血糖値が上昇する疾患です。妊娠糖尿病は様々な周産期合併症の要因となりうることが知られており、さらに長期的には 2 型糖尿病の発症にも関与することが報告されています。

そのため、妊娠糖尿病の予防、スクリーニング、早期診断・治療が非常に重要であり、米国では妊娠前に耐糖能（血糖値が高くなった時に正常値まで下げる能力）の指標である HbA1c 値を 6%未満にすることを推奨しています。アジア人は欧米人と比較してインスリン分泌能力が低いことが知られており、HbA1c 値が欧米人における正常範囲であっても妊娠糖尿病のリスクがある可能性が指摘されていますが、これまでアジア人を対象とした大規模な研究はありませんでした。

そこで、今回、糖尿病を罹患していない日本人を対象に、妊娠時の HbA1c 値が妊娠糖尿病とどのように関連しているのかを解析しました。

2. 研究内容と成果

エコチル調査参加者のうち、妊娠糖尿病の診断や HbA1c 値の情報がない人、糖尿病の既往がある人、HbA1c 値 6.5%以上の人を除いた 89,799 人の妊婦を対象としました。全体の解析のほか、HbA1c 値が「4.9%以下」「5.0%以上 5.4%以下」「5.5%以上 5.9%以下」「6.0%以上 6.4%以下」の 4 群に分け、妊娠時の HbA1c 値と妊娠糖尿病の発症についてロジスティック回帰分析^{※3}を行いました。

その結果、全体ではオッズ比^{※4}1.20 で、HbA1c 値と妊娠糖尿病の発症に関連が見られました。さらに、HbA1c 値 5.0%以上 5.4%以下、5.5%以上 5.9%以下、6.0%以上 6.4%以下の群において、HbA1c 値と妊娠糖尿病の発症に関連が見られました。

また、HbA1c 値 4.9%以下の群と比較して、HbA1c 値 5.0%以上 5.4%以下の群では、妊娠糖尿病の発症が 1.32 倍となるという関連が見られました。前述の通り、米国では妊娠前の HbA1c 値は 6%未満が推奨されています。日本では妊娠前の HbA1c 値に明確な基準はありませんが、一般的な健診では 5.5%前後に基準値を設けていることが多いです。しかし、今回の解析により、正常範囲とされている HbA1c 値 5.0%以上 5.4%以下であっても妊娠糖尿病の発症のリスクが高い可能性が示唆されました。

さらに、妊娠糖尿病と診断された妊婦では、妊娠糖尿病と診断されていない妊婦に比べて、妊娠高血圧症候群の発症が 1.41 倍、羊水過多が 2.99 倍、早産が 1.23 倍になるという関連も見られました。このような事実は以前から知られていたことですが、妊娠糖尿病の危険性が認識され診断・治療が確立している現代においても、妊娠糖尿病は以前と変わらず様々な周産期合併症のリスクとなることが改めて示されたことになります。

これまでに、妊娠早期に食事・運動療法による介入を行うことで妊娠糖尿病の発症リスクを減少させることができると報告されており、今回の解析結果から、妊娠早期に食事・運動療法による介入が必要な妊婦の同定につながることを期待されます。

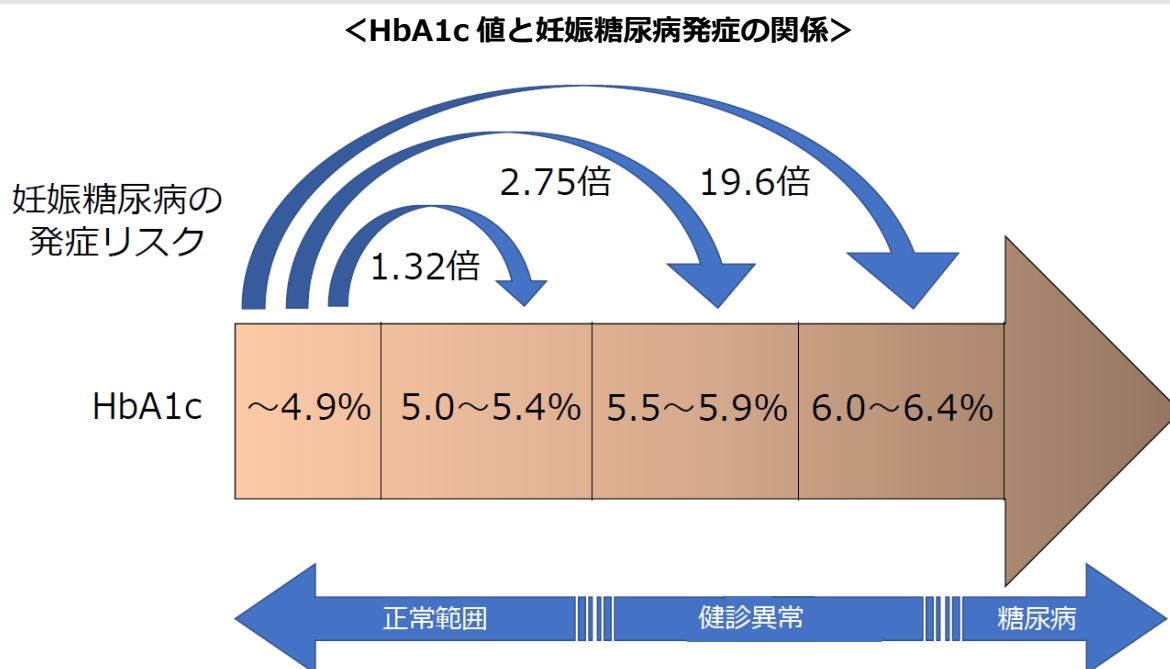
なお、本研究の限界点は、妊婦・主治医への質問票による調査の解析であり、HbA1c 値の測定時期が 1 人 1 人の対象者で異なる点や(中央値は妊娠 15 週)、妊娠糖尿病の発症リスクとして既に知られている糖尿病の家族歴や尿糖陽性などに関する情報を収集していない点などが挙げられます。

3. 今後の展開

今回明らかになった妊娠時の HbA1c 値と妊娠糖尿病との関連について、実際に HbA1c 値を目安にして妊娠早期から食事・運動療法による介入を行った結果、妊娠糖尿病の発症リスクを下げることをできるかを検証する必要があります。

その際、今回示した HbA1c 値の目安を達成するために、安全性が確立していない過度な糖質制限を行う食事療法や運動強度の高い運動療法を妊娠中に行うことは推奨されません。医師と相談しながら適切な食事・運動療法を実施することが重要です。

4. 参考図



HbA1c 値は、一般の健診において 5.5%前後以上で異常と判定されることが多く、6.5%前後以上では糖尿病と診断されることが多くなってきます。上の図は、HbA1c 値 4.9%以下の群を基準に、HbA1c 値 5.0%以上 5.4%以下、5.5%以上 5.9%以下、6.0%以上 6.4%以下の群ではどの程度、妊娠糖尿病の発症リスクが高いかを示しています。

HbA1c 値が一般の健診で異常と判定される 5.5%以上 5.9%以下や 6.0%以上 6.4%以下の群において、妊娠糖尿病の発症リスクが高かったことに加え、これまで正常範囲と判定されることが多かった HbA1c 値 5.0%以上 5.4%以下の群においても妊娠糖尿病の発症リスクが高かったこととの関連が示されました。

5. 用語解説

※¹糖化ヘモグロビン値：過去 1-2 か月間の血糖値の平均的な高低の程度を表す指標で、HbA1c(ヘモグロビンエーワンシー)とも言われます。糖尿病の診断基準の 1 つに HbA1c 値 6.5%以上という項目がありますが、健診では 5.5%から 6.0%の間で基準を定められていることが多いです。

※² 妊娠高血圧症候群：妊娠中に高血圧を認めること。妊婦のけいれん発作や脳出血を引き起こすことがあります。また赤ちゃんの発育や状態が悪くなります。

※³ ロジスティック回帰分析：ある事象が発生する確率を統計学的に予測する分析手法です。本研究では主に妊娠糖尿病が発症する確率を糖化ヘモグロビン値などから予測しています。

※⁴ オッズ比：ロジスティック回帰分析などにより統計分析した際に算出される、ある事象の発生しやすさを示す統計的な尺度のことです。本研究では主に糖化ヘモグロビン値が変化した場合にどの程度妊娠糖尿病の発症しやすさが変化するかを検討しています。

6. 発表論文

題名：Association of glycated hemoglobin at early stage of pregnancy with the risk of gestational diabetes mellitus among non-diabetic women in Japan: The Japan Environment and Children's Study

著者名：Tetsuo Sekine¹, Kyoichiro Tsuchiya¹, Hiroyuki Uchinuma¹, Sayaka Horiuchi², Megumi Kushima², Sanae Otawa², Hiroshi Yokomichi³, Kunio Miyake³, Yuka Akiyama³, Tadao Ooka³, Reiji Kojima³, Ryoji Shinohara², Shuji Hirata⁴, Zentaro Yamagata^{2,3}, and The Japan Environment and Children's Study Group⁵

¹ 関根哲生、土屋恭一郎、内沼裕幸：山梨大学医学部糖尿病・内分泌内科学講座

² 堀内清華、久島萌、小田和早苗、篠原亮次、山縣然太郎：山梨大学大学院総合研究部附属出生コホート研究センター

³ 横道洋司、三宅邦夫、秋山有佳、大岡忠生、小島令嗣、山縣然太郎：山梨大学大学院総合研究部医学域社会医学講座

⁴ 平田修司：山梨大学医学部産婦人科学講座

⁵ グループ：コアセンター長、メディカルサポートセンター代表、各ユニットセンター長

掲載誌：Journal of Diabetes Investigation

DOI: 10.1111/jdi.13701