

学位論文審査結果の要旨

氏名	高門 美沙季
審査委員	主査 杉山 隆 副査 川本 龍一 副査 永井 将弘 副査 菊川 忠彦 副査 三宅 映己

論文名： 自己採尿による在宅耐糖能異常スクリーニングにおける
尿中ミオイノシトールの有用性の検討

審査結果の要旨

【背景・目的】

近年、糖尿病患者罹患数は増加の一途を辿っており、現在、世界で約4億人以上が糖尿病に罹患している。そのうち4分の1は自身が糖尿病であることを知らない。さらに、糖尿病患者の約70%は途上国に存在しており、経済的問題等から病院受診が困難な状態にある。糖尿病やその合併症を予防するためにも、精度が高く、かつ簡易、安価な耐糖能異常の早期発見法の開発が必要である。

ミオイノシトール(MI)は、D-グルコースに類似した構造の分子であり、生体内に広く存在し、体外から食物より1日約1gが供給され、腎臓でグルコース-6-リン酸を経由して約2gが産生されている。MIは、高血糖状態では尿細管において糖により吸収を阻害され尿中に排泄される。尿糖は細菌などの影響を受けやすく不安定であるのに対し、尿中MIは室温で約7日間安定である。また、尿糖には排泄閾値が存在するが、尿中MIには閾値がなく、血糖上昇に伴い排泄量が増加することが知られている。このような背景より、耐糖能異常者の発見に有効な可能性が示唆されているが、現時点でその有効性に関する検討はほとんどされていない。

そこで、在宅におけるテストミール負荷前後の自己採尿による尿中MI測定の糖尿病に対する早期スクリーニング法の有効性に関する検討を行った。

【方法】

本研究は愛媛大学医学部の倫理委員会により承認され、実施した。住民ボランティア120名を用い、糖尿病の既往者4名と腎機能障害(eGFR 30 ml/min/1.73²未満)者1名を除外した115名(男性36名、平均年齢55歳)を対象とした。115名全例に75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)、HbA1c値の測定を施行し、米国糖尿病学会(ADA)の診断基準により

耐糖能異常を評価した。検査施行後、同一週内に在宅において、①起床時、②AM8時の負荷前、③テストミールとして、カロリーメイト[®]5本分(500kcal：炭水化物 50.9 g, 脂質 27.8 g, 蛋白 10.5g；75gOGTTの2h血糖値とテストミール負荷後1h血糖値との相関 $R=0.82$, $p<0.001$)を摂取し、食後2～3時間に採尿すると共に尿中MIを測定した。起床時、負荷前、負荷後の尿中MIの糖尿病診断における有用性について、ROC解析を行った。尿中MIは酵素サイクリング法を用いて測定した。

【結果】

75gOGTTとHbA1cにより耐糖能を評価した結果、正常型(NGT)63名、境界型(IGT)29名、糖尿病型(DM)23名であった。多変量解析の結果、自宅で採尿した尿中MIは病院で採血した血糖指標と良い相関を認めた。尿糖は、負荷後2時間でのみ糖尿病型が正常型、境界型に比し高かった。尿中MIは、起床時、テストミール負荷前、負荷後のすべての時間帯において糖尿病型が正常型よりも高く、起床時には境界型が正常型よりも高かった。さらに、起床時と負荷後2時間では、性・年齢・BMI・クレアチニンで調整後も有意差を認めた。

起床時、テストミール負荷前、負荷後の尿中MI、尿糖、HbA1cについて耐糖能異常(IGT+DM)の診断能力を比較した。その結果、尿中MIの中では負荷後2時間の尿中MIが最も有用であり、耐糖能異常(IGT+DM)を診断するためのROC曲線下面積(AUC ROC)は0.74、カットオフ値27 mg/gCrにおいて感度は60%、特異度は81%であった。感度はHbA1c(48%)よりも高かった。負荷後2時間の尿糖のAUC ROCは0.66と低かった。糖尿病のみを診断するためのAUC ROCは0.83、カットオフ値32 mg/gCrにおいて感度は76%、特異度は81%であった。

【考察】

糖尿病の早期発見に有用な75gOGTTは、医療機関受診と頻回の採血が必要である。一方、本研究において用いたカロリーメイト[®]と尿中MIを用いたスクリーニング法は、全国どこでも同一の負荷食が容易に安価に入手でき、極端な高血糖も生じにくい安全であると考えられる。また、在宅において簡便に自己採尿施行できる検査である。今後は、尿中MIの室温でも安定な特性を生かし、在宅で規定食後に自己採尿した尿の検査施設への郵送による糖尿病スクリーニングなどへの応用が望まれる。

ADAでは耐糖能異常のスクリーニングとしてHbA1c 5.7%以上、空腹時血糖100 mg/dl以上という基準が用いられているが、この検査を本研究の対象に当てはめると感度が48%と低く偽陰性率が52%と高かった。そこで、ADAの基準に尿中MI検査を組み合わせると、偽陰性率が25～30%減り、効率的な検査が可能になることが想定された。尿中MIスクリーニングの陽性者に対して75gOGTTを行い、耐糖能異常を確定するシステムを確立すれば、75gOGTT負荷対象者の効率的な選択、さらには受診者の増加、費用の低下が期待される。また、わが国のみならず途上国においても、より多くの糖尿病の早期発見・早期治療が効率よく行える可能性がある。

【結論】

在宅における負荷食後の尿中MIは、精度が高く簡便な耐糖能異常スクリーニング法として有用であることが示唆された。

本論文の公開審査会は平成31年1月31日に開催された。申請者は研究内容を英語で明確に口頭発表した。その後、審査委員より、尿中MIの具体的な測定法、MIのトランスポーターを含めたブドウ糖とMIの尿中排泄に関するメカニズムの相違、腎機能低下症例に値する尿中MI測定の妥当性、サンプルとしての尿の安定性(高温、凍結等)、尿潜血や蛋白尿を認める場合の尿中MIの妥当性、尿中MI測定の再現性、本研究のアウトカムは糖尿病とIGTであるが、対象をIGTに絞った場合はどうか、今後の臨床現場での方向性、等多面的な質問がなされた。申請者はそれらの質問に対する確に回答した。審査委員は申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、実験ノートもしっかり記載されていることも確認し、本論文が博士(医学)の学位授与に値すると判定した。