【182】

氏　名（本籍）	菊池浩子（東京都）
学位の種類	博　士（医　学）
学位記番号	博甲第 3442 号
学位授与年月日	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	2型糖尿病におけるインスリン治療導入判定要因の解析に関する研究

主　査	筑波大学教授	医学博士	山口　巖
副　査	筑波大学教授	医学博士	浦山　修
副　査	筑波大学助教授	医学博士	松崎一葉
副　査	筑波大学講師	医学博士	竹越一博

論文の内容の要旨

（目的）

インスリン分泌不全とインスリン抵抗性の総和であるインスリン作用不足の病態を示す臨床的指標は，いまだ確立されていない。身体的経済的負担の少ない指標は，医療者側からも糖尿病者側からも強く望まれるところである。そこで，現在汎用されている臨床検査項目を組み合わせてインスリン作用不足を評価する指標を多変量解析の手法によって検討することを本研究の目的とした。

（対象と方法）

指標項目の検索：筑波大学附属病院に入院した経口血糖降下剤で治療中の2型糖尿病患者で，血糖コントロール不良（HbA1c ＞ 8.0%）の48症例を対象に，筑波大学代謝内分泌内科の糖尿病診療方針によりインスリン治療が導入された症例群とインスリンを使わずに血糖コントロールが改善された症例群に分け，治療方針（インスリン導入・非導入）決定以前の入院中に測定された臨床検査値を両群間で比較した。この群間でt検定を行い，統計的な有意差が認められた項目を抽出し，算出検査方法が独立している項目について，判別分析／変数増加逐次法により指標項目を選び，それらの組み合わせによる判別の正答率・感度・特異度を得た。さらにreceiver-operating-characteristic（ROC）曲線下の面積から指標としての有効性を検討し，ロジスティック回帰分析により指標としての妥当性を検討した。

変動の要因解析：外来受診2型糖尿病患者のうち血糖コントロールが不良（HbA1c ＞ 8.0%）の104症例を対象に血清Cl値測定を行い，測定条件を限定して変動の要因解析を，有機酸と電解質の測定値に関して行った。

（結果）

多変量解析の結果から，低BMI，高空腹時血糖（FPG）値，低血清Cl値の3項目がインスリン導入群に有意な特徴であることが判明した。これら3項目でのインスリン導入・非導入の判別率は85.4%であり，

感度は86.4%，特異度は84.6%であった。各項目の正純判別関数係数を重みとした判別得点による感度は86.4%，特異度76.9%であった。ROC曲線下面積はBMIが0.906（標準誤差SE0.042），FPGが0.807（SE0.067），Clが0.788SE（0.070）であった。血清Cl値の平均測定差異は2.6mEq/ℓであった。

（考察）

判別得点の感度・特異度・妥当性の検討から，BMI，FPG値，血清Cl値の3項目によるインスリン作用不足の病態判定は，臨床応用に際して有益であるが，血清Cl値は測定値そのものに含まれる誤差を考慮する必要があるため，現段階では傍証としての利用が妥当であると考えられた。また，血清Cl値低下の機序として，高血糖に起因する低Na血症に付随する変動と，インスリン不足に起因する脂質代謝ならびに糖新生の亢進による有機酸の増加と生体内の複数の緩衝系の相互作用が，酸塩基平衡を介して血清Cl値を低下させている可能性が考えられた。

審査の結果の要旨

インスリン分泌不全とインスリン抵抗性の総和であるインスリン作用不足の病態を総合的に反映する指標を仮定し，現在インスリン作用不足の評価に汎用されている臨床検査項目の組み合わせを多変量解析によって検討した。インスリン治療が導入された症例群とインスリンを使わずに血糖コントロールが改善された症例群に分類し，治療方針決定以前における臨床検査値を両群間で比較した結果，低BMI，高FPG値，低血清Cl値の3項目がインスリン導入群に有意な特徴であり，臨床応用に際して有益であると考えられるが，新所見である，インスリン導入に際して血清Cl値が指標になり得ることの示唆は血清Cl値の測定値の誤差を考慮する必要性から現段階では傍証としての利用が妥当と結論している。血糖コントロール不良の定義，対象の分類の意義，統計法について討論が行われ，今後の糖尿病治療の発展に貢献する研究論文であることが高く評価された。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。