

糖尿病スクリーニングにおける随時血糖の 有用性に関する検討 HbA_{1c} および尿糖との比較

津久井 智* 山口 好是^{2*} 小林 功*

目的 糖尿病スクリーニングにおける随時血糖検査の有用性について、HbA_{1c} および尿糖検査と比較して検討した。

方法 1,024人の地域住民を対象に随時血糖と尿糖を測定した。つぎに、経口糖負荷試験 (OGTT) の参加を求め、それに応じた290人を対象に WHO の基準に従い75 g OGTT を施行し、同時に HbA_{1c} を測定した。随時血糖と HbA_{1c} の receiver operating characteristic (ROC) 曲線を作成し、得られた ROC 曲線下の面積 (AUC) を求め比較した。尿糖は±以上を陽性と判定した。

成績 随時血糖の ROC 曲線の AUC (±SE) は0.66±0.06、HbA_{1c} は0.86±0.04であり、HbA_{1c} は随時血糖に比べ有意に優れていた (p<0.01)。血糖140 mg/dl をカットオフ値とした場合の感度は61%、特異度は62%であり、一方、HbA_{1c} は感度61%の時の特異度は93%であった。また、尿糖±以上を陽性とした場合の感度は18%、特異度は93%であった。

結論 地域住民を対象にした糖尿病スクリーニング検査としての随時血糖の有用性は、尿糖には優るものの HbA_{1c} に比較して劣ることが示唆された。

Key words : 糖尿病, スクリーニング, ROC 分析, 随時血糖, HbA_{1c}, 尿糖

I 緒 言

集団で実施する糖尿病のスクリーニング検査には、検体の採取が容易な尿糖や随時血糖検査が広く用いられている。しかし、これらの検査は食事の影響を受けるので、採血時の条件の影響を受けないグリコヘモグロビン (HbA_{1c}) などの指標を用いた糖尿病スクリーニング法が提唱されてきた^{1~6)}。HbA_{1c}、フルクトサミンや1,5-anhydroglucitol を比較した過去の研究では、HbA_{1c} が最も優れるとする報告が多い^{5,6)}。しかし、糖尿病スクリーニング検査における HbA_{1c} の有用性については意見が分かれている^{7,8)}。

一方、老人保健法に基づく健康診査の糖尿病に関する検査は、従来、選択検査として経口糖負荷試験 (OGTT) が用いられてきたが、平成8年度から、OGTT に代わって HbA_{1c} 検査が導入さ

れた。しかし、いわゆる1次スクリーニング検査には血糖 (および尿糖) が用いられ、HbA_{1c} は2次検査として、1次スクリーニング陽性者のみを対象とする。したがって、随時血糖が糖尿病スクリーニング検査としてどの程度有用であるかに興味を持たれるが、その有用性に関して HbA_{1c} と比較した報告はほとんどみられない。

そこで、私たちは receiver operating characteristic (ROC) 分析を用いて、糖尿病スクリーニングにおける随時血糖検査の有用性を HbA_{1c} および尿糖検査と比較し検討した。

II 研究方法

群馬県内の K 村の地域住民1,024人を対象に、基本健康診査において随時血糖および尿糖を測定し、採血時に検査前の食事状況と糖尿病治療歴を問診した。つぎに、OGTT の必要性を説明し、協力に応じた290人を対象に血糖測定から1ヵ月以内に75 g OGTT を施行し、負荷前に HbA_{1c} を測定した。このうち2人は1次検診時に随時尿が採取できなかった。なお、糖尿病の治療を受けて

* 群馬大学医学部臨床検査医学

^{2*} 群馬大学医学部第一内科

連絡先: 〒371 前橋市昭和町 3-39-15

群馬大学医学部臨床検査医学 津久井 智

いる22人は呼びかけの対象から除いた。対象の食事から血糖採血までの時間は平均147分で、内訳は空腹時3人、食後60分未満6人、60分以上120分未満76人、120分以上194人、および不明11人であった。

血糖はグルコースオキシダーゼ法、尿糖はグルコースオキシダーゼ法による試験紙法、HbA_{1c}はHPLC法(京都第一科学, Hi-AUTO A_{1c})を用いて、それぞれ測定した。なお、HbA_{1c}は不安定分画を含んだ測定値である。OGTTの結果は、WHO専門委員会の判定基準を用い、正常, impaired glucose tolerance (IGT), および糖尿病の3群に分類した⁹⁾。

つぎに、血糖とHbA_{1c}のカットオフ値を変化させて感度と特異度を求め、それを用いてROC曲線を作成した。ROC曲線の比較は、HanleyとMcNeilの方法¹⁰⁾によって曲線下の面積(AUC)と標準誤差(SE)を計算し、有意差を検定した。なお、尿糖は±以上を陽性として、感度と特異度を計算した。2群間の検定は、Mann-Whitney U test または χ^2 検定を用いた。

Ⅲ 研究結果

1. OGTTの結果と各指標の比較

OGTTの結果、正常187人、IGT 70人、糖尿病33人に分類された。糖尿病群、非糖尿病群別の各指標の結果を表1に示す。HbA_{1c}および随時血糖は非糖尿病群に比べ糖尿病群で有意に高値であった。また、尿糖±以上の者は非糖尿病群17人、糖尿病群27人であり、糖尿病群で有意に高率であった。

2. 各スクリーニング指標の比較

随時血糖とHbA_{1c}のROC曲線を図1に示す。ROC曲線はx軸に偽陽性率(1-特異度)を、y軸に真陽性率(感度)をプロットした曲線である。随時血糖のROC曲線のAUC(±SE)は0.66±0.06、HbA_{1c}のAUCは0.86±0.04であった。ROC曲線の比較では、HbA_{1c}は随時血糖に比べ左上に位置し、統計的に有意に優れていた(p<0.01)。また、尿糖±以上を陽性とした場合の感度は18%、特異度は93%であった。

Ⅳ 考 察

最近のOGTTによる調査では、糖尿病の有病

表1 対象者の各指標の比較

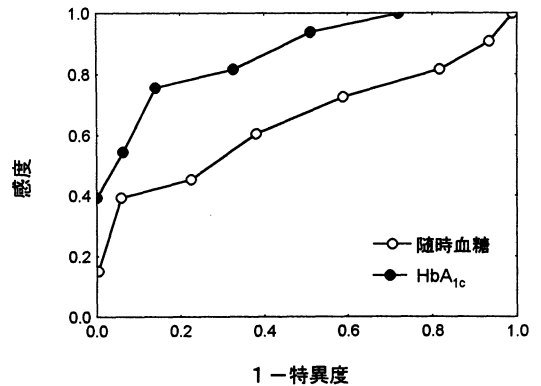
	非糖尿病群 (n=257)	糖尿病群 (n=33)
年齢(歳)	57.5±11.6	61.4±10.2
随時血糖(mg/dl)	135.9±24.3	155.8±42.2*
HbA _{1c} (%)	6.0±0.4	7.5±1.6**
尿糖(-/±~)	238/17	6/27**

尿糖は人数、他は平均±標準偏差；

* p<0.01, ** p<0.001

非糖尿病群のうち2人は採尿できず。

図1 随時血糖とHbA_{1c}のReceiver operating characteristic 曲線の比較



率は45歳以上で約12%に及ぶと報告されている¹¹⁾。老人保健法においても糖尿病対策が重要な課題となり、保健事業第3次計画の初年度(平成4年度)から、重点健康教育および重点健康相談に新たに糖尿病予防が取り入れられた。さらに、平成8年度から糖尿病に関する選択検査は、OGTTの代わりにHbA_{1c}検査が導入された。しかし、1次スクリーニング(必須検査)には血糖と尿糖検査が用いられ、HbA_{1c}検査は受診者全員を対象としない。

一般的に、地域住民を対象にした集団検診では空腹時の採血は困難であることが多い。また、随時血糖は食事から採血までの時間と食事量の影響を受けるので、その結果の判定が難しい。アメリカ糖尿病協会では血糖を糖尿病スクリーニングに用いる場合に、空腹時血糖>115 mg/dlまたは随時血糖>160 mg/dlの基準を示している¹²⁾。一方、老人保健法の健康診査における「糖尿病に関する検査の取扱要領」で示された基準では、空腹時血糖110 mg/dl以上140 mg/dl未満、または随

時血糖140 mg/dl以上200 mg/dl未満の者がHbA_{1c}検査の対象になる。ここで、食後8時間以上を空腹とみなし、随時血糖は一律の基準で判定する。今回の対象において血糖140 mg/dlをカットオフ値とした場合、感度は61%、特異度は62%であった。一方、HbA_{1c}は感度61%の時に特異度93%であり、随時血糖に比べ高い特異度が得られた。随時血糖は、食事から採血までの時間により基準を変えてその感度と特異度を改善できる可能性があるが、どのような基準が適当かは明らかではない。

HbA_{1c}測定はOGTTの空腹時の検体を用い、随時血糖測定と同じ検体ではない。HbA_{1c}値は過去6~8週間の平均血糖を反映し比較的安定していると考えられるが、随時血糖値は食事の影響を受けるので、別の集団を対象に検討した場合は結果が異なる可能性がある。今回の結果を確かめるためには、対象となる集団を変えてさらに同様の調査をすることが望まれる。ただし、本研究の随時血糖測定は通常の基本健康診査における採血であり、採血時間の平均は食後約2時間半であった。これは、一般に実施されている基本健康診査の採血状況とほぼ同様と考えてよいだろう。なお、HbA_{1c}は不安定分画を含む測定値であるが、永井ら⁴⁾は、空腹時では不安定分画を含むか含まないかによってスクリーニング検査の有効性に差がないことを報告している。

今回のOGTTの対象は希望者であるので、糖尿病家族歴を有する者や糖尿病に関心のある者が含まれやすい可能性は否定できない。このような偏りが生じた場合、得られた結果は実際より高くなることが考えられる。地域住民を対象とした報告⁵⁾では、HbA_{1c} 5.6%をカットオフ値とした時の感度と特異度はそれぞれ77%、76%であり、人間ドック受診者を対象とした報告³⁾では、HbA_{1c} 6.5%でそれぞれ79%、82%であった。私たちの結果は、HbA_{1c} 6.2%をカットオフ値として感度79%、特異度77%であり、従来の報告とほぼ同程度の有効性であった。

糖尿病スクリーニングにおける随時血糖検査の有用性を検討した報告は少なく、Anderssonら¹³⁾は随時血糖と尿糖を比較し、随時血糖の感度は73%、特異度は95%で、尿糖はそれぞれ23%、99%と報告している。今回の研究に比べ随時血糖

の特異度が高いのは、血糖8 mmol/l (144 mg/dl)以上で1次スクリーニングしていることが影響している可能性が考えられる。尿糖に関しては、私たちの結果はさらに感度が低く、また、試験紙法ではこれ以上高い感度を得ることができないので、スクリーニングには適さない。さらに、基本健康診査の基準と同様に随時血糖140 mg/dl以上または尿糖陽性の組み合わせでスクリーニングした場合は、感度64%、特異度は57%であり、血糖単独に比べ有意な改善は認められなかった。

WHOは、随時血糖による方法はかなりの頻度でOGTTによる再検査を必要とし、スクリーニングには適さないとしている⁹⁾。同様に、Newmanら¹⁴⁾は血糖検査による方法は未知の糖尿病患者の発見率が約2,000人の対象で17人と低く、スクリーニング検査として有効でないと結論している。しかし、OGTTは実施方法が繁雑で被験者の負担を強いるので、集団検診に用いることは現実的でない。

集団を対象としたスクリーニング検査の条件として、有効性(感度、特異度が高い検査)と簡易性を備えた検査であることが求められる。今回の検討では、HbA_{1c}は随時血糖や尿糖と比較して、検査の有効性に関しては明らかに優れていた。確かに、HbA_{1c}は血糖に比べ費用が高く、また、日本で広く普及しているHPLC法は集団検診など多数検体を処理するには不向きであるとされている。しかし、最近になってHPLC法の改良や標準化¹⁵⁾、さらに免疫法などの簡易な測定法が確立され、こうした問題点は解消されつつある。

さらに、糖尿病スクリーニングの目的は、無症状態の早期発見により合併症を予防することにある。McCanceら¹⁶⁾は、HbA_{1c}はOGTTと同等に合併症を予知する検査になりうることを報告している。また、最近私たちは、血中1,5-anhydroglucitolと糖尿病家族歴との関連性について報告した¹⁷⁾。このような観点から、HbA_{1c}などの指標をスクリーニングに利用することが糖尿病合併症予防に役立つかどうか、長期間の観察によって検討することが必要である。

(受付 '96. 8.20)
採用 '97. 1.31)

文 献

- 1) Little RR, et al. Relationship of glycosylated hemoglobin to oral glucose tolerance. Implications for diabetes screening. *Diabetes* 1988; 37: 60-64.
 - 2) Swai ABM, et al. Screening for diabetes: Does measurement of serum fructosamine help? *Diabetic Med* 1988; 5: 648-652.
 - 3) 佐々木陽, 他. 空腹時血糖値, HbA_{1c} 値および Fructosamine 値による糖尿病スクリーニングの評価. *臨床病理* 1991; 39: 91-96.
 - 4) Robertson DA, et al. Is serum anhydroglucitol an alternative to the oral glucose tolerance test for diabetes screening? *Diabetic Med* 1993; 10: 56-60.
 - 5) 永井正規, 他. 地域住民に対する糖尿病スクリーニング検査としてのヘモグロビン A_{1c}, フルクトサミン, 1,5-アンヒドログルシトール測定の有効性についての検討. *日本公衛誌* 1993; 40: 205-211.
 - 6) Tsukui S, Kobayashi I. Effects of age and obesity on glycated haemoglobin and 1,5-anhydroglucitol in screening for type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1995; 12: 899-903.
 - 7) Harris MI, Modan M. Screening for NIDDM. Why is there no national program? *Diabetes Care* 1994; 17: 440-444.
 - 8) Knowler WC. Screening for NIDDM. Opportunities for detection, treatment, and prevention. *Diabetes Care* 1994; 17: 445-450.
 - 9) World Health Organization. Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727. Geneva World Health Organization, 1985.
 - 10) Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36.
 - 11) Sekikawa A, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Funagata area, Japan. *Diabetes Care* 1993; 16:570-574.
 - 12) American Diabetes Association. Position statement: Screening for diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 7-9.
 - 13) Andersson DKG, Lundblad L, Svärdsudd K. A model for early diagnosis of Type 2 diabetes mellitus in primary health care. *Diabetic Med* 1992; 10: 167-173.
 - 14) Newman WP, Nelson R, Scheer K. Community screening for diabetes. Low detection rate in a low-risk population. *Diabetes Care* 1994; 17: 363-365.
 - 15) 島 健二, 他. グリコヘモグロビンの標準化に関する委員会報告(続). *糖尿病* 1996; 39: 485-491.
 - 16) McCance DR, et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *Br Med J* 1994; 308: 1323-1328.
 - 17) Tsukui S, Fukumura Y, Kobayashi I. Decreased serum 1,5-anhydroglucitol in nondiabetic subjects with a family history of NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 940-944.
-

USE OF CASUAL PLASMA GLUCOSE LEVELS IN COMMUNITY SCREENING FOR DIABETES MELLITUS

Satoshi TSUKUI*, Yoshiyuki YAMAGUCHI^{2*}, Isao KOBAYASHI*

Key words: Diabetes, Screening, ROC analysis, Casual plasma glucose, HbA_{1c}, Urinary glucose

The aim of this study was to assess the utility of casual plasma glucose as a screening test for diabetes mellitus in lieu of hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) and urinary glucose. Casual plasma glucose and urinary glucose were measured in 1,024 individuals in a rural community. The individuals were then offered participation in an oral glucose tolerance test (OGTT). A 75 g OGTT based on WHO criteria was performed and HbA_{1c} was measured in 290 respondents. Receiver operating characteristic (ROC) curves for casual plasma glucose and HbA_{1c} were constructed and the areas under ROC curves for the tests were calculated. The area under the ROC curve for HbA_{1c} was significantly higher than that for casual plasma glucose ($p < 0.01$). The sensitivity and specificity for casual plasma glucose > 140 mg/dl were 61% and 62%, respectively, while the specificity of HbA_{1c} was 93% with a sensitivity of 61%. The sensitivity of urinary glucose was low (only 18%) with a comparable specificity (93%). It is concluded that measurement of casual plasma glucose is inferior to HbA_{1c} as a screening test for diabetes.

* Department of Laboratory Medicine, Gunma University School of Medicine

^{2*} First Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine