

| | |
|-------------|--|
| 氏 名 | 渡辺 珠美 |
| 学 位 の 種 類 | 博士 (医学) |
| 学 位 記 番 号 | 乙第 854 号 |
| 学位授与年月日 | 令和 5 年 8 月 17 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 | 随時血糖が極端外れ高値症例の 72 時間予後予測の検討：症例対照型横断研究 |
| 論 文 審 査 委 員 | (委員長) 教 授 山 田 俊 幸 (委 員) 准教授 三重野 牧 子 准教授 岡 崎 啓 明 |

論文内容の要旨

1 研究目的

日常診療での血液生化学検査の各項目において、基準値を大きく外れた極端な異常高値(以下、極端外れ高値)を示す症例に遭遇することがある。このような極端外れ高値は、適切な対応を取らなければ生命が危険にさらされる可能性のある異常検査値とも考えられ、迅速に予後を予測し対応する必要がある。しかし、随時血糖値 (random plasma glucose; RPG) が極めて高い患者の 72 時間死亡に関連する要因は不明である。

本研究の目的は、罹患疾患によらず、随時血糖が極端外れ高値という俯瞰的視点で、ハードアウトカムとして検査日から 72 時間以内の死亡に着目し、その予後予測モデルを作成することである。この予測モデルは医師の早期の意思決定を助け、生存率を向上させるために最適な治療法を提供できるのではないかと考えた。

2 研究方法

導出用データセット(データセット-A)：当医療センター臨床検査室で 2004 年から 2013 年の 10 年間に血糖値検査を行った 18 歳以上の患者 664,277 人のうち、RPG が 500 mg/dL 以上だった患者 625 人(全体の 0.0941%)を抽出し、同一患者の異時性の重複例では RPG の最高値のみを対象とした。院外心肺停止搬入患者、転帰不明患者、点滴ルートからの誤採血結果を除外した 351 例を対象に、血糖検査実施日から 72 時間後までの死亡をアウトカムとして、後方視的症対照型横断研究をおこなった。短期予後の説明変数の共変量は、年齢、性、身長、体重、喫煙本数、検査時バイタルサイン、血液生化学検査データ、改訂 Charlson comorbidity index ならびに原因疾患とした。患者特性のクロス集計を、名義尺度についてはフィッシャー正確確率検定、連続変数についてはマン・ホイットニーの U 検定を用いて行った。単ロジスティック回帰分析、および多変量ロジスティック回帰分析を実施後、多変量ロジスティック回帰分析にて 72 時間死亡の予測モデルを ROC (Receiver Operating Characteristic)解析した。C 統計量は、ROC 曲線に従って分析した AUC(Area Under the Curve)とした。C 統計量が最も高いモデルを用いて、72 時間死亡の予測モデルを作成し、AUC のブートストラップ法で内的妥当性を検討した。

異なる集団への外挿用データセット(データセット-B)：当医療センター臨床検査室で 2013 年に血糖値検査を行った 18 歳以上の患者 81,391 人のうち、RPG が 300 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満を呈した患者 980 人からデータセット-A と同様の選定基準を満たした 550 例を対象に、導出用データセットの予測式を適応し C 統計量を求めた。

3 研究成果

72 時間後までの致死率は、16/351 例 (4.6%) であった。全ての候補の連続変数を含む Full Model からスタートして、有意性の小さな変数を除外していくステップワイズの変数減少法による変数選択で、3 つの共変量：アルブミン(ALB)、クレアチンキナーゼ(CK)、転移性固形がんの有無の組み合わせが最も適合する関連要因だった。72 時間死亡の予測式は、 $1/[1 + \exp(-5.142 + 0.901\log(\text{CK}) - 1.087(\text{ALB}) + 0.293(\text{転移性固形がんの有無 (1) または (0)})]$ 、C 統計量は 0.856 (95%信頼区間: 0.775-0.937)、感度および特異度は、それぞれ 75.5%、75.5%であった。ブートストラップ法による C 統計量の平均値±標準偏差は 0.868 ± 0.038 であり、導出用データセット-A の C 統計量 0.856 を含んでいた。

この予測式を、外挿用データセットに適応した時の C 統計量は 0.732 (95%信頼区間: 0.535-0.929)だった。

4 研究考察

本研究は、罹患疾患によらず、血糖が極端外れ高値という俯瞰的視点で、随時血糖が極端外れ高値の患者を対象に 72 時間死亡に関連する要因を検討した初めての研究で、その結果、1) RPG が 500 mg/dL 以上を呈した患者の 72 時間致死率は 4.6%、2) 72 時間後までの死亡に関連する主な要因は、低 ALB 血症、血清 CK 値の上昇、転移性固形がんの存在であることが明らかになった。

血清 ALB 値を低下させる病態が死亡率を高めること、また、低 ALB 血症が、心不全、敗血症などの関連要因であることは立証されている。また、高血糖による低ナトリウム血症により横紋筋融解が引き起こされること、低酸素血症に基づく循環障害や ATP 不足による筋組織の細胞膜の透過性が亢進することで血清 CK 値が上昇する。よって、低 ALB 血症と血清 CK 値の上昇が予後を予測するバイオマーカーになりうると考えられた。

高血糖が固形がんの転移や播種の増加につながるという複数の見解が報告されており、転移性固形がん（進行がん）を合併した高血糖はがんの進行やがん治療に影響を及ぼし、さらなるがんの転移を促進し、患者の全身状態を悪化させるため、高血糖患者の致死率に関与したものと考ええる。また、血清 ALB 値の低下は転移性固形がんの独立した関連因子であり、転移性固形がんと血清 CK 値については、CK のうち、CK-MM 分画の出現と前立腺癌の転移との関連性、進行性悪性疾患患者の生存期間や重症度との関連性が示唆されている。本研究では CK アイソザイムまでは確認できておらず、今後追加調査も検討される。

5 結論

随時血糖が 500 mg/dL 以上の極端外れ高値だった症例における 72 時間死亡に関連する独立した要因は、低 ALB 血症、血清 CK 値の上昇、および転移性固形がんの存在であった。さらな

る前向きを検討を要するが、随時血糖が 500 mg/dL 以上の極端外れ高値患者の診療では、低 ALB 血症、血清 CK 値の上昇、および転移性固形がんの有無に注目することで、適切な予後予測判断に資する可能性がある。

論文審査の結果の要旨

検査値が基準値を大きく外れた極端な異常高値（極端外れ高値）には適切な対処が求められる。本研究では、随時血糖値（RPG）に着目し、罹患疾患によらず、RPG が 500 mg/dL 以上を示した患者の 72 時間死亡に関連する要因を解析した。

自治医科大学さいたま医療センターにおいて 10 年間（2004 年～2013 年）で血糖検査を行った 18 歳以上の患者から、RPG が 500 mg/dL 以上を示した患者 351 例を対象に、種々の説明変数につき、多変量ロジスティック回帰分析にて 72 時間死亡の予測モデルを ROC 解析し、C 統計量が最も高いモデルを用いて、72 時間死亡の予測式を作成し、ブートストラップ法で検証した。検証用データセットとして 2013 年の検査施行者から RPG が 300 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満を示した 550 例を対象に、先の予測式を適応し C 統計量を求めた。

死亡例は 16 例で、ステップワイズ回帰分析により、アルブミン、クレアチンキナーゼ（CK）、転移性固形がんの有無、の組み合わせが関連要因として選択された。低アルブミン血症のリスクは周知のことで、高 CK 血症は高血糖での筋傷害に関連していることから選択されたと考察した。得られた予測式の感度および特異度は、それぞれ 75.5%、75.5%であり、C 統計量は 0.856（95% 信頼区間：0.775-0.937）で、ブートストラップ法による C 統計量の平均値±標準偏差は 0.868±0.038 に含まれた。検証用セットに適応した時の C 統計量は 0.732(95%信頼区間：0.535-0.929)であった。

以上より、血糖の極端外れ高値に遭遇した際に、アルブミン、CK、転移性固形がんの有無に留意することで適切な予後予測判断ができる可能性が示され、実際の臨床現場に意義の高い情報を提供する研究であると評価される。また、本研究のような試みを他の検査項目にも発展応用される可能性を示したことも評価される。

試問の結果の要旨

本研究は既に英文誌に accept されたものであるが、そのレビューの過程をおそらく上回る、高度な質問が審査員から寄せられた。発表時にも適切な対応がなされたが、多くの追加検討が要請された。ステップワイズの変数減少法を選択したことの妥当性、ブートストラップ法の利用法、vital sign、TG、CRP、DKA、HbA1c が抜け落ちている可能性、外来・入院別の解析、などである。1 か月ほどの再検討期間に、一部には対応できなかったが、殆どの要請に真摯に対応し、論文の修正、審査員用に追加データの提示がなされた。また、重要な選択項目であった「転移性固形がん

の有無」が残った理由も追記された。もともとの論文の出来に加え、審査員の要請への対応力は医学博士に相応しいと評価され、審査員一同合格と判断した。