

研究課題名:

「定期健康診断にて尿糖陽性を示す大学生における糖代謝指標および1型糖尿病関連自己抗体陽性率の現状に関する調査」

研究代表者: 櫻井健一

- 千葉大学・予防医学センター、
- 研究実施予定期間 委員会承認後より2027年3月31日

1. 研究の背景

1型糖尿病は膵臓からのインスリン分泌が枯渇し、治療のためおよび生命維持のために終生インスリン注射を必要とする疾患である。発症メカニズムとしては自己免疫機序による膵ランゲルハンス島のβ細胞の破壊である。通常、発症・診断時点では膵β細胞はほぼ消失しており、インスリン分泌能の回復は困難である。その診断は、血中インスリンあるいはCペプチドの測定によるインスリン分泌能の低下(枯渇)および膵島自己抗体の存在によりなされる。膵島自己抗体には、膵島細胞抗体(ICA)、インスリン自己抗体(IAA)、抗グルタミン酸脱炭酸酵素65抗体(抗GAD抗体)、インスリンノーマ関連蛋白・IA-2抗体(IA-2抗体)、陽イオン輸送体ZnT8(S1c30A8)抗体(ZnT8抗体)の存在が診断に用いられている。抗GAD抗体は、現在日常臨床において1型糖尿病の診断、発症予知に最も広く使用されている有用な自己抗体であり、5歳未満の小児を除けば、成人においても小児においても高い陽性率を示す(1)。

1型糖尿病の発症様式には、劇症、急性発症、緩徐進行の3つのタイプが存在する。劇症1型糖尿病は疾患の発症から完全な内因性インスリンの枯渇までの期間が極めて短く、数日以内のことも少なくない。急性発症1型糖尿病は小児や若年者に多く認められ、糖尿病症状の発生から診断までの期間が数日から数週間と短く急性発症の様式をとる。しかし、日本における学校健診などのデータから、診断の前から尿糖を示すなどの耐糖能低下を示す徴候が認められる症例も報告されている(2,3)。このような時期であれば内因性インスリン分泌が枯渇する前と考えられる。

近年、海外では1型糖尿病の発症予防の試みがなされており、その有効性を示すデータが報告されている(4)。これらの研究では、1型糖尿病患者の兄弟を対象としている。しかし、1型糖尿病の兄弟を有さない患者も多い。今後の1型糖尿病予防を考える上では、一般集団を対象とした効率的なスクリーニングの開発が望まれる。

千葉大学総合安全衛生管理機構では医学部附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科と共同で学生健診での尿糖陽性者の精密耐糖能評価を行い、その際に膵島自己抗体の測定も行った結果を報告している(5)。その結果では、精密耐糖能評価を行った者について、17%に軽度耐糖能異常を認めた。さらに、この中から2名の膵島自己抗体陽性者(約100人に1人の割合)が存在し、自己抗体陽性判明後の時期は一定しないが彼らは1型糖尿病を発症している。通常、日本人若年集団における1型糖尿病の発症率が10万人・年に1人ということ考えると、高率であると考えられる。尿糖陽性者を対象とした1型糖尿病のスクリーニングが発症前の1型糖尿病の抽出に有用である可能性が示唆される。しかしながら、現状ではサンプルサイズが小さく十分に調査がなされたとは言えない。

2. 研究の目的および意義

本研究では、大学生の定期健診にて尿糖陽性を示した学生における耐糖能および抗GAD抗体陽性率を明らかにすることを目的とする。大学を含め学校健診において行われる尿糖検査では一次健診陽性者に対し、二次健診として再度尿糖検査を空腹時の尿検体を用いて行うことが多い。しかしながら、軽度の耐糖能障害では空腹時血糖の上昇を認めず食後のみ血糖値の上昇を認めることからこの方法では軽度の耐糖能障害を見逃すことになる。また、学校健診での尿糖陽性者から数ヶ月後に1型糖尿病を発症する症例も認められることから、尿糖陽性者において抗GAD抗体を測定し陽性者を検出することは今後開発が見込まれる1型糖尿病予防治療の対象者の抽出にも繋がる。

3. 研究対象者の選定

(1) 選択基準:

千葉大学定期学生健診を受診した者。

健診にて尿糖陽性(試験紙法にて+以上)を示した者のうち本研究への参加に同意した者。健診対象学生は、学部学生および大学院生(正規生)とする。

(2) 除外基準:

以下のいずれかに抵触する患者は本研究に組み入れないこととする。

- 糖尿病治療中の者、副腎皮質ステロイド、ジアゾキサイドなど耐糖能に影響を与える薬物を服用中の者
- 過去に本研究に参加した者

4. 研究の方法および研究の科学的合理性の根拠

観察研究デザイン

[A. データ取得の向き]

- ・前向き(研究開始以降に発生するデータを取得する)

[B1. 横断的研究の場合 関心のある要因(曝露)とアウトカムを一時点で観察する]

・記述統計学的研究

方法

・被験者登録

健診にて尿糖陽性を示した学生に紙面を用いて本研究の目的および方法を説明する。同意を得られた場合、同意書に署名をしてもらった上で本研究への登録をする。

観察・検査・調査・報告項目とスケジュール

- (1) 参加者背景:性別、年齢、身長、体重、現病歴、既往歴(健康診断 Web 問診項目)、家族歴
- (2) 自他覚症状の確認:(健康診断 Web 問診項目)、
- (3) 血液生化学検査:グリコアルブミン(サンリツ)
- (4) 膵島自己抗体検査:抗 GAD 抗体(サンリツ)
- (5) 尿検査:尿糖(健康診断検査項目)

研究スケジュール

項目	研究開始時		研究終了時
時期	健診当日		1-4 週間後
スクリーニング尿検査	○		
患者背景の確認	○		
自他覚症状の確認	○		
同意取得	○		
血液生化学検査	○		
膵島自己抗体検査	○		
結果説明			○*

* グリコアルブミンおよび抗 GAD 抗体の結果は総合安全衛生管理機構にて医師から説明をする。

解析の概要

・本研究は、学生健診での尿糖陽性者における耐糖能(グリコアルブミン)の実態および抗 GAD 抗体陽性者の頻度を調査する者であり、記述統計により結果を表記する。

グリコアルブミンは 15.6% 以上 16.5% 未満を正常高値域、16.5%以上 18.3%未満を境域、18.3% 以上を糖尿病域とし、それぞれの頻度を記述する。

抗 GAD 抗体は 5.0U/ml 以上を陽性とし、その頻度を記述する。

5. 研究実施期間

- 1) 被験者登録期間:2020 年 4 月 1 日から 2027 年 3 月 31 日
- 2) 被験者観察期間:2020 年 4 月 1 日から 2027 年 3 月 31 日
- 3) 研究実施期間 :2020 年 4 月 1 日から 2027 年 3 月 31 日
- 4) 毎年、年次報告を提出する

6. 予期される利益と不利益

利益:

本研究によりグリコアルブミンの測定により被験者が自身の耐糖能の現状を知ることができる。その結果、早期の治療開始が可能となる。また、抗 GAD 抗体陽性が判明した場合、専門医への紹介による早期介入が可能となる。

不利益:

被験者から 10ml の研究用採血を行うが、健康上問題ない量であると考えられる。

万が一、採血時に気分が悪くなった被験者については、すぐに採血を中止し、担当医師が適切な対応を取る。

7. インフォームド・コンセントを受ける手続き

インフォームド・コンセントは倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を対象者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、対象者の自由意思による同意を文書で得る。

8. 研究対象者に緊急かつ明白な危機が生じている状況における研究の取り扱い

本研究は通常の健診において行われるものであり、緊急かつ明白な危機が生じる状況は想定し難い。万が一そのような状況となった場合は、健診業務遂行のマニュアルに従い適切に対処する。

9. 健康被害発生時の対処方法

本研究は、被験者に介入を行う研究ではないため、研究による健康被害の発生は原則としてないものと考えており、特別な補償は設けない。

被験者から10mlの研究用採血を行うので、通常よりも採血の量が増えるが健康上問題ない量であると考え。

万が一、採血時に気分が悪くなった被験者については、すぐに採血を中止し、担当医師が適切な対応を取る。

10. 個人情報の保護方法

個人情報を含む情報を保護するため、検査結果等は「倫理指針」に定められた方法にしたがって、個人情報管理者により連結不可能匿名化する。個人情報の管理には、外部のネットワークと接続されていないコンピュータを用いることとし、その情報は外部記憶装置に暗号化を施した状態で保存して、個人情報分担管理者がその保管場所に厳重に保管するものとする。個人情報管理者には千葉大学総合安全衛生管理機構 生稲直美がその任にあたるものとする。同意撤回後のデータの取り扱いについては、参加者が同意撤回する際に、現在までに収集したすべてのデータを含め削除を求める場合はすべてのデータを破棄する。

11. 研究資金および利益相反

本研究は、奨学寄付金等を用いて遂行する。

奨学寄付金の提供者は、日本イーライリリー株式会社および第一三共株式会社である。奨学寄付金の提供者は研究の企画、運営、解析、論文執筆に関与しない。

12. 試料・情報の2次利用および他研究機関への提供の可能性

試料及び情報の2次利用および他研究機関への提供は想定していない。

13. 研究組織

- ◆ 研究機関: 千葉大学予防医学センター、総合安全衛生管理機構

研究組織と役割分担

千葉大学予防医学センター

教授	○櫻井健一	本研究の管理と遂行の総責任、データ解析。
准教授	越坂理也	データ解析

千葉大学 総合安全衛生管理機構

教授	潤間励子	プロトコール作成、本研究の管理と遂行
助教	金子ひより	本研究の管理と遂行
看護師	吉田智子	研究対象者への説明と同意の取得
看護師	生稲直美	研究対象者への説明と同意の取得
看護師	岩倉かおり	研究対象者への説明と同意の取得
看護師	田中敦子	研究対象者への説明と同意の取得
看護師	水谷知聖	研究対象者への説明と同意の取得
臨床検査技師	星 成代	スクリーニング尿検査の実施(学生健診時)

14. 記録等の保管

(1) 試験等に係る文書等の保管

参加者の情報の原本については、総合安全衛生管理機構内の鍵のかかる部屋で保管する。参加者情報は電子データ化され、各データは総合安全衛生管理機構内のコンピュータ内に個人情報と切り離した状態で研究終了後10年間保管される。保管期間終了後、電子データはコンピュータ内から消去する。

(2) 試験等に係る試料の保管

血液等の試料については保管をしない。

15. 研究成果の発表方法

本研究で得られた結果は、学会発表および学術論文として公表する。研究成果発表の際、個人が識別できる情報は発表内容に含まない。

16. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼

本研究に要する検査費用はすべて研究費を用いるため、対象者に経済的な負担は生じない。

17. 参考資料・文献リスト

1. 丸山 太郎 東 宏一郎 1 型糖尿病関連自己抗体 糖尿病 52(8):675-677, 2009
2. 河野 斉 学校検尿による糖尿病検診、10 年間の検討 平成 11 年度厚生科学研究・子ども家庭総合研究事業「小児糖尿病・生活習慣病の発症要因、治療、予防に関する研究」研究協力者研究報告書
3. 澁谷麻由美, 広瀬 寛, 當仲 香, 高山 昌子, 松本 可愛, 佐藤幸美子, 戸田 寛子, 堂坂 愛田立 暁子, 高橋 綾, 小坂 桃子, 太田麻紀子, 神田 武志, 横山 裕一, 森 正明, 河邊 博史 大学生健康診断における尿糖陽性者への対応の検討 慶應保健研究 32(1): 071 - 074, 2014
4. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. N Engl J Med 381(7):603-613, 2019
5. 齋藤 佳子, 潤間 励子, 今井 千恵, 生稻 直美, 齊川 郁子, 吉田 智子, 鍋田 満代, 千勝 浩美, 藤本 浩司, 大溪 俊幸, 三木 隆司, 今関 文夫 大学生健診尿糖陽性者の耐糖能とその対応に関する検討 CAMPUS HEALTH 51(2): 93-97, 2014