

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：常見 真吾

専攻分野：高度臨床医育成コース（内科学）

指導教授：曾根 正勝

主論文の題目：

Correlation between Blood Ketones and Exhaled Acetone Measured with a Semiconducting Gas Sensor
(半導体ガスセンサーによる呼気アセトン濃度と血中ケトン体濃度との相関の検討)

共著者：

Yuta Nakamura、Kenichi Yokota、Tomoko Nakagawa、Hidekazu Tsukiyama、Yui Kubo、Takeshi Oyanagi、Ayaka Takemoto、Yoshio Nagai、Yasushi Tanaka、Masakatsu Sone

緒言

ケトン体はアセトン、アセト酢酸(acetoacetic acid: Acac)、3-ヒドロキシ酪酸(3-hydroxybutyric acid: 3-OHBA)からなり、インスリン作用の低下、糖利用の低下時に肝臓で合成される。ケトン体代謝の評価は、糖尿病ケトアシドーシス(DKA)の病態把握や減量の指標となる可能性など臨床的に有益である。既存のケトン体測定方法には尿定性法や3-OHBA迅速測定キットなどが知られる。尿定性法は非侵襲的で簡便だが、DKAで上昇する比率が高い3-OHBAではなくAcacを測定している。3-OHBA迅速測定キットは数秒で結果が判明するが、侵襲があり検査機器は大規模施設でしか採用されていないことが多い。これらの既存の方法に対して、非侵襲的に検体採取ができる呼気中アセトン濃度(Breath acetone: BrAce)測定の応用が試みられている。これまでBrAceはガス

クロマトグラフィー法を用いて測定されてきたが、その測定装置は大型で限られた施設での研究利用に留まっていた。Fat-burning Monitor® (FM-001、タニタ株式会社、東京、日本、2019年)は、半導体センサーと燃料電池式センサーにより BrAce を測定できる健康器具であり、既存のケトン体の評価方法と比較して非侵襲的で簡便で、小型のため運搬も容易であり繰り返し測定できる。FM-001 の測定による BrAce は健常人において、血中ケトン体との相関関係が示唆されているが、糖尿病患者においては検討されていない。そこで我々は、糖尿病患者において FM-001 の測定による BrAce と血中ケトン体との相関関係を評価し、さらに DKA のスクリーニングのためのカットオフ値についても検討した。

方法・対象

2019年9月から2022年3月までに当院糖尿病センターに入院した糖尿病患者のうち、入院時の試験紙法での検査でケトン体が陽性となった症例を対象とした。被検者はうがいをした後、FM-001 のセンサーへ呼気を吹き込み BrAce を測定した。BrAce は2~3回測定し、平均値を算出した。すべての測定は、同じ環境条件下で実施し、測定終了後10分以内に、血液検査を実施した。FM-001 の測定上限は15000 ppb であり、測定上限を超過する症例については除外した。

対象は全例、書面によりインフォームドコンセントを得た。なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認4551号)の承認を得たものである。統計は、相関についてピアソンの相関係数を用いて評価し、有意差検定は Wilcoxon の符号順位検定を使用し、有意水準は $p < 0.05$ を用いた。

結果

糖尿病患者42名を登録し、測定上限を超過した7名を除いた35名(2型糖尿病32名、1型糖尿病3名)を評価の対象とした。患者の年齢

は 52 [40-57] (median [IQR]、以下同様) 歳、BMI 25.8 [22.9-30.2] kg/m² であった。BrAce は 1000 [600-4025] ppb であり、総ケトン体 (total ketone body: TKB)、3-OHBA および Acac は、それぞれ 834 [264-1830] μ mol/L、640 [155-1260] μ mol/L および 178 [67-571] μ mol/L であった。BrAce と TKB との散布図と回帰直線を作成したところ、 $R = 0.828$ と良好な相関関係を得られた。3-OHBA、Acac とも同様に強い相関が得られた ($R = 0.814$ および $R = 0.833$)。STOP DKA プロトコルなどのガイドラインでは、TKB が 1000 μ mol/L を超える場合、DKA を防ぐためにインスリン注射が推奨される。そこで、TKB 1000 μ mol/L に相当する BrAce を推定するために receiver operating characteristic: ROC 曲線分析を行ったところ、カットオフとなる BrAce は 3400 ppb (AUC 0.924、感度 73.3%、特異度 100%) と求められた。次に BrAce 3400 ppb を超過する群 (高値群) と超過しない群 (低値群) に分け、特性を検討した。高値群 11 名、低値群 24 名にて、ケトン体はそれぞれ TKB 2990 [1260-2670] vs 392 [130-932] μ mol/L ($p < 0.0001$)、3-OHBA 2290 [1260-2670] vs 252 [84-652] μ mol/L ($p < 0.0001$)、Acac 758 [571-1290] vs 134 [55-186] μ mol/L ($p < 0.0001$) であり、BrAce 低値群に比して、高値群でケトン体が有意に高値であった。HCO₃⁻ は 23.3 [22.0-24.7] vs 23.7 [21.2-27.2] mEq/L ($p = 0.0393$) で、BrAce 低値群に比して高値群の HCO₃⁻ が有意に低値であった。

考察

糖尿病患者において、FM-001 で測定した BrAce は血中ケトン体と高い相関を認めた。FM-001 は健常者を対象としており、その上限は 15000 ppb と比較的 low 値に設定されている。本研究の回帰直線から BrAce 15000 ppb に対応する TKB は 8181 μ mol/L であった。一般に DKA では TKB は 3800 μ mol/L を超えると言われており、軽症の DKA であれば、FM-001 でも十分評価可能と考えられた。一方重症な DKA では BrAce

1250000 ppb まで上昇することがあり、重症例の病勢評価には不十分であることが示唆された。今後、重症な DKA の経時的な評価を行う際には FM-001 の測定上限の改善の必要性が示唆された。

また、ケトーシスが DKA に進行する可能性があることを示す BrAce カットオフ値は 3400 ppb であった。DKA への発展リスクが高い BrAce のカットオフ値を超過する症例はすべて、DKA リスクが高くなるとされる TKB 1000 $\mu\text{mol/L}$ を超えていた(特異度 100%)。しかし BrAce がカットオフ値未満でも TKB が 1000 $\mu\text{mol/L}$ 程度まで上昇する症例も認められた(感度 73.3%)。これは FM-001 は低濃度域では測定結果にばらつきが出るためと考えられ、BrAce が低値でもケトーシスを完全には除外できない可能性が示唆された。一方、BrAce がカットオフ値未満で、さらに pH <7.30 または $\text{HCO}_3^- < 18 \text{ mEq/L}$ であった症例はなかったことから、3400 ppb というカットオフ値は DKA の除外診断には有用である可能性が示唆された。

結論

FM-001 の測定による BrAce は糖尿病患者であっても TKB と強く相関しており、糖尿病の臨床現場で簡便にケトン体を測定するツールとして有用と考えられた。特に DKA 発症のリスクが高くなるカットオフ値として BrAce 3400 ppb が見出され、それを超える患者に対してさらなる精査と治療を推奨する根拠となり得ると考えられた。