

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月6日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590492

研究課題名（和文）非侵襲型血糖測定検査の感度・特異度からみた医療経済学的検討に関する研究

研究課題名（英文）Medical Economic Evaluation of Noninvasive Blood Glucose Measurement with Respect to Sensitivity and Specificity.

研究代表者

坂巻 弘之（SAKAMAKI HIROYUKI）

名城大学・薬学部・教授

研究者番号：40317334

研究成果の概要（和文）：

非侵襲型検査である呼気分析について、科学的、経済学的有用性の検討を行うことを目的とした。呼気中のアセトンをはじめとする揮発性有機化合物を高効率に濃縮するための針型抽出デバイスを開発し、糖尿病患者および健康者の呼気中アセトン濃度の測定を行い、血液検査との相関について検討を行った。また、支払意思法による経済的価値評価を行った。これらの結果から、呼気分析の糖尿病検査に対する使用可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

The study evaluated the usefulness of breath analysis as a noninvasive method of blood glucose measurement from both the scientific and economic viewpoint. A needle-type extraction device has been developed for efficient condensation of volatile organic substances contained in breath such as acetone, and the acetone concentration in breath was measured in healthy subjects and diabetic patients to evaluate the correlation with values obtained by blood testing. The economic value of this measurement method was evaluated by questionnaire survey on intention to pay in healthy subjects. Results suggest that it would be feasible to use this breath analysis for detection of diabetes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：医療経済学

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は、国民医療費の中でも医療費の伸びが著しく、国の健康政策の中でも重点的な取り組みがなされている。一般的には、糖尿病を検査するためには、血糖値、やグリコヘモグロビン率(HbA1c%)等の検査が実施されるが、これらは、採血（＝侵襲型）による検

査が必要となる。

申請者らは、非侵襲型の検査方法として、呼気を用いた糖尿病の診断方法の確立に関する研究を行ってきており、これまでに、糖尿病患者の呼気中のアセトンとHbA1c%との間に相関性があることを見出してきている。

2. 研究の目的

血糖値やHbA1c%等の血液検査による糖尿病の診断に替わり、非侵襲型血液検査法である呼気中の揮発性有機化合物(VOC)の測定による検査法の有用性と利用可能性を評価する。評価方法として、真陽性、偽陽性、真陰性、偽陰性の割合から感度を、特異度からROC分析を行う。合わせて、実際に呼気検査を病態のスクリーニングに用いた場合の医療費への影響を公表医療費データならびに糖尿病専門医の意見からシュミレーションし、患者アンケートによる仮想市場法に基づく支払意思法金銭価値を求め、費用－便益分析を行うこととした。

3. 研究の方法

患者データは、研究協力者により、呼気、血液の各試料、アンケートによる支払意思額について100例を目標として収集するとともに、医療費データを別途収集する。得られた試料については連携研究者の施設（病院）において、血液試料については、血糖値やHbA1c%等の各種検査項目について測定を行い、呼気試料については、呼気中に含まれるアセトンをはじめとするVOC濃度の分析を行うとともに、血液検査データと呼気中アセトンデータとの相関の検討を行った。患者データの収集は、2か年にわたり実施した。

次いで、患者および一般住民を対象にアンケート方式による支払意思額の調査を行い、本検査法に対する費用-便益分析を行った。調査対象は、連携研究者の施設受診患者と一般住民の一つとして申請者の学生を対象に調査を実施した。ただし、患者データについては、解析に足る数のデータが得られなかったため、一般住民データのみを解析対象とした。

アンケート調査結果をもとに、本検査法の糖尿病診断におけるカットオフ値を暫定的に設定し、真陽性、偽陽性、真陰性、偽陰性の割合から感度、特異度を計算した。なお、

いずれの調査においても調査対象者の同意を取得することとし、調査に先立って、申請者施設において倫理審査を受けた。

4. 研究成果

(1)呼気中揮発性成分濃縮用デバイスの開発

ヒト呼気中に含まれるアセトンをはじめとするVOCを高効率に濃縮して、ガスクロマトグラフィー質量分析計(GC-MS)で高感度分析するための、針型抽出デバイスの開発を行った。

具体的には、呼気中のアセトン、イソブレン、アセトアルデヒド等の揮発性が高いVOCを抽出するために、吸着力が異なる2種類の活性炭粒子を2層に充填した抽出デバイスを開発し、健常者および患者の呼気分析に応用した。

これまでに得られた研究成果を応用して、

脂質代謝によって生成するイソブレンについても、分析を行い、呼気中イソブレン濃度とコレステロール値等の血液検査の結果との相関についても検討を行っている。

(2)呼気試料と血液試料との相関の調査

治療内容（食事・運動、経口血糖降下剤、インスリン）、過去の血糖コントロールレベルをもとにHbA1c%レベル別に分け、血液および呼気サンプルを収集した。研究協力者の施設において、通常の方法により血糖値、HbA1c%値を測定するとともに、連携研究者の施設において、呼気中アセトン濃度の測定を行い、これらの相関について検討を行った。2型糖尿病患者でのHbA1cと呼気中アセトン濃度との相関係数(r)は0.7761であり、強い相関が認められた。

一方、健常者については、呼気中アセトン濃度と血液検査との間に相関関係は見られないことが確認された。一方で、2型糖尿病患者については、呼気中アセトンとHbA1c%との間に明確な相関関係が見られた。さらに、未治療の糖尿病患者では、呼気アセトン濃度について、より明確な違いが見られた。

(3)支払意思法による経済評価（費用-便益分析）

仮想評価法を使ってアンケート調査を行った。その結果を基に、本検査の支払意思額を検討し、経済評価を行った。また、偽陽性が疑われた場合の再検査率の割合について複数の状況設定を行った上で、本検査法への選好を調査した。

それらの結果、本検査への支払意思額の中央値（＝追加便益）は1,000円（平均値1,746円）であることが示された。なお、支払意思額は、男女差や日常の運動・食事週刊にも影響されることも示された。

本検査による再検査率が1割、2割、3割、5割の各シナリオを設定し、それぞれの場合に本検査を選択するかどうかの問いに対しては、再検査率が2割を超得る場合にでも本検査を選択するとしたものが49%であった。

(4)呼気中アセトン濃度検査による糖尿病診断テスト分析

上記の調査において再検査率が2割以内であることが、本検査使用のための前提であると推察されたため、呼気中アセトン濃度による糖尿病診断のカットオフ値（この値であれば糖尿病と判断する値）について複数の値を設定し、その結果として真陽性、偽陽性、真陰性、偽陰性の割合がどのように変化するかを検討した。

その結果、呼気中アセトン濃度でのカットオフ値を300ppb、400ppb、500ppbと設定した場合、それぞれの再検査率の割合は38.1%、

14.3%, 0%となった。特にアセトン濃度のカットオフ値を400ppbとした場合の感度(1.0)・特異度(0.786)・陽性的中度(0.70)・陰性的中度(1.0)が最も良好な値となり、本検査のカットオフ値として400ppbが適当と推察された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計9件)

- ① I. Ueta, K. Takahashi, Y. Saito; "Column Switching Analysis with Packed-Capillary Columns in Gas Chromatography", *Analytical Sciences*, 28, 953-957, 2012, 査読有.
- ② I. Ueta, A. Mizuguchi, K. Fujimura, S. Kawakubo, Y. Saito; "Novel Sample Preparation Technique with Needle-Type Micro-Extraction Device for Volatile Organic Compounds in Indoor Air Samples", *Analytica Chimica Acta*, 746, 77-83, 2012, 査読有.
- ③ 植田郁生, 齊戸美弘; "ガスクロマトグラフィーのための針型試料前処理デバイス" *分析化学*, 60, 833-844, 2011, 査読有.
- ④ S. Shirai, K. Nakane, I. Ueta, Y. Saito; "Retention Behavior of Fluorobenzenes on Fluoro-Derivatized Poly(*p*-phenylene terephthalamide) Fibrous Stationary Phases in Microcolumn Liquid Chromatography", *Chromatography*, 32, 127-133, 2011, 査読有.
- ⑤ K. Nakane, S. Shirai, Y. Saito, Y. Moriwake, I. Ueta, M. Inoue, K. Jinno; "High Temperature Separations on a Polymer-Coated Fibrous Stationary Phase in Microcolumn Liquid Chromatography", *Analytical Sciences*, 27, 811-816, 2011, 査読有.
- ⑥ I. Ueta, Y. Saito, K. Teraoka, H. Matsuura, K. Fujimura, K. Jinno; "Novel Fire Investigation Technique Using Needle Extraction in Gas Chromatography", *Analytical Sciences*, 26, 1127-1132, 2010, 査読有.
- ⑦ S. Shirai, Y. Saito, Y. Sakurai, I. Ueta, K. Jinno; "Retention Behavior on Aminoethyl-Modified Poly(*p*-phenylene terephthalamide) Fiber Stationary Phases in Gas Chromatography", *Analytical Sciences*, 26, 1011-1014, 2010, 査読有.
- ⑧ M. Inoue, Y. Saito, I. Ueta, T. Miura, H. Ohkita, K. Fujimura, K. Jinno; "Rapid Temperature-Programmed Separation and Retention Prediction on Novel Packed-Capillary Column in Gas Chromatography", *Analytical Sciences*, 26, 687-691, 2010, 査読有.
- ⑨ I. Ueta, Y. Saito, K. Teraoka, T. Miura, K. Jinno; "Determination of Volatile Organic

Compounds for a Systematic Evaluation of Third-Hand Smoking", *Analytical Sciences*, 26, 569-574, 2010, 査読有.

〔学会発表〕(計7件)

- ① Y. Saito, I. Ueta, K. Fujimura, S. Ellwood, H. Wada, M. Hosoe, M. Ishiguro, H. Sakamaki, M. Okamoto; "Miniaturized Sample Preparation Needle for Human Breath Analysis in Capillary Gas Chromatography", 2012 International Breath Analysis Meeting (Breath 2012), October 29, 2012, Fairmont Sonoma Mission Inn and Spa, Sonoma, CA, USA.
- ② Y. Saito; "Miniaturized Sample Preparation Devices for Various Analytical Situations," 11th Asia Pacific International Symposium on Microscale Separations and Analysis (APCE 2011), November 26, 2011, University of Tasmania, Hobart, Tasmania, Australia.
- ③ 齊戸美弘; "針型試料前処理デバイスの開発と応用," 日本分析化学会第60年会ガスクロマトグラフィー研究懇談会特別講演会, 2011年9月14日, 愛知県名古屋市・名古屋大学
- ④ Y. Saito; "Miniaturized Sample Preparation Device Designed for Gas Chromatographic Analysis of Various Volatile Organic Compounds," Separation Science Asia 2011--New Horizons in Separation and Detection Techniques--, July 28, 2011, The Biopolis Science Park, Singapore, Singapore.
- ⑤ Y. Saito; "Miniaturized Sample Preparation Device for Gas Chromatographic Analysis of Volatile Organic Compounds," The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010), December 19, 2010, Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, HI, USA.
- ⑥ 齊戸美弘; "マイクロ試料前処理技術の展開," 第41回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2010年11月6日, 愛知県豊橋市・豊橋技術科学大学
- ⑦ Y. Saito; "Sample Preparation Device for Human Breath Analysis in Capillary Gas Chromatography," 34th International Symposium on Capillary Chromatography (ISCC 2010), June 4, 2010, Palazzo dei Congressi, Riva del Garda, Italy.

〔図書〕(計1件)

- ① Y. Saito, I. Ueta, M. Ogawa, K. Jinno; "Needle Trap Devices for Environmental Sample Preparation" in "Comprehensive Sampling and Sample Preparation", J. Pawliszyn (ed.), Elsevier Science B.V., Amsterdam, (2012), Chapter 4.23.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂巻 弘之 (SAKAMAKI HIROYUKI)

名城大学薬学部・教授

研究者番号：40317334

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

岡本 光美 (OKAMORO MITSUYOSHI)

名城大学薬学部・教授

研究者番号：60434619

齊戸 美弘 (SAITO YOSHIHIRO)

豊橋技術科学大学工学部・准教授

研究者番号：00303701