

新しい耐糖能異常(前糖尿病)検出マーカー： 尿中ミオイノシトールの有用性

The New Detection Marker of Glucose Intolerance (pre-diabetes)
— The usefulness of Urinary Myoinositol measurement

やま がた ふみ お やま こし まさる かわ づ しょう じ
山 縣 文 夫¹⁾：山 越 勝²⁾：河 津 捷 二³⁾
Fumio YAMAGATA Masaru YAMAKOSHI Shoji KAWAZU

要 旨

ミオイノシトール (MI) はグルコースと類似の構造を持つ糖アルコールで、室温においても尿中で安定な物質である。従来、その測定にはGC/MSなどの煩雑な装置が必要であったが、今回、酵素ミオイノシトールデヒドロゲナーゼ (MIDH) を用いてサイクリング反応をさせることで、汎用の生化学自動分析装置で測定可能な検査法が開発・市販された。

MIの血清中濃度は耐糖能にほとんど影響を受けず一定の範囲内にあったが、尿中MIは耐糖能が低下すると大量に排泄され、血糖の変動をよく反映した。したがって、同時に測定した尿中クレアチニンで補正した尿中MI排泄指数 (UMI) は、耐糖能低下の補助診断法として有用であり、本年 (平成20年1月) から保険収載され120点が認められた。

そして、糖負荷前と負荷後2時間のUMIの差として得られる Δ UMIは、耐糖能異常を軽度の段階から感度よく検出できる指標であることが明らかにされた。すなわち、空腹時血糖やHbA1cでスクリーニングされた対象者に Δ UMIを測定することで、非観血的・非侵襲的に糖尿病を疑うべき群を効率よく抽出することが可能であった。

以上、 Δ UMIの活用により、糖尿病の精密検査としての75g経口ブドウ糖負荷試験 (75gOGTT) をすべき対象者を予め段階的に選別し、限られた使用可能な医療資源の範囲内で、糖尿病の早期発見、

さらには一次予防介入が軽負担かつ経済的にも効率よく行えることが期待される。

はじめに

わが国における糖尿病の現状を2008年に厚生労働省が報告したデータ¹⁾から見ると、糖尿病患者が820万人、その予備軍が1,050万人と推計されており、予備軍においてはその5年前と比較すると250万人も増加となっている。耐糖能異常は加齢とともに増加することは明らかであるが、特に、アジア系民族においてはその多くが初期に食後高血糖を示すIGTタイプであり、空腹時高血糖をも示す例もあるが、空腹時高血糖のみを示すIFGタイプは少ない^{2,3)}ことが知られている。

今後の糖尿病対策としては、前糖尿病 (pre-diabetes) と呼ばれる境界型 (IFG, IGT) の時期から生活習慣を改善する一次予防に重点を置き、そのための早期発見が鍵となることは、いくつかの大規模臨床試験^{4,5)} などからも明らかである。わが国では2008年度から特定健診・特定保健指導制度⁶⁾ が導入され、いわゆるメタボリックシンドローム対策が厚生労働省の主導で始まった。耐糖能については、早朝空腹時血糖 (FPG) またはグリコヘモグロビン (HbA1c) を判定指標としており、FPGは100mg/dL以上で、または、HbA1cは5.2%以上でリスクとして拾い上げることになっている。HbA1cは過去数カ月間の平均的な血糖値を反映するといわれている

1) 医療法人社団 こころとからだの元氣プラザ、財団法人 東京顕微鏡院

〒102-8288 千代田区九段南 4-8-32

2) 旭化成ファーマ株式会社 診断薬製品部

〒101-8101 千代田区神田神保町 1-105

3) 埼玉医科大学健康管理センター兼総合医療センター 内分泌糖尿病内科

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

1) Kokoro-to-karada-no-genki Plaza, and Tokyo Kenbikyo-in foundation (8-32 Kudan-Minami, 4-Chome Chiyoda-ku, Tokyo)

2) Asahi Kasei Pharma Corporation, Diagnostics Department (105 Kanda-Jinbocho, 1-Chome Chiyoda-ku, Tokyo)

3) Health Management Center, and Department of Endocrinology and Diabetes, Saitama Medical Center, Saitama Medical University (38 Morohongo, Moroyama-machi, Iruma-gun, Saitama-pref.)

るが、どちらかという FPG の高低に影響されることが分かっており⁷⁾、2つの指標はともに空腹時の血糖値に主軸が置かれていることになる。

耐糖能低下が食後高血糖を主たる初期変化として表れてくることを考えると、経口ブドウ糖負荷試験によらない簡便な食後高血糖検出マーカーがあれば、今後の糖尿病対策に有効であろうと推測される。

そこで、本稿では新たに開発されたミオイノシトール (MI) の測定法とそれを応用した尿中 MI 測定の有用性について述べたい。

I. ミオイノシトールとは

MI は環状構造をとった場合のグルコースとよく似た構造を持つ環状の糖アルコールであるイノシトールの9種ある立体異性体の1つである (図1)。MI は生体組織中に血液中の数十倍の濃度で存在し、遊離型またはホスファチジルイノシトールの構成成分として存在する^{8,9)}。糖尿病 (高血糖) 状態において、神経系で特に細胞内 MI が減少してソルビトールが増加し、最終的に Na, K-ATPase 活性の低下から神経伝導障害が発生する^{10,11)}とされている。糖尿病性神経障害の改善に MI を経口投与して有効であったとの報告¹²⁾もあるが、MI の測定上の困難さのためか尿中 MI の定量的な検討は行われていない。

MI が糖尿病患者の尿中に高濃度に排泄されるとの報告¹³⁾は150年前に見られているが、その後も MI の測定には GC/MS などによる煩雑な操作が必要であったため、耐糖能異常の検出に尿中 MI 測定が有用であることは指摘され^{14,15)}ていても、注目されることはなかったのが実情であろう。

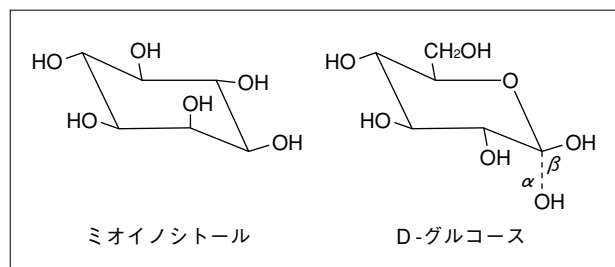


図1 ミオイノシトールの構造

環状構造の D-グルコースと類似の構造を持つイノシトールの1種。
9種の立体異性体の1つで、生体の細胞内などに大量に存在している。

今回、著者らは新しく開発された日常検査に適用可能な MI の測定法を用いて尿中 MI を測定し、耐糖能異常の検出に極めて有効であることを確認したので、その概略を紹介したい。

II. MI の新しい測定方法¹⁶⁾

MI は GC/MS などではなければ特異的に測定することが難しく、これらは定量や多検体処理には向かないものであった。今回、新たに開発された検査法では MI に対する特異性の高いミオイノシトールデヒドロゲナーゼ (MIDH) を用いた酵素サイクリング法が採用されており、一般的な生化学自動分析装置に適用可能である。その測定原理を図2に示す。

試料中の MI に MIDH が作用して、MI からミオイノソースが生成されるが、同時に補酵素の thio-NAD から thio-NADH が生成される (…反応①)。一方、MIDH は NADH を補酵素としてミオイノソースから MI を生成する (…反応②) ため、再び反応①の基質として MI は利用されることになる。thio-NADH の増加速度は MI 濃度に依存することから、thio-NADH の特異的な吸収波長である 405nm の吸光度変化を測定することで、試料中の MI 濃度を定量することが可能である。反応①と②をサイクリングさせることで低濃度の MI でも測定可能となる。また試料中のグルコースはヘキソキナーゼによりあらかじめ消去される。

本法での最小検出感度は $10\mu\text{mol/L}$ ($180.16\mu\text{g/dL}$)、検量線は $1,500\mu\text{mol/L}$ まで直線性を示した。また、同時再現性は CV 値 = 0.5 ~ 1.1%、基質特異性は表1に示すとおり MI に高く、妨害物質の影響も表2に示すとおりほとんど受けないことから、検査方法

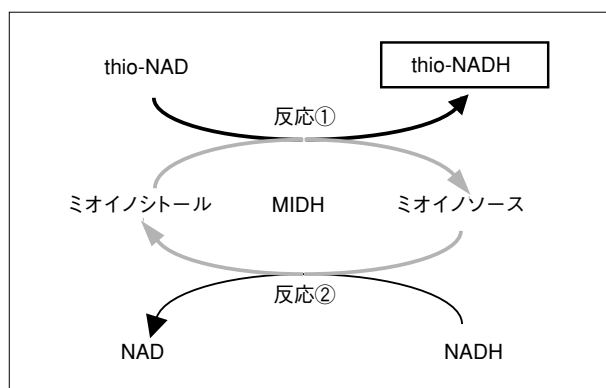


図2 MIDHによるミオイノシトールのサイクリング反応

として良好な性能を有している。

この検査に使用する検査キットはルシカ®MI（製造販売元：旭化成ファーマ株式会社、販売元：積水メディカル株式会社）として2008年10月1日から発売された。キットは、第1試薬として前処理液

(30mL×2本)、第2試薬として反応液(30mL×2本)からなり、多くの生化学自動分析装置で使用することが可能である。また、保険点数は120点が2008年1月に認められている。保険請求上の留意事項としては次のとおりである。「空腹時血糖が110mg/dL以上、126mg/dL未満の患者に対し、耐糖能診断の補助として、尿中ミオイノシトールを測定した場合に1年に1回に限り算定できる。ただし、すでに糖尿病と診断されている場合は算定できない。」

なお、尿中MIを測定する際には尿量を補正する目的で尿中のクレアチニンを酵素法で測定し、尿中MI/尿中クレアチニンの形で表すこととした。この数値を尿中MI排泄指数としUMIと略記する。

表1 MIDHの酵素サイクリング法における基質特異性

基質 (1mM)	相対活性 (%)*
ミオイノシトール	100
カイロイノシトール	19
エビイノシトール	4
サイロイノシトール	0
グルコース	0
ソルビトール	0
フルクトース	0
1,5-アンヒドログルシトール	0
ガラクトース	0
マンノース	0
マンニトール	0

*ミオイノシトールに対する活性を100%とした場合の相対活性で表示した。

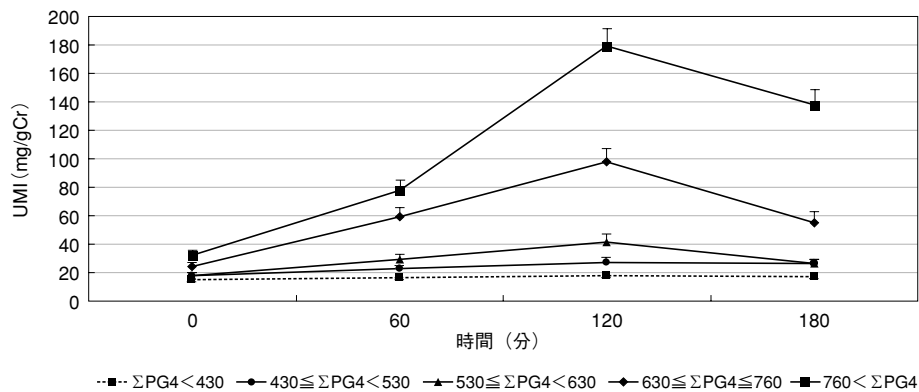
表2 MIDHの酵素サイクリング法における妨害物質の影響

干渉物質	最大添加量	相対活性 (%)*
アスコルビン酸	500mg/dL	102
シュウ酸	500mg/dL	99
酒石酸	500mg/dL	98
クエン酸3ナトリウム	500mg/dL	100
塩化アンモニウム	500mg/dL	99
クレアチニン	500mg/dL	103
尿酸	50mg/dL	101
尿素	500mg/dL	100
ガラクトース	50mg/dL	102
グルコース	2000mg/dL	96
溶血ヘモグロビン	96.8mg/dL	96

*無添加の場合の活性を100%として相対活性で表示した。

Ⅲ. 糖負荷試験時のUMIの動き

同意を得た健診ボランティア52名および糖尿病外来通院患者（非薬物治療者）94名、計146名に75g OGTTを施行し、負荷前、負荷後30分、60分、120分、180分に採血を行い、負荷後30分を除いて採尿も行った。血清中MIと尿中MIを測定したところ、データは示さないが血清中のMIは耐糖能低下の程度やブドウ糖負荷前後で有意な変動を示さず、個人ごとにはほぼ一定の値を示した¹⁷⁾。一方で、UMIは耐糖能の良否と関連して興味深い動きを示した(図3)。即ち、耐糖能の低下に伴い、UMIは



NGT	27	21	14	0	0
準境界	0	0	6	4	0
IFG	1	1	3	7	0
IGT	0	2	4	16	0
DM	0	0	1	4	35
群別	ΣPG4 < 430	430 ≤ ΣPG4 < 530	530 ≤ ΣPG4 < 630	630 ≤ ΣPG4 ≤ 760	760 < ΣPG4

図3 ΣPG4クラス別にみた75gOGTT時のUMIの変動

ΣPG4：75gOGTT時の4時点の血糖値の総和。

各クラス別に平均+SEMで表してある。

各クラスに含まれるNGT、準境界型（正常型のうち、60分値≥180mg/dLのもの）、IFG、IGT、糖尿病型の人数を図の下表に示した。

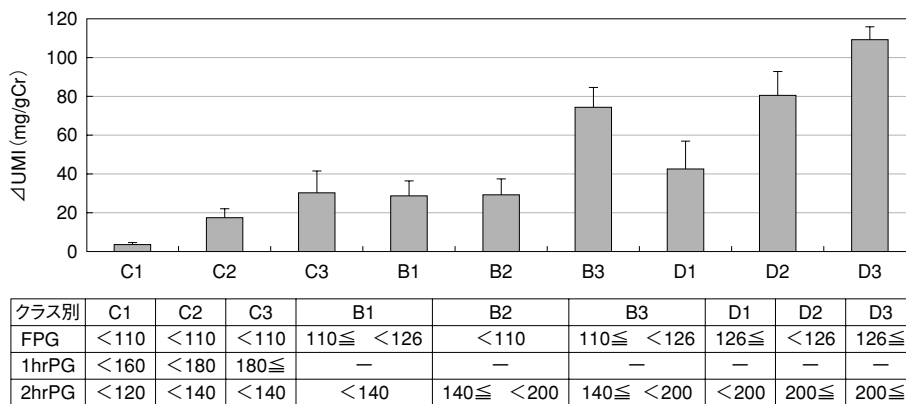


図4 9分類クラス別ΔUMIの比較

クラス別に平均+SEMで表してある。
 NGTで1hrPGにより準境界型をC3として分けた後、1hrPGと2hrPGが条件を満たすものをC1とし、それ以外をC2とした。
 境界型では単独IFGをB1とし、単独IGTをB2としたが、IFGかつIGT(IFG/IGT)をB3とした。
 糖尿病型ではFPGだけが基準を満たすものをD1、2hrPGだけが基準を満たすものをD2、両方満たすものをD3とした。

増加し、特に負荷後2時間でピークを迎え、その差は最も顕著となった。ここでΣPG4を連続的な耐糖能の指標として用いているが、負荷前血糖および負荷後30分、60分、120分での血糖値の総和であり、AUCと良好な相関関係(r=0.998)を示すものである。

負荷前においてもUMIは耐糖能が低いほど高値を示す傾向があるが、耐糖能が良好な群との重なり合いが相当程度あり、個人ごとの基礎的な差がかなりあることを示していた。そこで、負荷後2時間でのUMIから空腹時のUMIを差し引いたΔUMIを、耐糖能別に9群に分けて比較した(図4)。耐糖能が問題なく良好と考えられるC1群では他のすべての群に対して有意にΔUMIが低値を示している。一方で、正常型に含まれるが境界型に準じて扱うとされているC3群はC1群の8倍以上で、B1、B2群と同程度を示し、負荷後1時間の血糖値が180mg/dLを超えるものを境界型に準じて扱うとしている「日本糖尿病学会判定基準(JDS1999)¹⁸⁾」が適切なものであることをうかがわせている。

正常型から境界型と糖尿病型を含む耐糖能低下群を区別するための基準値をROC曲線による解析で求めたところ、ΔUMI=10mg/gCrが適当であることが判明した(図5)。

146例をx軸にΣPG4、y軸にΔUMIをとり、その関係を検討した(図6)。ΣPG4が高ければ(耐糖能が低下すれば)ΔUMIが高値を示し、ΣPG4が

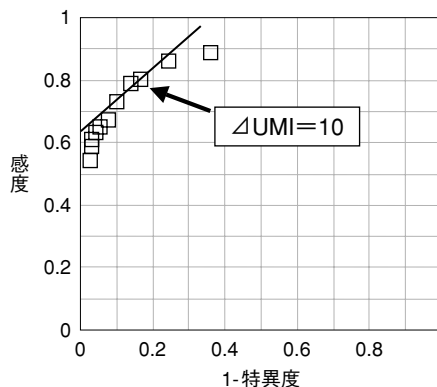


図5 ROC曲線によるΔUMIの判別基準値の設定

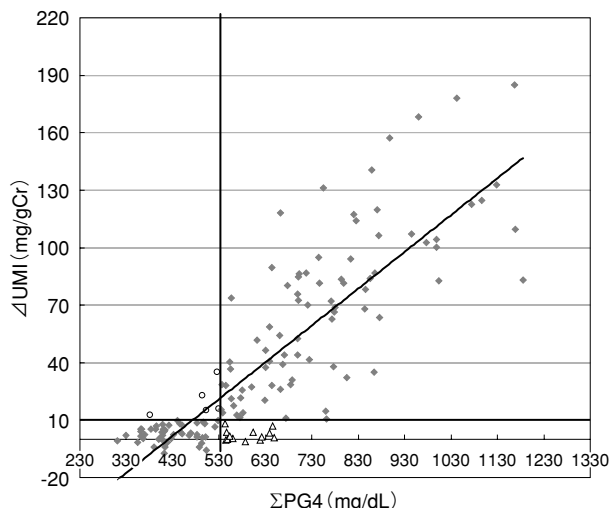


図6 ΣPG4とΔUMIの相関

両者間には以下の式で表される、強い正の相関関係がみられる。
 $\Delta UMI = 0.1922 \times \Sigma PG4 - 80.9$ $r = 0.845$
 ΔUMIが10mg/gCr以上でΣPG4が530mg/dL未満は○の5例のみであった。
 ΔUMIが10mg/gCr未満でΣPG4が530mg/dL以上は△の13例であるが、それらも全てΣPG4は650mg/dL以下であった。

低ければ（耐糖能が良好であれば） Δ UMIも低値を示し、両者間には強い正の相関（ $r=0.845$ ）がみられた。ここで仮に Σ PG4 <530 mg/dLかそれ以上か、 Δ UMI <10 mg/gCrかそれ以上か、で4群に分けると、 Δ UMIが高値でありながら Σ PG4が低い例は5例であった。 Δ UMIが低値でありながら Σ PG4が高い例は13例に留まり、しかもすべて Σ PG4 <650 mg/dLのものであった。即ち、 Δ UMI ≥ 10 mg/gCrであれば多くの場合 Σ PG4 ≥ 530 mg/dLであり、耐糖能低下を疑うべき群であるということになる。逆に Δ UMI <10 mg/gCrであれば、概ね Σ PG4 <530 mg/dLで耐糖能低下の可能性は低く、少なくとも Σ PG4 ≥ 650 mg/dLとなることはなく、極端な耐糖能の低下は考えにくいことになる。

IV. 他の耐糖能マーカーとの比較

Δ UMIが Σ PG4 ≥ 530 mg/dLの耐糖能軽度異常から検出する可能性を持っていることを述べた

表3 各種耐糖能マーカーによる検出効率の比較

指標	判別値	感度	特異度	効率
Δ UMI	<10 mg/gCr	63.6	86.5	55.1
HbA1c	$<5.5\%$	9.1	78.7	7.2
FPG	<110 mg/dL	36.4	84.6	30.8
FPG/HbA1c*	どちらか1つ以上	36.4	82.7	30.1
尿糖（負荷後2時間）	<50 mg/dL	27.3	84.6	23.1
1,5-AG	≥ 14.0 μ g/mL	18.2	80.8	14.7
G-ALB	$<16.9\%$	9.1	78.8	7.2

健診群52名のうち、 Σ PG4 ≥ 530 mg/dLと Σ PG4 <530 mg/dLを判別する能力を感度および特異度で求め、その積を効率として表した。感度、特異度、効率は%で表示した。
*：FPG/HbA1cはどちらか1つでも判別値を超えた場合に検出と判定した。

が、他の耐糖能マーカーではどのようなようになるかを比較した（表3）。対象は健診ボランティア群52名とし、 Σ PG4 ≥ 530 mg/dLを示す例を識別する能力として、感度と特異度の積を効率として表した。 Δ UMIは50%以上の効率を示したが、他の指標で最も良いFPGが約30%、HbA1cやグリコアルブミンでは約7%を示すなど、空腹時の1点のマーカーでは検出力に限界があることが示された。

糖負荷と2時間という待ち時間は必要であるが、採血をすることなく尿のみで測定可能な Δ UMIは軽度耐糖能異常からの拾い上げについては、他のマーカーにはない優れた能力を有していることが示された。

また、OGTTにおいて測定したインスリン（IRI）値から、 Δ UMIがどのような関係を示すか検討した。インスリン抵抗性を反映する指標とは有意な関係が見られなかったが、インスリン初期分泌能を反映するとされるインスリン分泌指数（インスリノジェニック・インデックス：I.I. = Δ IRI/ Δ PG [30分 - 0分]）との間には一定の関係がみられた（図7）。即ち、 Δ UMI ≥ 15 mg/gCrの例ではI.I.が0.4を超える例は少なく、 Δ UMIが上昇している場合にはインスリンの初期分泌能は低下していることが推測できることを示している。

V. Δ UMIによる耐糖能低下者のスクリーニング

糖尿病と診断されるものだけでなく、境界型など

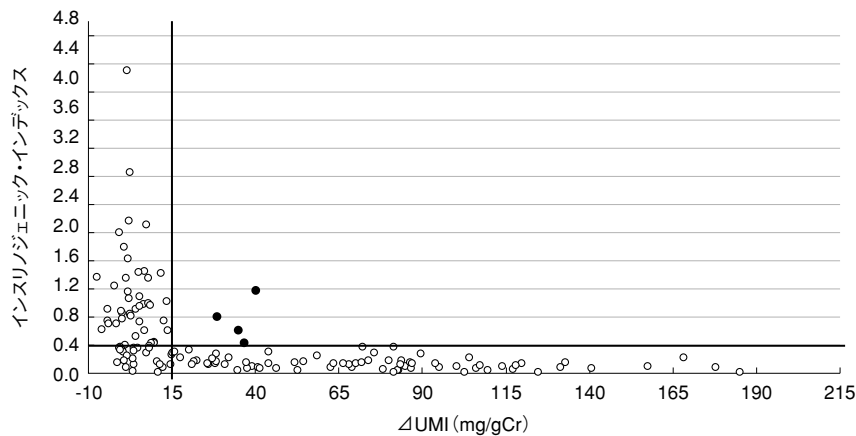


図7 Δ UMIとインスリノジェニック・インデックス (I.I.) の関係

I.I.を測定しえた144例のうち、I.I.が0以上5未満の141例を表示した。
 Δ UMIが15mg/gCrを超えるとI.I.が0.4以上を示す例は77例中の4例に留まった。

を含む耐糖能低下を示す群をスクリーニングできる、経済的で、簡便で、被検者の負担が軽く、現状の医療資源で実施可能な範囲内にある方法が求められていることは明らかであろう。アメリカ糖尿病学会(ADA)ではOGTTの問題点を勘案してFPGによるスクリーニングを推奨している¹⁹⁾。しかし、FPGの再現性や負荷後だけ高血糖を示す例が多いなど、見逃しが多いとの指摘もある。日本人ではFPGが低い場合でも食後高血糖を示す例が多いと指摘されている^{20,21)}。さらに、食後高血糖(主にIGT)を示すことは、境界型でありながら動脈硬化の危険因子であることが明らかになってきており²²⁾、メタボリックシンドロームにおいてもIGTはリスクとして取り上げられている²³⁾。したがって、虚血性の血管疾患(心筋梗塞、脳卒中など)へのリスクが高いものを含むスクリーニング法、即ちIGTなどの食後高血糖を効率よく検出する方法が必要となる。

日本糖尿病学会では2008年3月に委員会報告²⁴⁾として、FPG<110mg/dLの正常域に100~109mg/dLの「正常高値」を新たに設け、該当するものにはOGTTを行うことを勧めている。わが国で2008年度から実施された特定健診では、FPG \geq 100mg/dLの場合には追加リスクとして数えることを定めている。

著者の所属する施設を含む7箇所の医療機関で実施した合計915例の75gOGTTにおいて、100 \leq FPG \leq 125mg/dLを示した341例を耐糖能別に分類し、それぞれの群で Δ UMI \geq 10mg/gCrを示した割合を検討した(図8)。

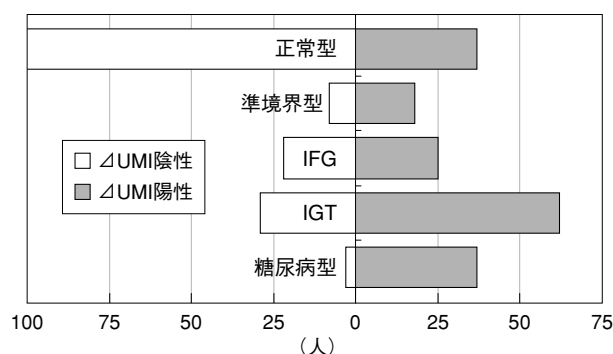


図8 型別 Δ UMI陽性者・陰性者数

FPGが100~125mg/dLを示した341例を型別分類後、 Δ UMI \geq 10mg/gCrを示した陽性群(■)と Δ UMI<10mg/gCrを示した陰性群(□)に分けて示した。

Δ UMIの陽性率は、正常型で27%に留まるが、準境界型では68%、IFG(単独)では54%、IGTで69%、糖尿病型では93%を示した。

Δ UMIを測定することで、糖尿病型では93%、IGTおよび準境界型(正常型のうち、60分値 \geq 180mg/dLのもの)では約70%を捕らえることが可能であった。正常型でも Δ UMI \geq 10mg/gCrの割合が約1/4に達するが、その多くが図4の分類でC2群であり、負荷後に高血糖傾向を示す例であった。C1群に比べて僅かに耐糖能が低下した程度のC2群でも、 Δ UMIはある程度識別することが可能であると思われる²⁵⁾。

Δ UMIの測定は、採血を必要とせず、効率よく、大部分の糖尿病型を含む要75gOGTT受検者をふるい分けする能力を有すると思われる。特定健診で高血糖をリスクとして指摘された群に Δ UMI測定を行い、その後に保健指導を実施することで、指導の有効性が高まることが期待される。

おわりに

MIはグルコースとは異なり、尿中で室温でも極めて安定な物質である。多数検体を処理する場合でも、長期保管が容易であり、操作中の低温確保も必要としない。尿だけを検体とするUMIは非観血的かつ非侵襲的に測定することが可能であり、現在ある医療資源の範囲で多数例を一度に処理することが可能なものである。

著者らは75gOGTTの際の尿を用いて362例に含まれる耐糖能異常者の検出が Δ UMIで効率よく行えることをすでに報告している²⁶⁾。今後、例数を増やしての検討は必要であるが、耐糖能にかかわるリスクを指摘された例に対して、中間の補助的段階として Δ UMIを測定し、 Δ UMIが陽性を示した例について採血を伴う75gOGTTを実施して型別を最終的に判定することで、効率よく耐糖能低下者を見出すことが可能であると考え(図9)²⁷⁾。こうするこ

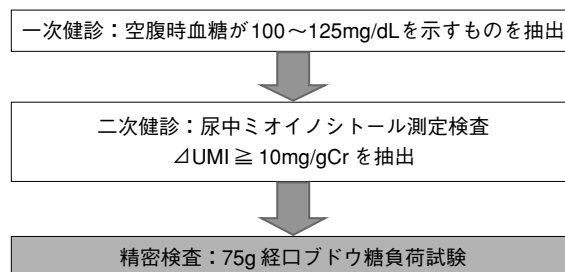


図9 Δ UMI測定を取り入れた耐糖能スクリーニング検査の流れ(試案)

とで、限られた使用可能な医療資源の範囲内で一次予防介入が軽負担かつ経済的にも効率よく実施され、早期発見から早期治療への流れに貢献できることを期待している。

なお、追記すれば、糖尿病治療においても、血糖正常化を目指す上ではFPGばかりでなく食後高血糖の是正も要求され、このための指標として Δ UMI(通常食後の Δ UMI)が有用な可能性もある。将来の課題として検討されることを期待したい。

文 献

- 1) 厚生労働省：平成18年国民健康・栄養調査, 2008.
- 2) Kuzuya T, et al.: Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* **55** : 65-85, 2002.
- 3) Qiao Q, et al.: The DECODA Study Group on behalf of the International Diabetes Epidemiology Group : Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia* **43** : 1470-1475, 2000.
- 4) Tuomilehto J, et al.: Finnish Diabetes Prevention Study Group : Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* **344** : 1343-1350, 2001.
- 5) Knowler WC, et al.: Diabetes Prevention Program Research Group : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* **346** : 393-403, 2002.
- 6) 厚生労働省：標準的な健診・保健指導プログラム(確定版), 2007.
- 7) 菅原正弘：実地医科によるグリコアルブミンの測定. *日本臨床内科医会誌* **17**(4) : 247-251, 2002.
- 8) 中村二郎, 堀田堯：ミオイノシトール. *日本臨牀* **56** : 129-134, 1998.
- 9) Clements RS Jr, Reynertson R.: Myo-inositol metabolism in diabetes mellitus. Effect of insulin treatment. *Diabetes* **26** : 215-221, 1997.
- 10) Nishizuka Y.: Calcium, phospholipids turnover and transmembrane signaling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **302** : 101-112, 1983.
- 11) Greene DA.: Sorbitol, myo-inositol and sodium potassium ATPase in diabetic peripheral nerve. *Drugs* **32**(Suppl 2) : 6-14, 1986.
- 12) Clements RS Jr, et al.: Dietary myo-inositol intake and peripheral nerve function in diabetic neuropathy. *Metabolism* **28** (Suppl 1) : 477-483, 1979.
- 13) Vohl H.: Ueber das Auftreten des Inosites im Harun bei Nierenkrankheiten und die Verwandlung des Diabetes inositus. *Arch. f. physical. Ilulk. Stuttg. n. F* : **2** : 110-112, 1858.
- 14) Ostlund RE, et al.: D-chiro-inositol metabolism in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* **90** : 9988-9992, 1993.
- 15) Yoshii H, et al.: Clinical usefulness of measuring urinary polyol excretion by GC-MASS in type 2 diabetes : polyol pathway activity. *Diabetes Res Clin Pract* **51** : 115-123, 2001.
- 16) Yamakoshi M, et al.: Determination of urinary myo-inositol concentration by an improved enzymatic cycling method using myo-inositol dehydrogenase from *Flavobacterium* sp. *Clin Chim Acta* **328** : 163-171, 2003.
- 17) 山縣文夫ほか：75gブドウ糖負荷試験時の尿中ミオイノシトールの測定—正常型, 境界型, 糖尿病患者尿の比較とカットオフ値の設定—. *医学と薬学* **52** : 975-980, 2004.
- 18) 葛谷 健ほか：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* **42** : 385-404, 1999.
- 19) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus : Report of the expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **20** : 1183-1197, 1997.
- 20) The DECODE Study Group : Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* **42** : 647-654, 1999.
- 21) The DECODE-DECODA Study Group : Age, body mass index and type 2 diabetes association modified by ethnicity. *Diabetologia* **46** : 1063-1070, 2003.
- 22) 富永真琴ほか：動脈硬化性疾患死亡のリスクとしてのIGTの意義 山形県舟形町のコホート研究から, *糖尿病* **41** (Suppl 2) : A41-A44, 1998.
- 23) Meigs JB, et al.: Using metabolic syndrome traits for efficient detection of impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* **27** : 1417-1426, 2004.
- 24) 門脇 孝ほか：糖尿病・糖代謝異常に関する診断基準検討委員会報告—空腹時血糖値の正常域に関する新区分—, *糖尿病* **51** : 281-283, 2008.
- 25) Sarashina G, et al.: A study of urinary myo-inositol as a sensitive marker of glucose intolerance. *Clin Chim Acta* **344** : 181-188, 2004.
- 26) 河津捷二ほか：尿中ミオイノシトールの測定—正常型と耐糖能異常群の比較—. *医学と薬学* **52** : 981-987, 2004.
- 27) 河津捷二, 山縣文夫：尿中ミオイノシトール：耐糖能低下のスクリーニング(検出と鑑別). *日本臨牀* **66** (増刊号4) : 464-471, 2008.