

論文内容要旨

Underestimation of impaired glucose tolerance and usefulness of a continuous glucose monitoring system in chronic liver disease

(慢性肝疾患における耐糖能異常の過小評価と持続血糖モニタリングシステムの有用性について)

Journal of Gastroenterology and Hepatology, 37(3):592-599, 2022.

主指導教員：岡 志郎 教授

(医系科学研究科 消化器内科学)

副指導教員：宮内 睦美 教授

(医系科学研究科 口腔顎顔面病理病態学)

副指導教員：岡本 渉 准教授

(広島大学病院 病院がん治療センター)

小川 裕太郎

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

肝臓は糖代謝において重要な役割を持つ臓器であり、慢性肝疾患患者では耐糖能異常とインスリン抵抗性が生じることが知られている。糖尿病の診断は血漿グルコース値や HbA1c が用いられるが、肝硬変患者では脾機能亢進により赤血球寿命が短くなり、HbA1c が正しく反映されない場合がある。また、グリコーゲン貯蔵能の低下により食後高血糖、空腹時低血糖となる傾向にある。以上の要因による慢性肝疾患患者の耐糖能異常の過小評価が臨床上の問題となっている。

持続血糖モニタリングシステム(CGMS)はセンサーを皮下に埋め込むことで間質液中の血糖値を持続的に測定する方法である。平均血糖値と HbA1c の間には相関関係があり、推定 HbA1c(eHbA1c) = (平均血糖値 + 46.7) / 28.7 が成立すると報告されている。この方法により、慢性肝疾患患者の正確な血糖値評価が可能であると考えた。

今回、CGMS を使用し慢性肝疾患患者の平均血糖値と血糖推移を評価した。また、平均血糖値から eHbA1c を計算し、血液検査上の HbA1c と比較した。方法は後方視的コホート研究であり、広島大学病院で 2013 年から 2017 年に CGMS を施行した 335 症例の患者を対象とした。慢性肝炎もしくは肝硬変の診断は画像検査や組織学的検査によって総合的に行われ、肝硬変は Child-Pugh 分類によってさらに 3 群に分けられた。実施当日に身体測定、空腹時血液検査を施行し、iPro2(Medtronic 社、アイルランド、ダブリン)を使用し 72 時間の持続血糖測定を行い、得られた平均血糖値を用いて eHbA1c を算出した。

対象となった 335 症例のうち、すでに糖尿病と診断されている症例が 254 例(76%)であり、うち 193 例が血糖降下薬による治療を受けていた。肝予備能は慢性肝炎 171 例(51%)、CP-A:81 例(24%)、CP-B:63 例(19%)、CP-C:20 例(6%)であった。平均血糖値の中央値は慢性肝炎で 146.5mg/dL、肝硬変で 167mg/dL であった。HbA1c の中央値は慢性肝炎で 7.0%、肝硬変で 6.8%であった。平均血糖値と HbA1c の相関は慢性肝炎 ($r=0.706$, $P<0.0001$)、肝硬変 ($r=0.496$, $P<0.0001$) と有意な相関を示したが、肝硬変では相関が低かった。肝予備能毎に血糖関連因子を比較したところ、空腹時血糖値は 4 群間で差を認めなかったが、Hb と HbA1c は肝予備能が低下するに伴い低下した。一方で平均血糖値、インスリン分泌量、HOMA-IR は肝予備能が低下するほど悪化した。また、eHbA1c は肝予備能の低下に伴い高値となった。

HbA1c と eHbA1c の差を求めたところ、慢性肝炎では平均+0.3%、CP-A では-0.5%、CP-B では-1.0%、CP-C では-2.2%となり、肝予備能が低下するに伴い乖離が開大した。また、推定 HbA1c 値を用いた場合、CGM 前に糖尿病の診断基準を満たしていなかった 81 人の患者のうち 18 人 (22%) が新しい診断基準を満たした。

次に eHbA1c を目的変数として多変量解析を施行すると BMI、HbA1c、FBG、ALB、肝予備能に有意差を認めた。これらの項目で重回帰分析を行ったところ、HbA1c (%) = $5.38 + (FBG \times 0.016) + (HbA1c \times 0.353) - (BMI \times 0.046) - (Alb \times 0.424) +$ 肝予備能に応じた係数(慢性肝炎:+0, CP-A:+0.262, CP-B:+0.524, CP-C:+0.786)といった新たな換算式が構築された。別の対象群 231 例を用いて検証研究を行ったところ、eHbA1c と新たな換算式を用いて計算した HbA1c の間に有意な相関性を認めた ($r=0.749$, $P<0.0001$)

本研究では、CGMSにより肝予備能の低下に伴い平均血糖値やインスリン抵抗性が悪化することが明らかになった。また、血液検査上のHbA1cは見かけ上低値となり、推定HbA1cとの乖離は肝予備能が低下する程開大することが明らかになった。HbA1cが低値となる要因については、今回の測定にて肝予備能が低下するに伴いHbも低下しており、脾機能亢進による貧血進行が一因となっている可能性が示唆された。本邦におけるCGMSの保険適応はインスリン治療中の患者に限られているため、肝障害患者全例に施行することはできない。そのため、本研究ではCGMSに依存しない計算式を構築し、検証研究によってその妥当性が示された。

結論として、CGMSは慢性肝疾患患者における平均血糖値や血糖の推移を評価するのに有用であった。実臨床において、慢性肝疾患患者は耐糖能異常が過小評価される可能性があり、肝予備能に応じた補正を行う必要があると考える。