

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	小川 裕太郎
学位授与の条件	学位規則第4条第①、2項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主査	教授	浅野 知一郎	印
審査委員	教授	大段 秀樹	
審査委員	講師	大野 晴也	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>【背景と目的】</p> <p>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的の問題となっている。</p> <p>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と考えた。</p> <p>【対象と方法】</p> <p>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。</p> <p>【結果】</p> <p>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。肝予備能については、慢性肝炎171例(51%)、CP-A:81例(24%)、CP-B:63例(19%)、CP-C:20例(6%)に分類された。平均血糖値の中央値は慢性肝炎患者で146.5mg/dL、肝硬変患者で</p>			

167mg/dLであった。HbA1cの中央値は慢性肝炎患者で7.0%、肝硬変患者で6.8%であった。平均血糖値とHbA1cの相関は慢性肝炎 ($r=0.706$, $P<0.0001$) と肝硬変 ($r=0.496$, $P<0.0001$) のいずれの患者においても有意な相関を示したが、肝硬変患者では相関が低下していた。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、慢性肝炎患者では平均+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、肝予備能との間で有意な相関を認めた。これらの項目で重回帰分析を行ったところ、 $HbA1c(\%) \div 5.38 + (FBG \times 0.016) + (HbA1c \times 0.353) - (BMI \times 0.046) - (ALB \times 0.424) +$ 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の間に有意な相関を認めた($r=0.749$, $P<0.0001$)

【結論と考察】

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し、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。現在、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できないが、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。

以上から、本論文はCGMSが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に有用であり、実臨床において肝予備能に応じた補正を行う必要があることを示した。よって審査委員会委員全員は、本論文が小川 裕太郎に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。