

平成 21 年 5 月 18 日現在

研究種目：若手研究 (B)	
研究期間：2005～2008	
課題番号：17790426	
研究課題名 (和文)	新規 1 型糖尿病におけるケトアシドーシス治療中の肝障害についての研究(全国調査)
研究課題名 (英文)	Nationwide survey to compare the prevalence of transient elevation of liver transaminase during treatment of diabetic ketosis or ketoacidosis in new-onset acute and fulminant type 1 diabetes mellitus
研究代表者	
小林 浩子 (KOBAYASHI HIROKO)	
東京女子医科大学・医学部・助教	
研究者番号：70307495	

研究成果の概要：糖尿病ケトアシドーシス (DKA) 発症時に肝酵素が一過性に上昇することがある。DKA にて新規発症した劇症 1 型糖尿病と非劇症 1 型糖尿病において肝機能の上昇のメカニズムを明らかにするため全国調査を行った。その結果、劇症 1 型糖尿病により高頻度かつ顕著な肝障害を認めた。臨床的特徴として発症時に血糖、中性脂肪がより高く、インスリン使用量が多かった。脂肪肝を併発している症例が多いことも明らかになった。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	1,700,000	0	1,700,000
2007 年度	900,000	0	900,000
2008 年度	800,000	240,000	800,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	240,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般 (含心身医学)

キーワード：1 型糖尿病, ケトアシドーシス, 肝障害

## 1. 研究開始当初の背景

劇症 1 型糖尿病において DKA 発症時の肝酵素が高値であったことが報告された。非劇症 1 型糖尿病においても肝酵素の上昇を臨床経験することがあるが、軽度かつ一過性であるため治療や研究の対象となることはこれまでなかった。

2000 年に今川らは高血糖症状発現後 1 週間前後で内因性インスリン分泌が急激に枯渇し DKA に至る劇症 1 型糖尿病という新たな概

念を提唱した (Imagawa A. et al. N. Engl. J. Med. 342:301,2000)。その後、このタイプの糖尿病が日本人の 20% にみられること、西欧諸国には見られないこと。膵酵素の著明な上昇がみられ、膵外分泌組織にリンパ球の浸潤がみられることが判明した。また、発症時の肝酵素が劇症 1 型糖尿病において高値であることもわかった。東京女子医科大学糖尿病センターに入院した新規発症 1 型糖尿病症例について調査したところ、10%

が劇症 1 型糖尿病の特徴を呈していた（高池ら 糖尿病 47(3)209,2004）。1 型糖尿病は膵細胞の傷害によりインスリン分泌不全に陥る病態だが、何がその進行速度に影響を及ぼすのかは不明である。

一方、DKA 発症時の肝酵素の上昇については、発症時に使用した抗生剤の副作用、グリコーゲンの沈着、または脱水による肝臓への血流不全が原因だと考えられてきた。しかしながら、DKA 発症時には若くてやせている症例が多いにもかかわらず、腹部エコー上、脂肪肝を呈する症例が多いことを経験してきた（Takaike H. et al. Diabetes Research and Clinical Practice 64:27,2004）。

糖尿病性ケトosisおよびDKAで新規に発症する1型糖尿病において、発症時、またはインスリン治療中に肝酵素の上昇をきたす頻度やその機序について調査された報告はない。

## 2. 研究の目的

劇症 1 型糖尿病委員会の要請もあり、劇症 1 型および非劇症 1 型糖尿病の新規発症時における肝障害出現の頻度とその程度を比較すること、肝障害をきたす症例の臨床的背景を明らかにすること、脂肪肝との関連を含め、肝酵素の上昇のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

東京女子医科大学糖尿病センター通院中の症例に加え、日本糖尿病学会、劇症 1 型糖尿病調査委員会の協力を得た。劇症 1 型糖尿病調査委員会のメンバーのいる全国 18 の施設において、1991 年から 2000 年の入院記録から新規発症 1 型糖尿病症例をリストアップしてもらい、個々の症例について後述する質問票に回答してもらった。また、全国から新規に発症した劇症 1 型糖尿病症例を委員会に報告してもらい、その症例の通院先の施設の医師にも同様に質問票を郵送した。質問票には症例の発症時の自覚症状、血糖値、HbA1c を含む臨床的特徴、発症時からインスリン治療開始 1 カ月後までの肝酵素を含めた血液検査データ、腹部エコーや腹部 CT などの画像検査の結果を記載する欄を設けた。

劇症 1 型糖尿病、非劇症 1 型糖尿病の診断基準は日本糖尿病学会、劇症 1 型糖尿病調査委員会のクライテリアにしたがった。

## 4. 研究成果

質問票を郵送した劇症 1 型糖尿病 161 症例中、70 症例については返答があり、そのうち他の肝疾患の可能性や検査データの不十分

なものを除いた 53 症例とその対象として年齢と性別をマッチさせた非劇症 1 型糖尿病 55 名で分析を行った。DKA 発症時の血糖値と中性脂肪、また血糖値と肝酵素（AST,ALT）には強い正相関を認めた（Figure 1）。

Figure 1 Correlation between the initial levels of plasma glucose and triglyceride and that of liver transaminase.

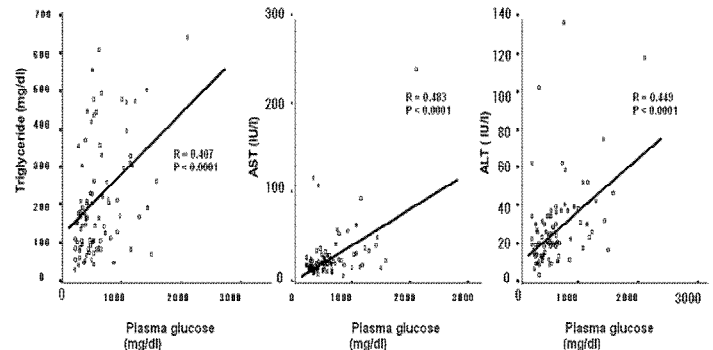
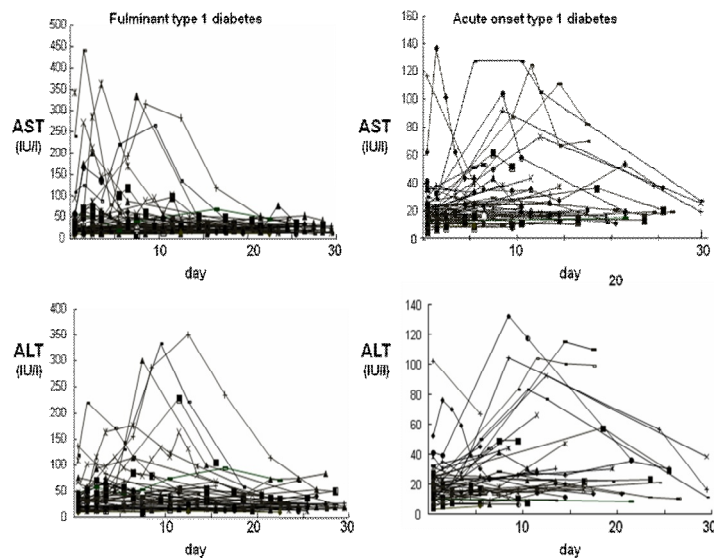


Figure 2 Comparison of clinical course of liver transaminase between fulminant type 1 diabetes and acute onset type 1 diabetes.



発症時の血糖が 100mg/dl 上昇するごとに、肝障害をおこすリスクが 30%上昇することがわかった。発症時の血糖値と中性脂肪、また肝酵素が強い正相関を認めており、発症時の肝障害は糖・脂質代謝の重症度をみている可能性があった。

肝酵素の推移を Figure 2 に示す。インスリン治療開始後より 5 から 15 日後をピークに AST および ALT の一過性上昇がみられ、1 カ月以内に自然に改善した。劇症 1 型糖尿病では 53 名中 32 名（60.4%）、非劇症 1 型糖尿病では 55 名中 16 名（29.1%）にそれらの症例を認めた。前者では肝障害が高頻度に出現し、またその程度がより顕著であった。劇症 1 型糖尿病では非劇症 1 型糖尿病に比べ、3.7

倍肝障害を生じやすいことが明らかになった。肝障害を有する症例は劇症1型糖尿病では治療開始時に高血糖 ( $p < 0.005$ )、高中性脂肪血症 ( $p < 0.01$ ) を認めた (Table 1)。非劇症1型糖尿病では HbA1c 高値 ( $p < 0.05$ )、高中性脂肪血症 ( $p < 0.05$ )、血糖コントロール後のインスリン使用量 ( $p < 0.05$ ) が有意に多かった (Table 2)。

また劇症1型糖尿病では42名中12名 (22.6%)、非劇症1型糖尿病では45名中11名 (24.4%) がインスリン治療開始後の画像検査 (腹部エコーまたは腹部CT) にて脂肪肝と診断された。脂肪肝を有する症例では65%に肝酵素の上昇がみられ、血糖コントロール後のインスリン使用量が有意に ( $p < 0.01$ ) に多かった。AST/ALTはDKA発症時には1.01、30日後には0.73と経過とともにALTがより明らかに上昇する傾向にあったが、劇症および非劇症1型糖尿病の両群間において、そのパターンに差を認めなかった (Table 3)。インスリン枯渇状態では肝臓からのVLDLの分泌が増加する。また末梢脂肪組織からの遊離脂肪酸放出も増加し、それらによって血中の中性脂肪が高値となりと考えられる。インスリン刺激により肝臓のSREBP-1cの転写が刺激され、それによって肝の脂肪酸合生が刺激され、脂肪肝となる。DKAの状態はインスリン枯渇状態であり、インスリン治療にて急激にインスリンが投与される。

Table 1 Comparison of clinical background between TELT and non-TELT groups in acute onset type 1 diabetes.

	TELT	Non-TELT
N	32	21
Onset age of diabetes (yrs)	44.1 ± 15.5	46.0 ± 13.4
Sex (% of male)	65.6	71.4
Fatty Liver (% of number)	34.6 (3/26)	18.8 (3/16)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.3 ± 2.99	20.4 ± 2.34
BWR (kg per day)	-0.04 ± 0.52	0.13 ± 0.53
Plasma glucose (mg/dl)	924 ± 428	578 ± 275
HbA <sub>1c</sub> (%)	6.40 ± 0.72	6.53 ± 0.73
Total cholesterol (mg/dl)	204 ± 52.1	195 ± 46.3
Triglyceride (mg/dl)	242 ± 161	128 ± 71.8
Insulin injection dosage (U/kg)	0.64 ± 0.21	0.59 ± 0.22
Fasting C-peptide (ng/ml)	0.24 ± 0.23	0.17 ± 0.12

TELT: transient elevation of liver transaminase BMI: body mass index  
BWR: body weight increasing rate

Table 2 Comparison of clinical background between TELT and non-TELT group in acute onset type 1 diabetes.

	TELT	Non-TELT	P-value
N	16	39	
Onset age of diabetes (yrs)	35.2 ± 16.0	36.7 ± 15.5	
Sex (% of male)	37.5	35.9	
Fatty Liver (% of number)	50.0 (8/12)	15.2 (5/33)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.7 ± 2.67	19.4 ± 2.29	
BWR (kg per day)	0.07 ± 0.68	0.10 ± 0.16	
Plasma glucose (mg/dl)	509 ± 194	476 ± 226	
HbA <sub>1c</sub> (%)	13.7 ± 2.35	12.5 ± 1.85	$P < 0.05$
Total cholesterol (mg/dl)	239 ± 49.7	233 ± 70.8	$P < 0.05$
Triglyceride (mg/dl)	298 ± 164	194 ± 145	$P < 0.05$
Insulin injection dosage (U/kg)	0.63 ± 0.23	0.53 ± 0.33	$P < 0.05$
Fasting C-peptide (ng/ml)	0.52 ± 0.33	0.64 ± 0.26	$P < 0.05$
GAD-Ab positive (%)	75 (12/16)	67 (20/30)	

TELT: transient elevation of liver transaminase BMI: body mass index  
BWR: body weight increasing rate GAD-Ab: glutamic acid decarboxylase antibody

Table 3 Comparison of clinical background in type 1 diabetes patients with and without fatty liver.

	Fatty liver		P-value
N	23	64	
Onset age of diabetes (yrs)	41.7 ± 16.2	41.1 ± 16.0	
Sex (% of male)	43	58	
TELT (% of number)	65	36	$< 0.05$
Prevalent type 1 diabetes (%)	62	47	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.0 ± 3.77	19.8 ± 2.23	
Plasma glucose (mg/dl)	642 ± 369	651 ± 366	
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.65 ± 4.04	9.77 ± 3.37	
Total cholesterol (mg/dl)	220 ± 51	217 ± 58	
Triglyceride (mg/dl)	260 ± 162	197 ± 136	
Insulin injection dosage (U/kg)	0.72 ± 0.31	0.54 ± 0.26	$< 0.01$
Fasting C-peptide (ng/ml)	0.37 ± 0.35	0.40 ± 0.29	
AST /ALT at the onset			
AST /ALT between 10 <sup>th</sup> to 30 <sup>th</sup> day	1.01 ± 0.38	0.93 ± 0.35	
	0.73 ± 0.26	0.93 ± 0.43	

TELT: transient elevation of liver transaminase BMI: body mass index

それによって肝臓のSREBP-1cが刺激され、肝臓内で脂肪酸合生が促進するために、新規発症1型糖尿病において脂肪肝により肝障害が生じるのではないかと推察された。

今回の研究により高血糖状態による脱水にて肝障害が生じると同時に脂質代謝に異常をきたし、脂肪肝が生じることによっても新規1型糖尿病のDKA治療中における肝酵素上昇を説明しうるのではないかと考察された。 $p < 0.005$

今後はより多くの症例での検討、およびミゲクシレベルでのメカニズムの詳細な検討によりこの仮説を検証していきたい。

## 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2件)

Hiroko Takaieke, Yasuko Uchigata, Yasuhiko Uchigata (他10名,1番目), Nationwide survey to compare the prevalence of transient elevation of liver transaminase during treatment of diabetic ketosis or ketoacidosis in new-onset acute

and fulminant type 1 diabetes mellitus, Annals of Medicine, 40, 395-400, 2008 査読有

高池浩子,内瀉安子,腹部症状を主訴に来院した劇症1型糖尿病の1例 東京内科医学会会誌, 23巻, 95-97, 2007 査読無

〔学会発表〕(計1件)

高池浩子,内瀉安子,三浦順之助(他3名,1番目),当センターにおける劇症1型糖尿病の細小血管障害について 第5回1型糖尿病研究会,2007.10.14,高野山大学

〔図書〕(計1件)

岩本安彦監修 東京女子医科大学糖尿病センター編 糖尿病合併症診療の実際 症例から学ぶ治療最前 第7章 DKAから消化管出血を併発した劇症1型糖尿病の1症例 234-237, 2009 メジカルビュー社

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

小林 浩子 (KOBAYASHI HIROKO)  
東京女子医科大学・医学部・助教  
研究者番号:70307495

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

なし