

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：25502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09317

研究課題名（和文）慢性肝疾患患者における血糖日内変動に対する漢方薬投与による影響についての研究

研究課題名（英文）Verification of glycemic profiles using continuous glucose monitoring: cases with liver cirrhosis.

研究代表者

内田 耕一（UCHIDA, KOICHI）

山口県立大学・看護栄養学部・教授

研究者番号：80397992

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,500,000円

研究成果の概要（和文）：生活様式の欧米化に伴い、生活習慣病が増加し、特に肥満による様々な合併症が問題視されている。肥満に高頻度に合併する脂肪肝等の慢性肝疾患では、血糖コントロールが不良となる。肝疾患患者さんがどのようにすれば血糖を正常に保つことができるのかについて、持続血糖測定機器CGMSを用いて検討した。防風通聖散をはじめとした漢方薬を用いると、体重の減少とともに糖代謝の改善をもたらすことが示唆された。今後は安全にどのような人に、どのような漢方薬が適しているのかについても検討する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性肝疾患の患者においては、食後の高血糖状態が持続することが分かった。また日内血糖変動幅についても高値であることが分かった。特に肥満患者においてはその傾向が強かった。肥満患者に防風通聖散を投与すると、体重の減少とともに、糖代謝が改善することが分かった。今後は安全に漢方薬を継続するため、どのような患者に適しているのかについて検討していく予定である。

研究成果の概要（英文）：With the westernization of lifestyles, the number of obese patients is increasing. In chronic liver disease such as fatty liver, which is frequently associated with obesity, glycemic control is poor. We investigated the blood glucose dynamics of patients with liver disease using a continuous blood glucose measuring device, CGMS. It was suggested that the use of Chinese herbal medicines such as Bofutsushosan resulted in improvement of glucose metabolism as well as weight loss. In the future, we plan to study what kind of Chinese medicine is suitable for what kind of people safely.

研究分野：消化器疾患

キーワード：肝疾患 糖尿病 血糖動態

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)生活様式の欧米化に伴い、生活習慣病が増加し、特に肥満による様々な合併症が問題視されている。肥満に高頻度に合併する脂肪肝、なかでも非アルコール性脂肪性肝炎(NASH: ナッシュ)は進行すると肝線維化を起こし、最終的には肝硬変や肝癌も発症することが報告されている。その原因として肥満に加え、薬剤や毒性物質の関与が言われているが詳細についてはよく分かっていない。このような肝疾患における耐糖能異常 - いわゆる肝性糖尿病 - は通常の糖尿病とは違い、食後に高血糖を生じ、就寝中には低血糖を生じることを特徴とする。一般に糖尿病ではHbA1cが高値となるため血液検査で発見されやすいが、肝硬変患者では貧血を併発するためHbA1cが低値となり見逃されているケースが多い。また糖尿病患者における死因の30%は肝硬変・肝癌であり、肝性糖尿病において血糖をいかにコントロールするかについては生命予後に直結する。

(2) 3-adrenergic receptor 遺伝子変異を伴う肥満患者に対する防風通聖散の投与群・非投与群の比較臨床試験では体重減少は軽度であったが、インスリン抵抗性の改善を認めている。多くの基礎研究から褐色脂肪細胞の機能低下が肥満の成因の一つとされているが、防風通聖散はこの褐色脂肪組織での熱産生を促進して体脂肪を低下させ肥満を改善すると考えられている。また、臨床的にも脂肪肝を改善することが報告されている。ナッシュ(NASH)において現在の治療は適正な摂取エネルギーと運動とにより減量する事が原則である以外、有効な治療法は確立していない。肥満治療薬であるTJ-62はその候補の一つといえる。

(3)これまで我々は、肝硬変患者において24時間持続血糖測定器(Continuous Glucose Monitoring System、以下CGMS)を用いた病態について報告してきた。慢性肝疾患患者の特徴として、空腹時血糖は正常かむしろ低値であるのに対し、食後血糖は著明な高値となり、1日の血糖変動幅が大きい傾向にあった。またこれまでの報告ではインスリン抵抗性に起因する高インスリン血症も認められる。これまで慢性肝疾患患者を対象としたCGMSを用いての報告はほとんどないのが現状である。CGMSは、糖尿病患者のより厳密な血糖コントロールを目的として使用されている保険適応のある血糖測定方法であるが、肝疾患患者では適応がないため、データの蓄積が必要であり、研究意義があると考えている。慢性肝疾患患者の食事摂取状況や血糖の日内変動について解明されると、適切な栄養治療をどのように構成すべきかがわかる。また漢方薬の耐糖能異常に対する効果を検討し有用性の有無について検討することは、肝予備能の温存、QOL、予後改善が期待される。特に高齢者では多剤投与が問題視されているが、漢方薬1剤で様々な効果が考えられ、減薬の可能性もあり有用と考えられる。慢性肝疾患では肝癌合併が問題となるが、癌治療の継続の上でも良好な栄養状態の維持は極めて重要であると考えられる。

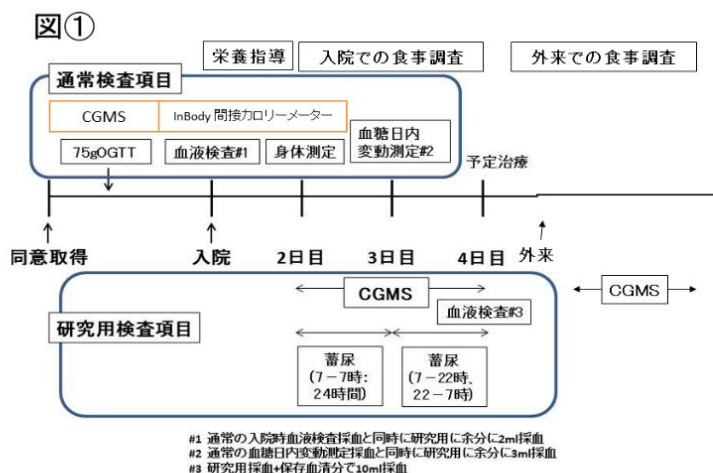
2. 研究の目的

(1)防風通聖散TJ-62は褐色脂肪組織での熱産生を促進して体脂肪を低下させ肥満を改善する。また、臨床的にも脂肪肝を改善することが報告されているが耐糖能異常に対する詳細なメカニズムについてはわかっていない。脂肪肝、ナッシュ(NASH)、肝硬変における耐糖能異常のメカニズムおよび、防風通聖散TJ-62の耐糖能に対する効果の詳細な解明を目的とする。

(2)24時間持続血糖測定器(CGMS)を用いて血糖の日内変動を観察し、同時に食事摂取状況から詳細な栄養状態や運動状況、防風通聖散TJ-62投与後の血糖動態について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

山口県立大学関連の病院に通院、入院中の慢性肝疾患患者さんを対象とする。同意取得後、外来・入院におけるCGMS施行時の食事摂取状況を詳細に検討する。具体的には食事摂取状況につ



いて、3種類の方法(食事記録法・デジタルカメラによる撮影・BDHQ《簡易型自記式食事履歴質問票》)で詳細に検討した。日常生活での活動量について活動量計を用いて消費カロリー等について検討した。CGMSを用いて血糖の日内変動 - 特に異常高値や異常低値について検討した。血液検査における糖・脂質代謝、酸化を中心とした各種マーカーとの関連性に

ついて明らかにした。患者の栄養摂取状況について、DHQBOX system 2013 等を用いて、詳細に検討し食事摂取状況と血糖の日内変動および各種マーカーについて検討した。その後防風通聖散 TJ-62 を投与し耐糖能に対する有効性について検討する。30 人の症例を蓄積し栄養治療の有効性を検討した。

4. 研究成果

30 名の患者より同意を得ることができ、臨床研究を行った。そのうちの代表例について内容を供覧する。

症例 1

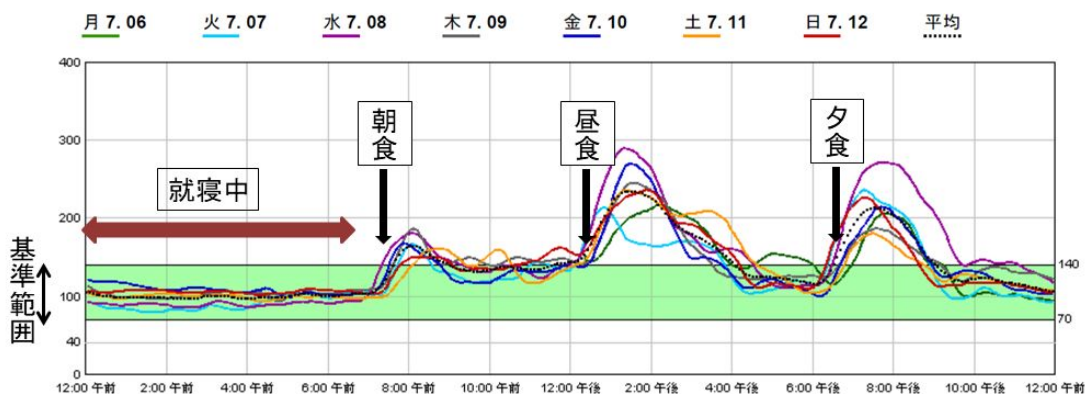
(1) 【方法】

対象者は耐糖能異常が疑われる寛解期クローン病に NASH 由来肝硬変を合併した 50 歳代男性 (Child-Pugh 分類 7 点 B) である。事前に、管理栄養士から栄養指導を受けている。外来で 7 日間 CGMS を用いた持続血糖測定、食事調査、活動量測定を行った。また、InBody720 を用いた体組成測定、血液検査、75gOGTT (経口グルコース負荷試験)、BDHQ (簡易型自記式食事歴法質問票) による調査も行った。

(2) 【結果および考察】

高血糖の割合が減少した。食前に高血糖を示す傾向があり、これはインスリン抵抗性のため、基礎インスリン分泌量が足りないことが考えられた。通常インスリンの働きによって食後 2 時間もすれば、血糖値は食事前のレベルに戻るが、食後に血糖上昇状態が長く継続する傾向にあり、次の食事の摂食時間になっても血糖値が食事前のレベルまで戻ることができなかつたためであると考えられる。

図② CGMSを使った糖代謝の検討



食前血糖値、食後血糖値、食後ピークまでの時間について朝食、昼食、夕食、3 食を含めた全食、についてそれぞれ T 検定を行った。その結果、昼食の食後血糖値は 15mg/dl 低下し、食後ピークまでの時間も 30 分短縮し、5%の確率で有意差が認められた。これらの要因に食事摂取量や消費エネルギー量が関与しているのではないかと考えたが、有意な差は見られなかった。本症例では、 α -グルコシダーゼ阻害薬を服薬しており、空腹時血糖値にはあまり大きな変化はなく、血糖上昇のピーク値は低くなるという特徴から、血糖上昇が緩やかになり、ピーク時間も短縮されたのではないかと推測した。また、朝食を欠食すると、昼食後の血糖値の上昇幅が大きく、上昇状態が長く続くと言われていたが、朝食欠食が無くなり、これが血糖動態改善に繋がったのではないかと考えた。

インスリン抵抗性を示す HOMA-R は 2.3 から 9.3 に、分泌量を示す HOMA- β は 138.7% から 298.9% を示すようになり、悪化していた。抵抗性の原因としては肥満 (内臓脂肪蓄積 157cm², BMI 28.9) が挙げられ、インスリンの過剰分泌は抵抗性による適応反応と考えられた。このままインスリン分泌が過剰になり抵抗性が増していくと、いずれインスリン分泌能は低下していく可能性が高い。つまり、今後肝障害の悪化を防ぐために肥満改善は必須であり、運動不足の解消 (現在の一

日の平均歩数は 1278 歩) と、指示エネルギー量の厳守が必要だと考える。また、食事調査の過少申告が疑われるため、食事調査法の再検討が必要と考えられた。

症例 2

(1)【方法】

対象者は耐糖能異常が疑われる B 型肝硬変の 60 歳代女性 (Child Pugh 分類 A 5 点) である。CGMS を用いて外来 7 日間と入院 5 日間の日内血糖変動を測定し、その期間中の食事調査および活動量計を用いた活動量測定を実施した。また、食事調査に伴う簡易型自己式食事暦法質問票 (BDHQ)、InBody720 による体組成測定、75gOGTT、血液検査等の諸検査を実施した。外来時の食事は普段通りの食事、入院中の食事は肝臓病食 1600kcal で分割食を導入し、就寝前夜食 (LES) は導入しなかった。

(2)【結果および考察】

CGMS による血糖変動データから、平均高血糖時間分布は外来 13%、入院 9%、平均低血糖時間分布は外来 7%、入院 0%が認められ、夜間・就寝中の低血糖時間分布は外来 10%、入院 1%と入院による血糖コントロールの改善がみられた。肝予備能が良好な場合、分割食でも低血糖が改善される可能性が示唆されたが、LC 患者の糖代謝改善のためには LES としての BCAA 製剤導入を検討する必要があることも示唆された。

日内血糖変動幅は外来 ($158.3 \pm 36.3\text{mg/dL}$) が入院 ($92.4 \pm 33.9\text{mg/dL}$) に対し有意に高かった ($P < 0.01$)。また、昼食後の食後ピーク時血糖値は外来 ($217.9 \pm 25.3\text{mg/dL}$) が入院 ($162.5 \pm 38.5\text{mg/dL}$) に対し有意に高く ($P < 0.05$)、昼食後の食後血糖上昇幅は外来 ($111.1 \pm 34.5\text{mg/dL}$) が入院 ($66.0 \pm 32.9\text{mg/dL}$) に対し示唆的な高値を示した ($P < 0.10$)。食後ピーク時血糖値までの時間では、外来の昼食後 (66 ± 14 分) は朝食後 (36 ± 7 分) および夕食後 (43 ± 15 分) に対し有意に長かった ($P < 0.01$) が、入院の 3 食間の比較では有意差はなかった。これらの入院による血糖変動改善は入院時の分割食による糖負荷減少および 3 食間のエネルギーバランスの統一化によるセカンドミール効果の助長によるものである可能性が考えられる。

また、本症例は肝予備能が比較的良好であるため、現在外来で実施していた約 20~45 分間のウォーキングを毎食後に分散し、1 回の運動量の負荷を減少させ、食後高血糖の改善を目的とした運動の実施を検討すべきである。このような CGMS を用いた 24 時間の血糖動態と運動の関係性をモニタリングは患者の肝予備能と糖代謝に適した運動療法の提案の材料になると考えられる。

本研究の結果から、B 型既往感染を伴う肝硬変患者の耐糖能異常に関して、入院による血糖コントロールの改善がみられた。CGMS による 24 時間血糖変動測定は肝硬変患者の個々の病態および血糖変動把握における有効性の高さが示唆され、個々の患者に適した治療法の検討の材料となり、予後改善や合併症予防に繋げることができると考えられる。

症例 3

(1)【方法】症例 1 の患者に対して防風通聖散を投与し、CGMS を使った血糖動態の変化、体組成の変化について検討した。防風通聖散の投与により、BMI が 3.4%減少、体脂肪率体脂肪率が 8.7%現象した。骨格筋量は維持された。インスリン抵抗性の指標である HOMA-R 及びインスリン分泌能の指標 HOMA- β はいずれも改善された。CGMS での検討では、朝食前後、昼食前の高血糖割合が改善した。

(2)【結果及び考察】

本症例では防風通聖散によって、BMI 及び体脂肪率が改善し、糖代謝が改善したと考えられる。ただ防風通聖散は瀉剤であり、本症例でも肝機能異常等の副作用によって投与を中止した。今後、投与対象を含めた他の症例との比較検討が必要であると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 内田耕一、西田千尋、大村彩菜、溝口大輝、木村彩知子、西潤子、乃木章子、有富早苗、山本直樹、坂井田功
2. 発表標題 クローン病による食事の偏りが原因でNASH由来肝硬変を合併した症例 CGMSを用いた数年間の検討
3. 学会等名 第22回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田耕一、森塚潤子
2. 発表標題 クローン病にNASH由来肝硬変合併をした一例 - CGMSを用いた血糖動態の検討 -
3. 学会等名 第10回日本静脈経腸栄養学会中国支部学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森塚 潤子 (Moritsuka Junko) (10738420)	山口県立大学・看護栄養学部・助手 (25502)	