

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590869

研究課題名（和文） 膵性糖尿病における重症低血糖回避のための新規検査・治療法の確立

研究課題名（英文） The development of novel diagnostic and therapeutic approaches aiming at avoidance of severe hypoglycemia in pancreatic diabetes.

研究代表者

丹藤 雄介 (TANDO YUSUKE)

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00332495

研究成果の概要（和文）：膵性糖尿病における重症低血糖回避のための新規検査・治療法の確立を目的に、慢性膵炎非代償期症例、膵手術後症例、および 1 型、2 型糖尿病症例を対象として持続血糖モニタリングシステムによる 3 日間の血糖変動と血清アディポネクチン、インスリン、C-ペプチドを測定し、さらに血糖コントロールや合併症に関連する因子の解析を行った。持続血糖モニタリング測定値から得られる平均血糖値、標準偏差、各 5 分間の血糖傾きが低血糖の出現しやすさの指標として利用できることが示唆された。また、治療に係わる因子として、インスリン量増加とアルコールの持続摂取また消化酵素補充量が少ないほど低血糖出現の頻度が増加する傾向にあり、禁酒と十分な膵消化酵素補充の上でのインスリン使用が低血糖回避のための治療法として妥当である事が再確認された。

研究成果の概要（英文）：In order to establish novel diagnostic and therapeutic approaches aiming at avoidance of severe hypoglycemia in pancreatic diabetes, we studied daily glycemic profiles using the continuous glucose monitoring system, measured plasma levels of adiponectin, insulin and C-peptide and analyzed relevant factors in glycemic control and diabetic complications. The mean glucose concentration, the standard deviation in blood glucose values and the slope of glycemic variability per 5 minutes calculated based on the data from CGMS were predictive factors of hypoglycemia. Furthermore, increased insulin dose and the shortage of pancreatic enzyme supplementation as well as drinking alcohol were associated with a high incidence of hypoglycemia. Abstinence from alcohol and careful insulin treatment with enough digestive enzyme supplements are reconfirmed as one of the appropriate approaches to prevent severe hypoglycemia in pancreatic diabetes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：膵性糖尿病、重症低血糖、持続血糖モニタリング、インスリン、膵消化酵素

### 1. 研究開始当初の背景

膵性糖尿病は、慢性膵炎非代償期や膵手術後に生じる二次性の糖尿病である。一般的に糖尿病の治療は、糖尿病性合併症を防ぐための「良好な血糖管理」と治療による「低血糖」を回避することのジレンマの上に成り立っているが、膵性糖尿病ではインスリン補充による治療が原則であり、膵外分泌不全による糖質吸収不全のため低血糖を生じやすく、グルカゴン分泌不全も伴うため低血糖が重症化しやすい。我々は、これまで膵性糖尿病症例に対する膵酵素大量補充療法による栄養状態の改善と低血糖頻度の減少について報告してきた。また、近年のアナログインスリンの使用についても研究を進めてきた。しかし、膵性糖尿病における低血糖出現を予測できるような検査法や重症化予防という点に関する研究は行われていなかった。また、本研究開始時に持続血糖モニタリングシステム(CGM)は医療機器として承認/認証されていなかった。

### 2. 研究の目的

膵性糖尿病の治療において問題となる、インスリン使用中の重症低血糖の出現を回避するために有用な新規検査・治療法の確立を目的とする。また、低血糖出現の予測因子および他に影響する因子についても検討する。

### 3. 研究の方法

研究代表者が担当する膵機能不全専門外来に通院する症例(非代償期慢性膵炎、膵手術後)および一般糖尿病外来通院中の症例を対象として、同意取得後に

- (1) 低血糖および食事、日常活動に関する聞き取り調査
- (2) 膵機能評価
- (3) CGMによる血糖変動モニタリング
- (4) 患者検体(血清、尿)収集

を行い、これらから得られたデータを解析、統計分析し、低血糖発症状況をパターン化したうえで、低血糖発症への関与が考えられる因子について明らかにする。特に、(4)で得た血清から新規マーカー候補を同定する。

### 4. 研究成果

(1) CGMによる血糖モニタリングによって、膵性糖尿病症例では、少なからず夜間無自覚低血糖が出現している症例が存在していることが判明した(図1)。

(2) これらの症例は、聞き取り調査から、飲酒継続例に回数および時間ともに多いことが判明した(図2)。

(3) CGMから得られる平均血糖値、血糖のばらつきを表わす標準偏差、単位時間(5分

間)の血糖変動傾きが低血糖出現のマーカーとして利用できる可能性が示唆された。

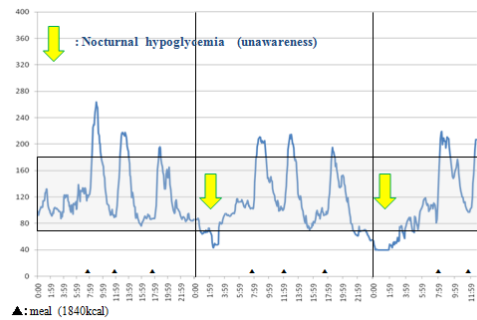


図1. 夜間無自覚低血糖(膵術後症例)

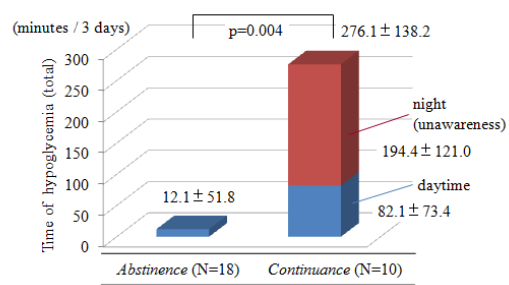


図2. 飲酒継続症例の低血糖発現

(4) 消化酵素補充によって消化吸収が安定している膵性糖尿病患者では、治療のため使用する総インスリン補充量に占める食前インスリン補充量(速効型もしくは超速効型)の比率が基礎インスリン補充量(中間型もしくは持効型)より多くなる傾向にあった。(図3)このため、十分な消化酵素の補充は、糖質吸収障害の改善だけではなく、膵性糖尿病の夜間のインスリン量を減らすことによって低血糖リスクを軽減している事が考えられた。

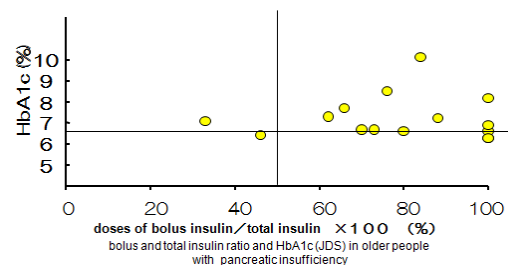


図3. 総インスリン使用量に占める食前インスリンの比率

(5) (3)で言及したように、CGMから得られた血糖変動から算出される、単位時間の血糖値の変動傾き、特に下降傾き(NGS)が表わす状態は、血糖の下がりやすさであると考え

られ、これはインスリン抵抗性が低いことを示していると考えられた。そこで、患者血清アディポネクチン濃度を含む、インスリン抵抗性指標を測定し、CGM から得られた血糖変動関連計測値と正準相関分析を施行したところ、高分子アディポネクチン (HMW-Ad) は膵性糖尿病のインスリン抵抗性と有意な負の相関があり、低血糖の起きにくさをしめす指標となる可能性が示唆された (表 1)。

表 1. 正準相関分析から得られた正準変量標準化係数 (SC) および正準負荷量と寄与率 (R) n=59

変量	SC	R
CGMSから得られた指標		
平均血糖値	-0.07	0.61
MAGE	-0.05	0.64
SD	1.29	0.90
PGS	-0.39	0.17
NGS	0.16	-0.12
インスリン抵抗性指標		
BMI	-0.10	-0.60
腹囲	0.29	-0.56
EGIR	0.41	0.78
S-CPR	-0.41	-0.72
HMW-Ad	0.68	0.86
HMWR	-0.17	0.61

(6) これらの知見より、血糖モニタリングによる評価および高分子アディポネクチンの測定によって重症低血糖発現のリスク評価を行いながら、膵性糖尿病のインスリン治療を施行することが必要であり、さらに禁酒と十分な膵消化酵素補充の上でのインスリン使用が低血糖回避のための治療法として妥当であることが示唆された。

## 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 3 件)

①Kon A, Tando Y, Yanagimachi M, Tanaka H, Matsuhashi Y, Matsumoto A, Sato E, Chikazawa S, Suda T, Nakamura T. Analysis of glycemic variability and insulin resistance in patients with pancreatic diabetes using a continuous glucose monitoring system. *Hirosaki Med J*, 査読有. 2012 (in press).

②丹藤雄介、今昭人、松橋有紀、中村光男. 膵切除後の合併症とその対策-特に晩期合併症の膵内外分泌障害について-、成人病と生活習慣病、査読無、40、2010、105-109

③丹藤雄介、柳町幸、今昭人、近澤真司、松橋有紀、柳町幸、佐藤江里、松本敦史、田中光、中村光男. 高齢膵機能不全患者の栄養管理と血糖コントロール、老年消化器病、査読無、21、2009、159-164

[学会発表] (計 8 件)

①今昭人、丹藤雄介、柳町幸、佐藤江里、近澤真司、中村光男、須田俊宏. 膵性糖尿病患者の高分子アディポネクチン濃度評価、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012. 5. 18、パシフィコ横浜 (横浜市)

②今昭人、丹藤雄介、柳町幸、中村光男、他. 病態から見た CGM による血糖変動解析、第 11 回日本先進糖尿病治療研究会、2011. 11. 19、いわて県民情報交流センター (盛岡市)

③今昭人、丹藤雄介、柳町幸、中村光男、他. 膵癌術後膵性糖尿病の CGM による血糖変動解析、第 42 回日本膵臓学会、2011. 7. 29、ホテルニューキャッスル (弘前市)

④今昭人、丹藤雄介、柳町幸、中村光男、他. CGM による 2 型糖尿病患者のインスリン抵抗性評価の試み、第 54 回日本糖尿病学会、2011. 5. 19、札幌市教育文化会館 (札幌市)

⑤Tando Y, Yanagimachi M, Matsuhashi Y, Tanaka H, Sato E, Matsumoto A, Chikazawa S, Kon A, Suda T, Nakamura T., Glycemic characteristics in continuously monitored patients with pancreatic diabetes treating with pancreatic enzyme replacement therapy, Pancreas Fest 2010, 2010. 7. 29. Pittsburgh (USA).

⑥Tando Y, Yanagimachi M, Matsuhashi Y, Tanaka H, Sato E, Matsumoto A, Chikazawa S, Kon A, Suda T, Nakamura T. Does stopping drinking alcohol even after the onset of overt exocrine and endocrine pancreatic insufficiency improve the prognosis of patients with alcohol-induced chronic pancreatitis? The 41th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, 2010. 11. 2. Chicago (USA).

⑦Tando Y, Kon A, Chikazawa S, Matsuhashi Y, Yanagimachi M, Sato E, Matsumoto A, Tanaka H, Hasegawa N, Nakamura T, Suda T. Nutritional management and diabetes control in older people with pancreatic insufficiency. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society, 2010. 6. 12, Fukuoka (Japan).

⑧丹藤雄介、柳町幸、中村光男、他. CGM (連続血糖モニタリング) で絶食輸液中の血糖管理を施行した膵性糖尿病の一例、第 24 回東北静脈経腸栄養研究会、2009. 12. 4、水産ビル (青森市)

[図書] (計 1 件)

Tando Y, Matsumoto A, Matsuhashi Y, Tanaka H, Yanagimachi M, Nakamura T., KARGER, Gas Biology Research in Clinical Practice, 2011, 112-118.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

丹藤 雄介 (TANDO YUSUKE)

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00332495

### (2) 研究分担者

柳町 幸 (YANAGIMACHI MIYUKI)

弘前大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：70372282

(H21→H22：連携研究者)

### (3) 連携研究者 なし