

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10483

研究課題名（和文）1.5アンヒドロ-D-グルシトールとNASH/NAFLDの検討

研究課題名（英文）1.5 Anhydro-D-Glucitol and NASH/NAFLD

研究代表者

及川 理恵子（OIKAWA, Rieko）

金沢医科大学・医学部・助教

研究者番号：40410336

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）：本研究では人間ドック受診者集団を対象に検討を行った結果、腹部超音波検査で脂肪肝を指摘された集団は脂肪肝を認めなかった集団と比較して、明らかな糖尿病の合併がなくても、高頻度に食後高血糖、インスリン抵抗性などのリスクを伴っているものと考えられた。グルカゴンについても脂肪肝群のほうが糖負荷後30分が高値であったため、グルカゴン代謝が低下し、耐糖能障害の悪化に寄与していると考えられる。食後高血糖の評価に1,5AGが利用できないかを検討したが有意差を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本では毎年多くの人々が職場や自治体でドックによる健康診断を受けており肥満や肝機能異常を伴う脂肪肝症例が増加しているが、これは悪性疾患ではないこともあり、糖尿病や高脂血症を合併していない限り油断し放置している人が多い。しかし今回の研究では明らかな糖尿病の合併がなくても、脂肪肝があるだけで、食後高血糖などの耐糖能異常を認めることがわかり、放置することで脂肪肝から不可逆な脂肪肝炎へと進行することがわかった。そのため脂肪肝を指摘されたときは、健診の採血で血糖異常がなくても食生活の見直しや運動で耐糖能異常の改善が必要と思われる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined a group of patients who underwent physical checkups. Compared to a group without fatty liver, those with fatty liver detected by abdominal ultrasonography were considered to be at higher risk of postprandial hyperglycemia and insulin resistance, even if they did not have obvious diabetes complications. Glucagon was also higher in the fatty liver group at 30 minutes after glucose loading, suggesting that glucagon metabolism was decreased and contributed to the worsening of glucose intolerance. We examined whether 1,5 AG could be used to evaluate postprandial hyperglycemia, but found no significant difference.

研究分野：健康管理

キーワード：NAFLD 糖負荷試験 グルカゴン 1,5AG

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本では毎年多くの人々が職場や自治体でドックによる健康診断を受けている。新型コロナウイルス流行禍における調査ではBMI (Body Mass Index) 上昇とともにALT異常を伴う脂肪肝症例が増加しているが、これは悪性疾患ではないこともあり、糖尿病や高脂血症を合併していない限り油断し放置している人が多い。一般に脂肪性肝疾患はアルコール性と非アルコール性に分けられる。本研究で対象とするのは非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver diseases: NAFLD)であり、脂肪性肝疾患の中で飲酒歴を有さないもの(男性 20g/day・女性 10g/day 以下)でかつウイルス肝炎などの他の原因の肝疾患を除外したものである。NAFLDの国際有病率は約24%であり、日本での有病率は約25%である。NAFLDのうち多くは非アルコール性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver: NAFL)で、その2~3%は非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis:NASH)であり肝硬変や肝臓癌に進行するといわれている。それ故に、NAFLを早期に発見しNASHへ進行させないためには耐糖能障害に対する早期介入・治療が必要と考える。

2. 研究の目的

健康診断で採血異常がないNAFLを指摘されただけでは、健常者という扱いになり現状では治療介入することにはならない。金沢医科大学健康管理センターでは毎年約4000名の人間ドック受診者を診察しており、腹部超音波検査で脂肪肝と診断されるものは少なくない。実際には2019年に腹部超音波を実施した男性(2710人)のうち265人がNAFLと診断されている。しかも、その中のほとんどが空腹時血糖値(fasting plasma glucose: FPG)やHbA1c値が正常範囲を示し、明らかな糖尿病の合併を疑わせるデータを認めなかった。しかし、HbA1c値や空腹時血糖値が正常値でも糖尿病境界型を示唆する食後高血糖の可能性もあるので、今回NAFLDの発症や進展に関わっているとされるインスリン抵抗性を見るためには75g糖負荷試験(75g Oral Glucose Tolerance Test)が有用となる。今まではNAFLDの症例で75gOGTTの有用性の検討はされているが、健診患者を対象としたNAFLと耐糖能障害の検討はされていない。

さらに、インスリンとともに血糖上昇に関わり食後に抑制されるグルカゴンがあり、NAFLDでは血漿中のグルカゴンの血漿中濃度が上昇し肝グルカゴン抵抗性を示す可能性があるといわれている。今回我々はNAFLDと耐糖能障害の関連を調べるため、人間ドック受診者を腹部超音波検査により脂肪肝あり群と脂肪肝なし群の2群に分け、2群間で75gOGTTでの耐糖能異常およびグルカゴン値変動との関連性について検討した。

3. 研究の方法

2021年10月から2023年3月まで当院健康管理センターの1泊2日人間ドックコースを受診した男性のうち同意が得られた165例、平均年齢は56.3歳(29~75歳)を対象とした。糖尿病や高脂血症の治療をしておらず、B型肝炎抗原陰性・C型肝炎抗体陰性であり、ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、薬剤性肝炎、肝臓癌などの他の肝疾患を合併していない症例を対象とした。腹部超音波検査で肝実質が高輝度、肝腎コントラストが陽性、肝内脈管の不明瞭化、肝深部エコー減衰などの脂肪肝所見を認めるもので、1日純アルコール摂取量30g未満(NAFLDの基準)の男性を対象とした。採血検査では血小板、空腹時血糖、HbA1c、AST、ALT、GTP、中性脂肪、LDLコレステロール、non-HDLコレステロール、そして食後高血糖を反映する指標として1,5アンヒドロ-Dグルシトール(1,5AG)を測定した。ドッ

ク健診中に 10 時間以上の絶食状態で 75g 糖負荷試験を行い、0 分・30 分・60 分・120 分後に血糖、グルカゴン (ELISA 法) を測定した。0 分・30 分にはインスリン (ELISA 法) も測定した。肝繊維化のスコアリングとして FIB4 index(年齢 × AST(IU/l)/(血小板(10⁹/l) × ALT (IU/l)) を算出した。

4 . 研究成果

Table1 Clinical characteristics(2)

	Fatty liver(-)	Fatty liver(+)	P
ALT(IU/l)	21.2 ± 8.39	36.1 ± 24.7	<0.001
AST(IU/l)	21.0 ± 6.6	25.1 ± 10.4	
GTP(IU/l)	34.9 ± 24.9	60.1 ± 85.5	
Platelet (10 ⁴ /μl)	24.4 ± 4.9	26.4 ± 5.7	
Triglyceride(mg/dl)	97.7 ± 49.5	163 ± 137	<0.001
LDL-C(mg/dl)	120 ± 25.5	129 ± 28.2	
HDL-C(mg/dl)	64 ± 15.0	55 ± 13	<0.001
FIB4index	1.14 ± 0.47	1.01 ± 0.46	

Student ' t test

Table2 Glucose tolerance related indictors

	Fatty liver(-)	Fatty liver(+)	P
FPG(mg/dL)	96.1 ± 10.3	98.3 ± 8.9	
Glucose(75gOGTT(0min))	97.5 ± 10.2	99.2 ± 8.9	
Glucose(75gOGTT(30min))	161.1 ± 26.7	167.8 ± 20.3	
Glucose(75gOGTT(60min))	163.9 ± 46.1	180.1 ± 41.9	P<0.05
Glucose(75gOGTT(120min))	119.1 ± 36.1	138.5 ± 36.8	P<0.05
IRI(0min)	5.86 ± 2.98	9.2 ± 5.7	P<0.05
IRI(30min)	38.85 ± 28.3	58.8 ± 41.1	P<0.05
IRI/BS	0.62 ± 0.85	0.76 ± 0.6	
1.5AG	22.4 ± 7.3	21.4 ± 7.3	
Glucagon(75gOGTT(0min))	23.2 ± 8.7	27.7 ± 12.1	P<0.05
Glucagon(75gOGTT(30min))	16.4 ± 14.0	19.5 ± 8.9	
Glucagon(75gOGTT(60min))	12.1 ± 13.6	13.2 ± 7.1	
Glucagon(75gOGTT(120min))	12.6 ± 11.9	11.7 ± 6.5	
HOMA-R	1.41 ± 0.58	2.27 ± 2.45	P<0.01

Student ' t test

本研究では人間ドック受診者という予め肝疾患を持っていない集団を対象に検討を行った結果、腹部超音波検査で脂肪肝を指摘された集団は脂肪肝を認めなかった集団と比較して、明らかな糖尿病の合併がなくても、高頻度に糖代謝異常を合併することが示された。特に空腹時血糖や HbA1c が上昇していなくても糖負荷試験を実施すると 120 分値が高値である「食後高血糖」が脂肪肝と強く関連していると考えられた。また、脂肪肝群では IRI が糖負荷試験 0 分値、30 分

値で有意に高値であり、さらに HOMA-R も上昇していることから、インスリン抵抗性などのリスクを伴っているものと考えられた。グルカゴンについても脂肪肝群のほうが糖負荷後 30 分が高値であった。実際、健常人および 2 型糖尿病に対して糖負荷試験を行ったところ、健常人と比較してグルカゴン濃度が上昇しその後も高値が持続していることが報告されている。また、NAFLD では肝グルカゴン抵抗性が脂質およびアミノ酸/タンパク質代謝の調節不全を引き起こすことでグルカゴン代謝が低下し、脂肪の過剰蓄積、高グルカゴン血症、酸化ストレスの増加を引き起こし、NAFLD の悪化に寄与していると言われており、本研究でも糖尿病と診断されていなくても、グルカゴン減少のタイミングが遅延していることがわかり、より早期の段階より NAFLD への進行にグルカゴンが関与する可能性を示唆すると考えられた。

しかし、健康診断で毎回糖負荷試験を実施することは不可能であり、空腹時血糖や HbA1c 値が正常の場合では隠された食後高血糖を評価できない場合が多い。そのため、HbA1c 値よりもさらに早期の糖代謝を反映する値として、1,5 アンヒドロ-D-グルシトール(1,5AG)が有用ではないかと考えた。1,5AG は構造がグルコースに類似している糖アルコールで主に食餌中から摂取され、正常では尿細管で 99%再吸収されるため正常であれば血中 1,5AG は一定に保持されている。しかし、食後高血糖などで尿中へのグルコース排泄が増加することで再吸収が阻害され、血中 1,5AG が減少する。本研究では、健診における 1,5AG の有用性を見るために 2 群間で HbA1c よりも短期間で主に食後高血糖を反映しやすい 1,5AG を全例で測定し、2 群間で有意差を認めるか検討したが有意差は認めなかった。おそらく、健診前数日は食事を減らしている被験者が多く、このことより、健診においては 1,5AG は食後高血糖の指標として役立たないと思われた。

本研究では人間ドックを受診した被験者を脂肪肝あり・なし群に分け比較検討を行ったところ脂肪肝あり群では、空腹時血糖や HbA1c 値が正常でも糖負荷試験 120 分値での血糖上昇、インスリン高値、糖負荷後のグルカゴン高値を認めた。今まで健常人を対象とした NAFL と耐糖能障害・グルカゴン値の検討はされておらず、明らかな糖尿病の合併のない健常人でも脂肪肝(NAFL)があることは耐糖能障害やグルカゴン代謝の低下を考え、NAFLD の悪化だけでなく、食後高血糖のみの状態から糖尿病発症にも影響する可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	岩男 悠 (IWA0 Haruka) (10612244)	金沢医科大学・医学部・助教 (33303)	
研究分担者	岩井 邦充 (IWA1 Kunimitsu) (40243274)	金沢医科大学・医学部・教授 (33303)	
研究分担者	石田 良子 (ISHIDA Ryoko) (70434470)	金沢医科大学・医学部・助教 (33303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関