

9

特集 病態に応じた血糖コントロールの管理目標

肝疾患(慢性肝炎・肝硬変)合併時の血糖コントロール

竹下有美枝, 篁 俊成

金沢大学 医薬保健研究域 恒常性制御学

肝臓は、エネルギーバランスの恒常性維持に中心的役割を演じている。糖尿病や肥満症に起因するエネルギー代謝異常の結果もたらされる高血糖や脂質異常症は、C型肝炎や非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の病理を増悪させ、さらなる代謝異常を形成することが明らかとなってきた。肝疾患に起因する栄養代謝異常を是正するとともに、肝臓の病理を健康な状態に維持することを念頭に置いた食事療法・治療が求められる。

慢性肝疾患を伴う糖尿病の病態

慢性肝疾患と糖尿病は互いの病態を形成している。C型慢性肝炎は、インスリン抵抗性を背景に肝臓の脂肪沈着がみられること、線維化・発癌に酸化ストレスが関与していることなど、NASHときわめて類似した病態を呈している。

糖尿病は輸血後C型肝炎患者の肝線維化進展〔ハザード比8.4 (95% CI 2.2-31.5, p = 0.002)¹⁾あるいは術後肝細胞癌再発²⁾の独立した予知因子であった(表1-A)。この事象はC型肝炎ウイルス感染に伴う肝細胞癌患者にのみ認められ、B型肝炎ウイルス感染に伴う肝細胞癌患者では認めなかった。さらに、インスリン療法は肝細胞癌再発の独立したリスク²⁾であった(表1-B)。以上の知見から、不適切なインスリン療法による高インスリン血症をもたらすことは肝細胞癌発症を促す可能性がある。

表1 輸血後C型肝炎の予後に与える因子(文献2改変)

A 肝細胞癌切除後患者の肝細胞癌再発に寄与する因子

Variable	ハザード比	95 % CI	p値
糖尿病	2.9	1.5-5.5	<0.001
線維化(F4)	1.9	0.8-4.5	0.148
Child-Pugh分類B	3.7	1.7-7.7	0.001
AFP > 200 ng/ml	0.7	0.3-1.5	0.390
未分化癌	0.9	0.5-1.8	0.776
血管浸潤あり	2.0	1.0-4.0	0.061

B 糖尿病合併肝細胞癌切除後患者の肝細胞癌再発に寄与する因子

Variable	ハザード比	95 % CI	p値
インスリン注射あり	3.9	1.0-15.3	0.049
線維化(F4)	2.2	0.5-9.8	0.306
Child-Pugh分類B	40.0	4.4-362.1	0.001
AFP > 200 ng/ml	2.1	0.5-8.8	0.289
未分化癌	0.6	0.1-2.8	0.542
血管浸潤あり	1.7	0.4-7.6	0.513
HCV感染	2.0	0.3-12.2	0.460
HbA1c	1.1	0.8-1.6	0.629



図1 高インスリン血症下正常血糖クランプ法

診断と検査

臨床検査

血糖状態ならびに糖尿病の診断としてHbA1cおよびグリコアルブミン（GA）を使用する。HbA1cは採血時から過去1～2ヵ月の平均血糖値を反映し、GAは過去約2週間の平均血糖値を反映する。糖尿病を有する慢性肝疾患患者では、肝予備能の低下とともにGA値は上昇しHbA1cは減少する。これを利用して「HbA1c値」と「GA値の1/3」の平均値が肝硬変時の補正HbA1c値（CLD-HbA1c）として有用である。

画像検査

- 超音波検査：bright liver, 高いhepato-renal contrast, deep attenuationを認めた場合、脂肪肝と診断する。
- CTスキャン：肝脾CT値比(L/S比) 0.9未満のとき脂肪肝と診断する。ただし、鉄沈着を有する場合CT値が上昇するので脂肪肝の程度が過小評価される。
- Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)：近年、肝脂肪量の定量化技術が進歩してきており、より早く安全な非観血的な手法の精度も高まりつつある。MRSで、組織内の水分量に対する中性脂肪(TG)の割合を信号強度比で計測し、非侵襲的に生体組織内の中性脂肪TG量を測定する。

肝生検による肝組織学的評価

臨床検査・画像検査で脂肪沈着を認める例はNAFLDが疑われ、肝生検による確定診断が必要となる。肝病理組織像から脂肪化(steatosis)、肝細胞変性(grade)、線維化(stage)の程度を肝病理スコア化すると、すべての肝病理像(脂肪化、肝細胞変性、線維化)はインスリン抵抗性指標であるHomeostasis Model Assessment insulin resistance index (HOMA-IR)値と有意に関連した。

インスリン抵抗性を評価する方法

- 空腹時血糖値、インスリン濃度からHOMA-IRとquantitative insulin sensitivity index (QUICKI)が算出できる。HOMA-IRが肝臓のインスリン抵抗性をより反映するのに対し、QUICKIは骨格筋レベルのインスリン感受性をより反映する。
- 糖負荷試験から算出したインスリン抵抗性指数 Matsuda index(Composite index) = 10000/log[(BS 0 × IRI 0) × (mean OGTT BS × mean OGTT IRI)]
Matsuda Indexは主に骨格筋におけるインスリン感受性を反映する。
- 高インスリン血症下正常血糖クランプ法(図1)：人工膵臓(日機装 STG-22, STG-55)を使用してインスリンを一定速度で注入し、血中インスリン濃度を一定に保ちつつ、ブドウ糖を注入することにより目標血糖値を維持する。血糖値の維持に必要な体重あたりのブドウ糖