

様式(7)

報告番号	甲栄 第 214 号
論 文 内 容 要 旨	
氏 名	田口 華代
題 目	Insulin resistance as early sign of hepatic dysfunction in liver cirrhosis (肝硬変における肝機能障害の早期の徴候としてのインスリン抵抗性)
<p>肝臓は代謝の中心臓器であり、その異常は種々の代謝異常を引き起こす。従って、肝硬変 (LC) 患者は食後高血糖と高インスリン血症によって特徴付けられる耐糖能異常を示す事が知られている。しかし、LC 患者における耐糖能障害と肝機能障害との関係は明らかではない。また、耐糖能異常に影響を及ぼすと考えられる筋肉と肝臓の両方を同時に区別して検討した報告は非常に少ない。そこで、0.2g/kg 経口ブドウ糖負荷試験を同時に行う正常血糖高インスリンクランプ (HECGL) を 61 人の LC 患者に実施し、末梢組織 (筋組織および脂肪組織) のインスリン抵抗性はグルコース投与率 (GIR) により、また肝臓のインスリン抵抗性は肝グルコース取り込み率 (HGU) により評価した。また、75g 経口ブドウ糖負荷試験 (75gOGTT) を行い、0, 15, 30, 60, 120 分後の血糖値、インスリン (IRI) 濃度、C ペプチド (CPR) 濃度を経時的に測定し、その曲線下面積 (AUC) を算出した。さらに、血液生化学検査や間接熱量計を用いて安静時エネルギー消費量及び基質燃焼割合などのエネルギー代謝評価を行った。</p> <p>1) 75gOGTT の結果より 61 人の LC 患者を正常耐糖能を示す患者 (LC-NGT) 21 人 (34.4%)、(負荷後 2 時間) 耐糖能異常を示す患者 (LC-IGT) 12 人 (19.7%) および糖尿病の患者 (LC-DM) 28 人 (45.9%) のグループに分けた。空腹時血糖異常を示す患者 (LC-IFG) はなく、空腹時血糖値は 50 人 (82.0%) の LC 患者で正常であった。また、LC 患者では糖負荷後血糖値は高値を示し、耐糖能障害の程度とともに負荷後血糖値は上昇した。空腹時 IRI 濃度は LC 患者では高値を示したが、耐糖能障害の程度とは相関を示さなかった。一方、空腹時 C ペプチド濃度は LC 患者で高値を示し、耐糖能障害の程度とともに増加し、LC-DM 患者で有意な増加を示した。また、血糖値および IRI 濃度、CPR 濃度の曲線下面積 (AUC) も LC 患者で増加を示し、血糖値 AUC は耐糖能障害の程度とともに有意に増加した。IRI 濃度 AUC/CPR 濃度 AUC は LC 患者で高い傾向がみられたが、有意差はなかった。したがって、LC 患者では空腹時高血糖はなく、食後の高血糖および高インスリン血症が示された。</p> <p>2) LC 患者では耐糖能障害の程度および肝機能障害の重症度との間には有意な相関が認められなかったが、全ての LC 患者で末梢組織および肝臓でのインスリン抵抗性を示した。さらに末梢組織のインスリン抵抗性は耐糖能障害の程度とともに強くなり、LC-DM 患者では LC-NGT 患者より有意に強い抵抗性を示した。一方、肝臓のインスリン抵抗性は LC-DM 患者で有意に強い抵抗性を示したが、耐糖能障害の程度とは相関がみられなかった。したがって、早期 LC 患者で既にインスリン抵抗性が存在していることを示した。</p> <p>3) LC 患者の空腹時非蛋白質呼吸商 (nprQ) は、耐糖能障害の程度とともに低下し、LC-DM 患者で著明に低下した。さらに、LC 患者の空腹時血清非エステル化脂肪酸 (NEFA) 濃度も、耐糖能障害の程度とともに増加し、LC-DM 患者で有意に増加した。</p> <p>以上より LC 患者では早期よりインスリン抵抗性を示し、栄養不良の一因になっていると考えられた。糖尿病は肝硬変になる前から存在しているのか、肝硬変のため耐糖能異常を示しているのかの区別はできないが、LC 患者に対して早期段階から、肥満に対する予防や飢餓を改善するための食事療法などの栄養ケアとともに運動療法を考慮した生活指導が必要と考えられた。</p>	

論文審査の結果の要旨	
報告番号	甲栄第 214 号 氏名 田口 華代
審査委員	主査 濱田 康弘 副査 宮本 賢一 副査 首藤 恵泉
題目	Insulin resistance as early sign of hepatic dysfunction in liver cirrhosis (肝硬変における肝機能障害の早期の徴候としてのインスリン抵抗性)
著者	Kayo Taguchi, Hisami Yamanaka-Okumura, Akira Mizuno, Taki Nakamura, Mitsuo Shimada, Toshio Doi, Eiji Takeda
	2014年1月22日 The Journal of Medical Investigation雑誌第61巻第1, 2号に受理済
要旨	<p>食後の高血糖と高インスリン血症によって特徴付けられる耐糖能異常は、一般的に肝硬変患者で見られる。本研究は肝硬変患者における耐糖能障害と肝機能障害の関係を明らかにすることを目的にした。75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)と0.2g/kg経口ブドウ糖負荷試験を同時に行う高インスリン正常血糖クランプ(HECGL)を肝硬変患者61人に実施した。75gOGTTの結果に基づいて、61人の患者は正常耐糖能の患者(LC-NGT)21人(34.4%)、耐糖能異常を示す患者(LC-IGT)12人(19.7%)と糖尿病を示す患者(LC-DM)28人(45.9%)のグループに分けた。空腹時血糖値は50人(82.0%)の肝硬変患者において正常であった。耐糖能障害の程度および肝機能障害の重症度との間に有意な相関が認められなかったにもかかわらず、全ての肝硬変患者がHECGLによる評価において末梢(骨格筋および脂肪組織)および肝臓組織の両方でインスリン抵抗性を示した。肝臓や末梢組織の両方でインスリン抵抗性は肝硬変をもつ患者の早期の徴候である。この事実は、肝硬変患者には早期段階からの栄養ケアが必要である可能性が示された。</p> <p>本研究は、肝硬変患者に対して早期段階からの栄養治療が重要であること、更に、患者の予後を改善できる可能性を明らかにした知見で、博士(栄養学)の学位授与に値すると判定された。</p>