

## DPP-4阻害薬・ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の併用が 血糖コントロール改善に有用であった肝硬変合併糖尿病の4例

村上 尚嗣      井上 広基      別宮佳奈子  
岩崎 優      金崎 淑子      新谷 保実

徳島赤十字病院 代謝・内分泌科

### 要 旨

症例1は60歳代、男性、アルコール性肝硬変。2ヶ月前から口渇が出現し、糖尿病を指摘された。HbA1c 15.2%、gliclazide・voglibose服用下の血糖日内変動は249~283mg/dlであったが、sitagliptinを追加後早期に血糖110~163mg/dlに改善した。症例2は60歳代、女性、原発胆汁性肝硬変。17年前から糖尿病で、Glimepiride服用中のHbA1c 11.1%、血糖104~258mg/dl。Sitagliptin併用後、血糖は88~175mg/dlに改善した。1年後に悪化した。voglibose追加で改善した。症例3は40歳代、男性、非B非C肝硬変。4年前に糖尿病を指摘され、glimepiride・alogliptin服用下にHbA1c 9.6%、血糖167~282mg/dl。Vogliboseを追加後、血糖120~193mg/dlに改善した。症例4は50歳代、男性、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)由来の肝硬変。大量のインスリンを要していたが、食道静脈瘤破裂による欠食中にインスリンを離脱し、alogliptin・voglibose併用に移行し、HbA1c 5.8~6.2%に維持された。肝硬変合併糖尿病は肝での糖原分解・糖取込み低下による空腹時低血糖・食後高血糖を特徴とし、高グルカゴン血症もその病態に関与する。DPP-4阻害薬・ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の併用は肝硬変合併糖尿病特有の病態改善に有用と考えられる。

キーワード：肝硬変、糖尿病、DPP-4阻害薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬

病の4例である。

### はじめに

肝硬変患者の60~80%は耐糖能異常を合併し、10~15%は糖尿病を発症する<sup>1),2)</sup>。また、肝硬変を合併した糖尿病では、末梢組織・肝臓のインスリン感受性が低下し、肝糖取込み率低下のため空腹時に比して顕著な食後高血糖をきたすことが特徴である<sup>3)~5)</sup>。さらに、肝硬変患者では一部の血糖降下薬が禁忌のうえ、インスリン治療への反応性も低下しており、日常臨床では血糖コントロールに難渋することが多い。

我々は、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬と $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ -GI)薬の併用が血糖コントロールの改善に有用であった肝硬変合併糖尿病の4例を経験したので報告する。

### 症 例

症例は2013年5月~9月に血糖コントロール目的に当科に紹介となり、入院治療を行った肝硬変合併糖尿

#### 【症例1】60歳代、男性。

**病 歴**：4年前にアルコール性肝硬変・食道静脈瘤破裂のため入院したが、高血糖の指摘なし。8ヶ月前より飲酒を再開し、精神科入院で断酒したが、この頃から豆乳やジュースの多飲あり。2ヶ月前から高度の口渇、10kgの体重減少があり、近医を受診した。著明な高血糖(521mg/dl)を指摘され、当科に入院した。**身体所見**：身長162cm、体重48kg、BMI 18.3kg/m<sup>2</sup>、血圧96/67mmHg、脈拍94/分、体温36.8℃。胸・腹部に特記すべき異常なく、下腿浮腫なし。

**検査所見・経過**：主な検査所見を表1に示す。尿糖(4+)、空腹時血糖(FPG)309mg/dl、HbA1c 15.2%、Glycoalbumin(GA)53.8%と著明な高血糖状態にあった。空腹時血清C-ペプチド(CPR)1.8ng/ml、尿中CPR 88.3 $\mu$ g/日と内因性インスリン分泌は枯渇しておらず、GAD抗体は陰性であった。腹部CTでは肝表面に少量の腹水を認めた。入院時にはgliclazide 60mg・voglibose 0.9mg/日の服用中で、血糖日内変動は249~

283mg/dl と食前・食後とも高値で推移した (図 1)。当初はインスリン治療導入を考慮したが, sitagliptin 50mg を加えたところ (gliclazide は40mg に減量), 2日目には血糖は160~220mg/dl となり, 5-6日目にはさらに改善した。

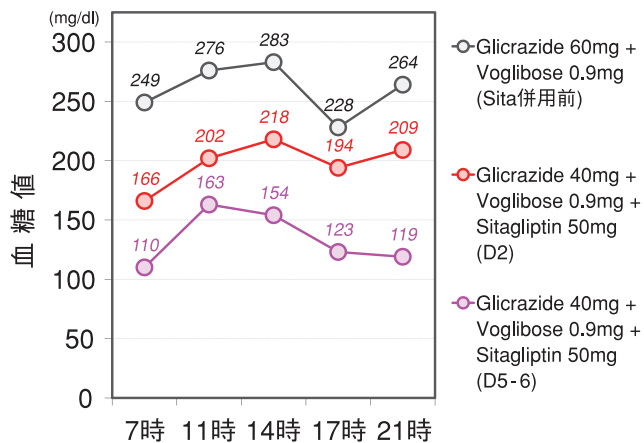


図 1 症例 1 の血糖日内変動の推移

### 【症例 2】60歳代, 女性

**病歴:** 20年前より原発性胆汁性肝硬変と診断された。17年前から糖尿病を指摘され, glimepiride 3mg/日を服用していたが, HbA1c 10.6%と血糖コントロールが増悪したため, 当科に紹介・入院した。

**身体所見:** 身長155cm, 体重70.8kg, BMI 29.5kg/m<sup>2</sup>, 血圧131/75mmHg, 脈拍89/分, 体温37.1℃。胸部に特記所見なく, 腹部は軽度膨満していた。下腿浮腫はなく, 深部腱反射は正常であった。

**検査所見・経過:** 尿糖(1+), FPG 156mg/dl, HbA1c 11.1%, GA 26.7%と高値で, 血小板は $9.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ と減少していた(表1)。空腹時血清CPRは3.2ng/mlとやや高値で, GAD抗体は陰性であった。腹部CTでは肝臓はcirrhotic patternを呈し, 脾腫も認められた。入院時には glimepiride 3mgの服用中下に血糖日内変動は104~258mg/dlと食後高血糖を示した。glimepirideを減量のうえ sitagliptin 50mgを加えたところ, 5日目には血糖は88~192mg/dlに改善し, この2剤の継続にて3ヶ月後にはHbA1c 5.9%まで低下した。その後, 食生活の乱れもあり, 10ヶ月後にHbA1c 10.2%まで上昇したが, 近医で voglibose 0.9mg/日が追加されてから血糖コントロールは再び改善

し, HbA1c 7%前後で推移している (図 2)。

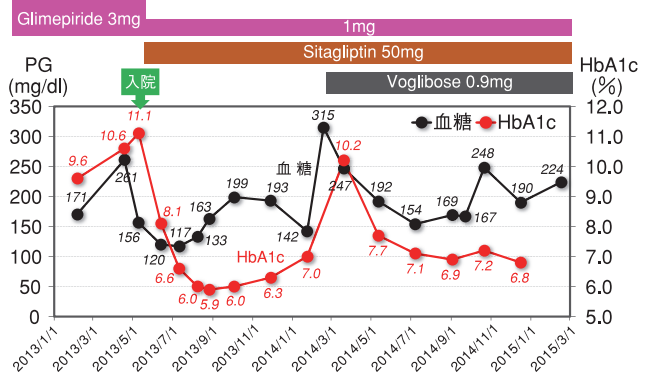


図 2 症例 2 の臨床経過

### 【症例 3】40歳代, 男性

**病歴:** 10年前に非B非C肝炎と診断された。4年前に糖尿病を指摘され, 内服治療が開始されたが, 徐々に血糖コントロールが悪化し, 当科に入院した。

**身体所見:** 身長172cm, 体重79.2kg, BMI 27.1kg/m<sup>2</sup>, 血圧128/63mmHg, 脈拍65/分, 体温36.3℃。胸部に特記所見なく, 腹部はやや膨満。下腿浮腫はなく, 深部腱反射は正常であった。

**検査所見・経過:** 尿糖(4+)で, FPG 241mg/dl, HbA1c 9.6%, GA 37.4%と高値を示した。末梢血では白血球 $2,070/\mu\text{l}$ , 血小板 $5.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ と脾機能亢進に血球減少を認めた。空腹時sCPR 3.9ng/ml, インスリン(IRI) 14.3μU/mlと比較的高値で, GAD抗体は陰性であった。血漿グルカゴン濃度は367pg/mlと高値を示した(表1)。腹部CTでは肝萎縮と著明な脾腫を認めた。入院時には前医より glimepiride 2mg・alogliptin 25mgを継続中で, 血糖日内変動は167~282mg/dlと朝食後~昼食後の高血糖が顕著であった(図3)。Voglibose 0.9mg/日を追加したところ, 4-5日目には120~193mg/dlに改善し, 3ヶ月後の外来受診時にはHbA1cは6.6%まで低下していた。以後は食事療法の状況で変動はあるものの, HbA1c 7%前後で推移している(図4)。

### 【症例 4】50歳代, 男性

**病歴:** 17年前から糖尿病, 高血圧, 脂肪肝などで近医に通院していた。血糖コントロール不良が続く, 混合型インスリン55単位/日に voglibose・metformin・

表1 4例の患者背景, 主要検査所見および治療内容

項目	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢・性	65歳・男性	66歳・女性	47歳・男性	57歳・男性
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.3	29.5	27.1	36.6
肝硬変の原因	アルコール性	原発性胆汁性肝硬変	不明 (非B非C)	非アルコール性 脂肪性肝炎
Hb (g/dl)	16.5	12.5	14.1	9.7
Plt (×10 <sup>4</sup> /μl)	13.0	9.6	5.7	11.7
HbA1c (%)	15.2	11.1	9.6	6.2
GA (%)	53.8	26.7	37.4	15.5
LDL-C (mg/dl)	114	102	92	70
HDL-C (mg/dl)	48	70	67	46
TG (mg/dl)	102	91	135	82
sIRI (μU/ml)	3.0	7.7	14.3	32.7
sCPR (ng/ml)	1.8	3.1	3.9	—
uCPR (μg/日)	88.3	29.4	—	30.6
Glucagon (pg/ml)			367	
治療内容	SU・α-GI Sita 50mg	SU・α-GI Sita 50mg	SU・α-GI Alo 25mg	α-GI Alo 25mg

BMI: body mass index, GA: glycoalbumin, SU: sulfonylurea, α-GI: α-glucosidase inhibitor, Sita: sitagliptin, Alo: alogliptin

pioglitazone を併用していた。1ヶ月前に食道静脈瘤破裂を来し、当院消化器科に入院したが、欠食期間中に血糖が低下しインスリン治療を離脱した。Pioglitazone と voglibose が再開されたが、18kg の体重増加をきたしたため、pioglitazone を alogliptin に変更して当科に入院した。

身体所見：身長171cm, 体重107kg, BMI 36.6kg/m<sup>2</sup>, 血圧142/83mmHg, 脈拍95/分, 体温37.1℃。胸部に

特記所見なく、腹部膨満あり。下腿浮腫はなく、深部腱反射は正常であった。

検査所見・経過：入院時には血糖はかなり改善しており、尿糖(±), FPG 163mg/dl, HbA1c 6.2%, GA 15.5%であった。高度肥満・肝硬変を反映して血漿IRI 32.7μU/mlと高値を示し、GAD抗体は陰性であった。腹部CTではcirrhotic patternを呈し、脾腫は認められなかった。以前には大量のインスリンを要していたにも関わらず、alogliptin 25mg・voglibose

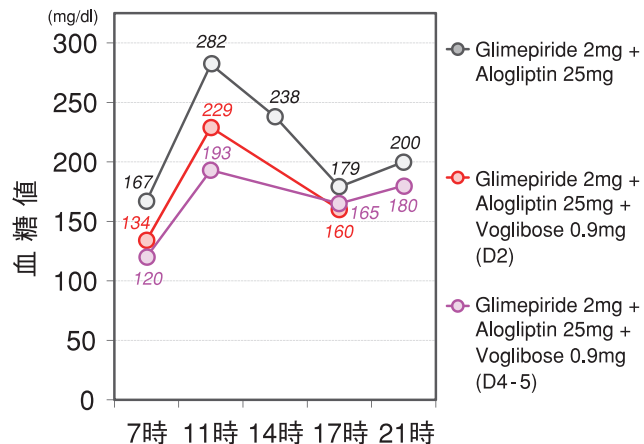


図3 症例3の血糖日内変動の推移

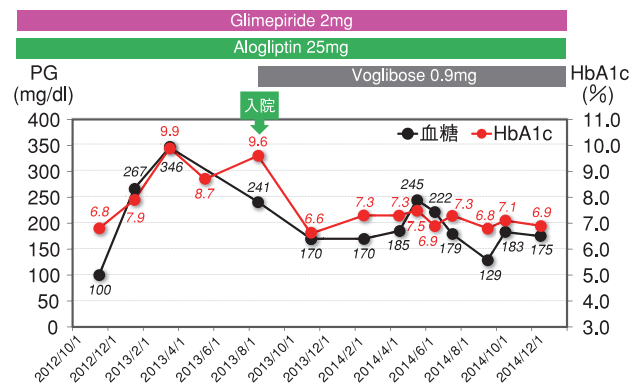


図4 症例3の臨床経過

0.9mg/日の継続で血糖コントロールは改善が維持され、HbA1c 6～7%で推移した（図5）。

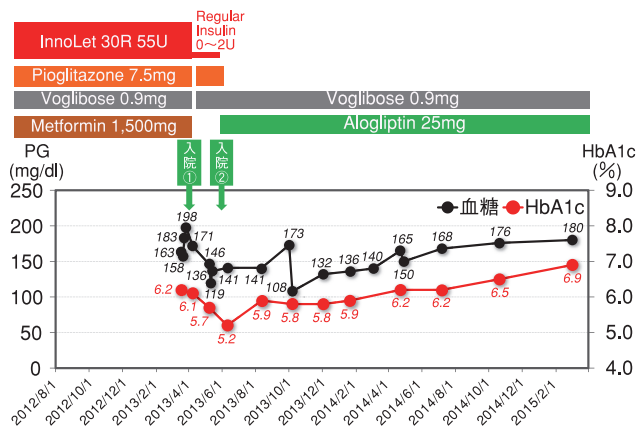


図5 症例4の臨床経過

## 考 察

DPP-4阻害薬・ $\alpha$ -GI薬の併用が血糖コントロールの改善に有用であった肝硬変合併糖尿病の4例を報告した。4例の臨床像のまとめ・比較を表1に示す。4例とも肝硬変の原因は異なっており、直近のHbA1c値や内因性インスリン分泌能、併用薬剤も均一ではなかった。しかし、これら2剤の併用後には速やかに血糖コントロールが改善し、少なくとも経過観察中の3例では効果が維持され、その後もインスリン導入には至っていない。

肝硬変合併糖尿病では、乳酸や遊離脂肪酸の濃度上昇のため糖新生は亢進するが、グリコーゲン分解は低下しており糖放出はむしろ減少する<sup>3)</sup>。そのため、空腹時血糖の上昇は比較的軽度で低血糖傾向にもなり得る。また、肝における門脈血からのブドウ糖取込みの低下や<sup>4), 5)</sup>、門脈から大循環への短絡血流が増加するために食後高血糖を来しやすく、血糖の日内格差は拡大する。

さらに、肝硬変患者では末梢組織や肝でのインスリン感受性が低下するため、インスリン治療時には大量を要し、頻回注射は疾患予後的に継続困難なことが稀でない。また、使用可能な血糖降下薬も制限されており、特にインスリン抵抗性改善薬は禁忌となることが

多い。また、肝硬変患者では portal systemic shunt や肝異化作用の低下により血中グルカゴン濃度が上昇することや<sup>6)</sup>、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)・非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) では血中 DPP-4 活性が高値を示すことが報告されており<sup>7)</sup>、インクレチン作用に拮抗的な病態を来している可能性が高い。

DPP-4阻害薬はグルカゴン分泌抑制効果を有し、血糖依存的に作用するため低血糖が少ない血糖降下薬であり、日常臨床で広く使用されるようになった。GLP-1受容体作動薬のように消化器症状を惹起する懸念はほとんどなく、経口薬であることから認容性も高く、肝硬変患者にも使用しやすい薬剤である。最近、DPP-4活性の阻害により内臓脂肪でのマクロファージの浸潤やサイトカイン放出が抑制されることや<sup>8)</sup>、脂肪組織での炎症や肝脂肪症を改善することが報告されており<sup>9)</sup>、NASHなどの脂肪性肝疾患への改善効果も期待されている。

症例2・3ではDPP-4阻害薬に $\alpha$ -GI薬を加えることで、血糖コントロールの追加改善が得られた。両薬剤とも食後血糖降下作用が中心であるが、効果発現の時間帯は異なっており、 $\alpha$ -GI薬は食事摂取30～60分後、DPP-4阻害薬はそれ以降に血糖降下作用のピークがあり、相補的である。また、 $\alpha$ -GI薬は消化管からのGLP-1分泌を増強し、体脂肪蓄積作用のあるGIP分泌を抑制する。DPP-4阻害薬は活性型GLP-1・GIPとも分解を抑制するため、これら2剤の併用はGLP-1作用による血糖コントロール改善を増強するとともにGIP作用の相殺に資することが期待でき、食後高血糖を特徴とする肝硬変合併糖尿病の治療に適していると考えられる。ただ、肝硬変患者での $\alpha$ -GI薬の使用時には、便通異常から高アンモニア血症をきたす可能性にも留意する必要がある。

## おわりに

DPP-4阻害薬と $\alpha$ -GI薬の併用療法は肝硬変合併糖尿病の病態を改善し、臨床的に有用な治療法と考えられる。

## 文 献

- 1) Megysi C, Samols E, Marks V: Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. Lan-

- cet 1967 ; 2 : 1051-6
- 2) Petrides AS, DeFronzo RA: Glucose and insulin in cirrhotics. *J Hepatol* 1989 ; 8 : 107-14
  - 3) Petersen KF, Krssak M, Navarro V, et al: Contribution of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis to glucose production in cirrhosis. *Am J Physiol* 1999 ; 276 : E529-35
  - 4) Nielsen MF, Caumo A, Aagaard NK, et al: Contribution of defects in glucose uptake to carbohydrate intolerance in liver cirrhosis: assessment during physiological glucose and insulin concentrations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005 ; 288 : G1135-43
  - 5) Imano E, Kanda T, Nakatani Y, et al: Impaired splanchnic and peripheral glucose uptake in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1999 ; 31 : 469-73
  - 6) 坪内博仁, 上別府篤行, 藤崎邦夫, 他: 肝硬変症における高グルカゴン血症-肝機能不全および門脈-下大静脈短絡との関係. *日本消化器病学会誌* 1981 ; 78 : 2193
  - 7) Firneisz G, Varga T, Lengyel G, et al: Serum dipeptidyl peptidase-4 activity in insulin resistant patients with non-alcoholic fatty liver disease: a novel liver disease biomarker. *PLoS One* 2010 ; 18 : e12226
  - 8) Dobrian AD, Ma Q, Lidsay JW, et al: Dipeptidyl peptidase IV inhibitor sitagliptin reduces local inflammation in adipose tissue and in pancreatic islets of obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011 ; 300 : E410-21
  - 9) Shirakawa J, Fujii H, Ohnuma K, et al: Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. *Diabetes* 2011 ; 60 : 1246-57

---

## Four cases of diabetes mellitus complicated with liver cirrhosis where the combination of a DPP-4 inhibitor and $\alpha$ -glucosidase inhibitor was effective in improving glycemic control

Naotsugu MURAKAMI, Hiroki INOUE, Kanako BEKKU,  
Yu IWASAKI, Yoshiko KANEZAKI, Yasumi SHINTANI

Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

Case 1 was a man in his 60s with alcoholic liver cirrhosis. He noticed thirst two months before and was pointed out as having diabetes. His HbA1c level was 15.2% and diurnal variation in plasma glucose level ranged 249–283 mg/dL despite being treated with gliclazide and voglibose. After sitagliptin was added to his treatment regimen, his plasma glucose levels improved and lowered to values ranging 110–163 mg/dL. Case 2 was a woman in her 60s with primary biliary cirrhosis. She had diabetes for 17 years, and her HbA1c was 11.1% and plasma glucose levels were 104–258 mg/dL despite being treated with glimepiride. After combination with sitagliptin, her plasma glucose levels improved and lowered to values ranging 88–175 mg/dL. One year later, her glycemic control worsened; however, the addition of voglibose led to an improvement in her glucose levels. Case 3 was a man in his 40s with non-B/non-C cirrhosis. He was diagnosed with diabetes 4 years ago, and his HbA1c was 9.6% and plasma glucose levels were 167–282 mg/dL via treatment with glimepiride and alogliptin. After voglibose was added to his treatment regimen, his plasma glucose levels improved and lowered to levels ranging 120–193 mg/dL. Case 4 was a man in his 50s with liver cirrhosis derived from non-alcoholic steatohepatitis. Although a large quantity of insulin was needed for his diabetes, the use of insulin became unnecessary during the fast due to the rupture of his esophageal varix. His diabetic treatment regimen was switched to a combination of alogliptin and voglibose, and his HbA1c was maintained at 5.8–6.2% thereafter. Diabetes mellitus complicated with liver cirrhosis is characterized by fasting hypoglycemia and postprandial hyperglycemia due to reduced hepatic gluconeogenesis and glucose uptake, where hyperglucagonemia is also involved in its pathogenesis. Our results indicate that the combination of a DPP-4 inhibitor and  $\alpha$ -glucosidase inhibitor is useful to improve the pathological condition of diabetes complicated with liver cirrhosis.

Key words: liver cirrhosis, diabetes mellitus, DPP-4 inhibitor,  $\alpha$ -glucosidase inhibitor

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 21:69–74, 2016

---