

当院糖尿病患者における脂肪肝と膵萎縮の形態評価 に関する検討

日本赤十字社和歌山医療センター 糖尿病・内分泌内科部

伊藤 沙耶, 益田 美紀, 南野 寛人, 岩橋 彩, 廣島 知直, 古宮 圭,
井上 元

索引用語：脂肪肝，膵萎縮，HbA1c

要 旨

糖尿病はインスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主体とする代謝疾患群で，膵臓の β 細胞のインスリン分泌低下や末梢組織のインスリン抵抗性の増大により生じる。膵臓の萎縮が強い症例では内因性のインスリン分泌能は低下していることが多く，糖尿病加療開始後も分泌能は回復しにくい。また2型糖尿病では非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の合併が多く，肝細胞内の脂肪量とインスリン抵抗性は相関している。このため膵臓の萎縮や脂肪肝がある症例では糖尿病の治療に難渋しやすい。

そこで今回当院の2型糖尿病患者のうち，2013年7月までの新規でDPP IV阻害薬を開始した1,774例のうち，腹部単純CTで肝臓と膵臓の形態を評価できた1,591例，および2015年1月から3月の間に当科を受診した1,982例のうち同様に画像で形態を評価できた1,426例においてHbA1c値と脂肪肝や膵萎縮との関係性を解析した。

糖尿病患者のうち2013年7月までの新規DPP IV阻害薬開始例では42.6%に脂肪肝，36.3%に膵萎縮を認めた。2015年1月から3月までに当科を受診した症例については32.4%に脂肪肝，22.5%に膵萎縮を認めた。肝臓や膵臓に異常がない症例に対して，脂肪肝もしくは膵萎縮を単独で認める症例で血糖コントロールは悪く，両者を認める症例ではさらに血糖コントロール不良であった。単純CT検査における肝臓や膵臓の形態評価は，糖尿病の治療方針の決定や治療効果予測において参考となると考えられた。

はじめに

糖尿病は複数の遺伝因子や環境因子により，膵 β 細胞のインスリン分泌の低下や末梢組織の抵抗性の増大が起こることで生じる。膵臓の萎縮が強い症例では内因性のインスリン分泌能は低下していることが多く¹⁾²⁾，糖尿病加療開始

後も分泌能が回復しにくいとされ，膵 β 細胞数が減少するとそれに伴ってインスリン分泌の低下が起こり³⁾，内因性のインスリン欠乏は膵外分泌腺細胞を萎縮させるといわれている⁴⁾⁵⁾。

またNAFLDは肥満や糖尿病を基盤として発症することが多く，肝細胞内脂肪量とインスリン抵抗性は相関しており⁶⁾，膵臓の萎縮や脂肪肝がある症例では糖尿病の治療に難渋しやすい。

しかしながら糖尿病を治療する際に膵臓の萎縮や脂肪肝の程度に注目した報告は少なく，その関係性についてHbA1cや使用薬剤等の点から検討してみた。

(平成28年8月25日受付)(平成28年10月25日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
糖尿病・内分泌内科部

伊藤 沙耶

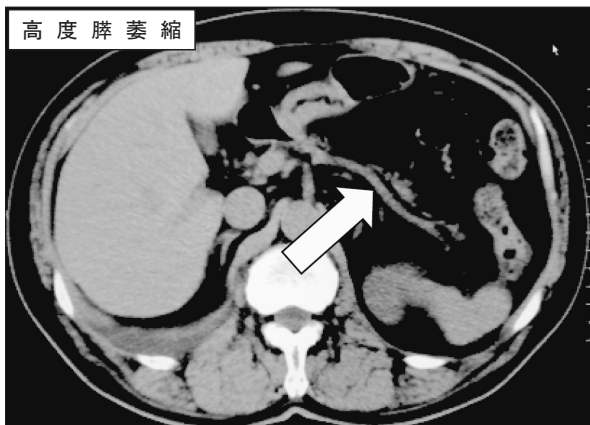
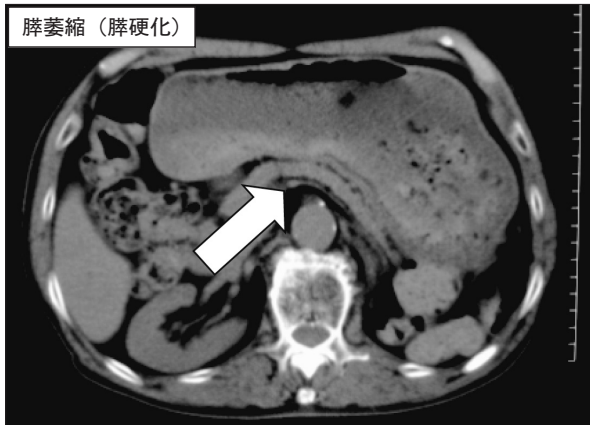
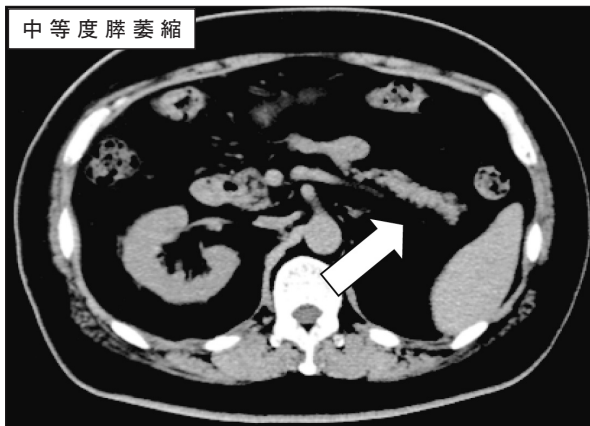
方 法

当院糖尿病・内分泌内科の2型糖尿病患者のうち、2011年度後半から2013年7月までに新規でDPPIV阻害薬を導入した1,774例のうち、腹部単純CTで肝臓と膵臓の形態を評価できた1,591例、および2015年1月から3月の間に当科を受診した1,982例のうち同様に画像で形態を評価できた1,426例において、HbA1c値と脂肪肝や膵萎縮との関係性を解析した。ただ

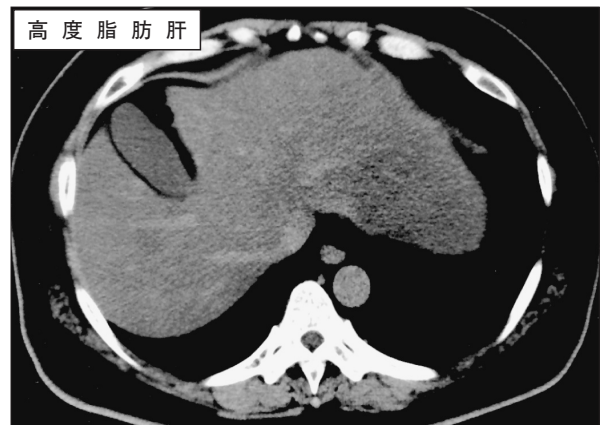
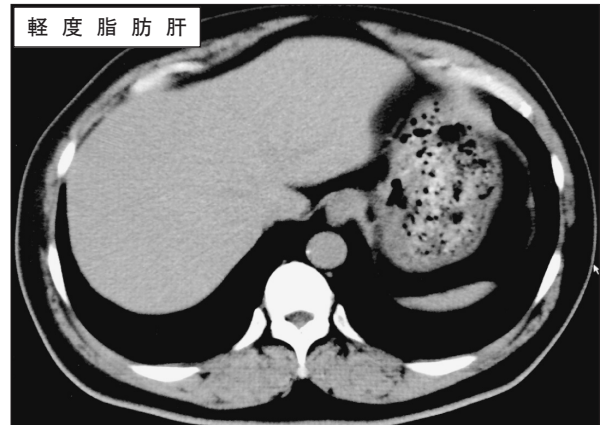
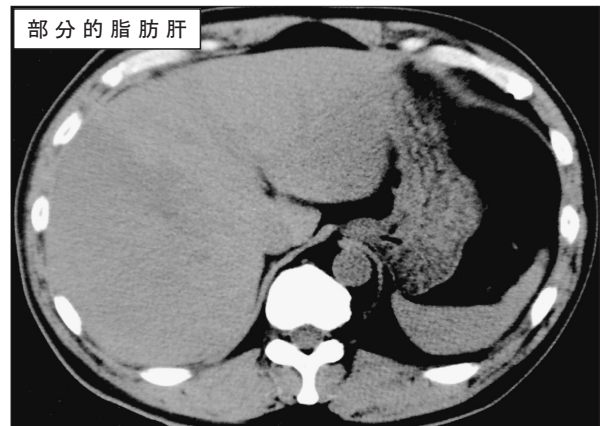
し肝硬変（アルコール性、ウイルス性）や自己免疫性肝炎などの肝疾患、膵炎や膵癌などの膵疾患をもつ109例と37例はそれぞれ対象から除外した。

単純CTにおける膵臓の形態評価の方法については定まった判定方法はなく、①萎縮（容量減少）②線維化（硬め）③脂肪浸潤④尾部形成不良といった点で主観的に判断している（図1、図2）。

【図1】膵萎縮



【図2】脂肪肝

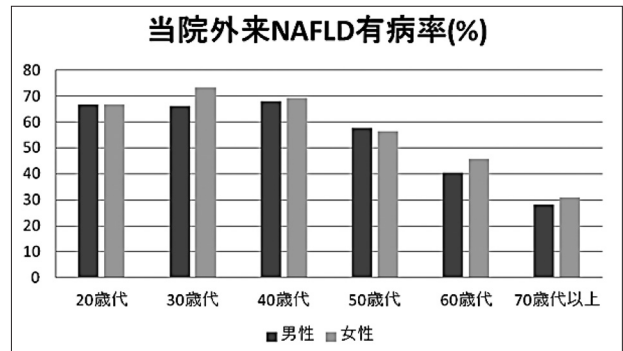
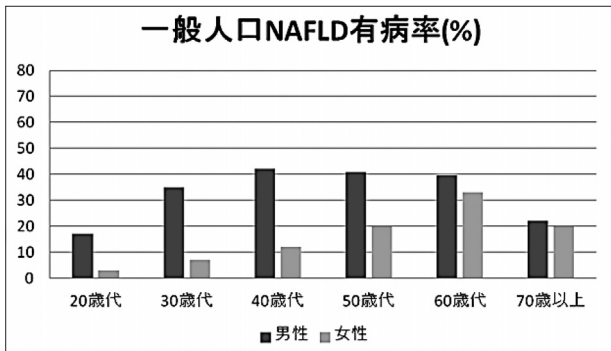


結果

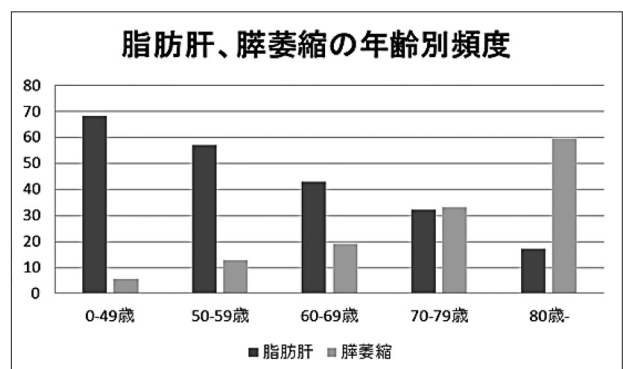
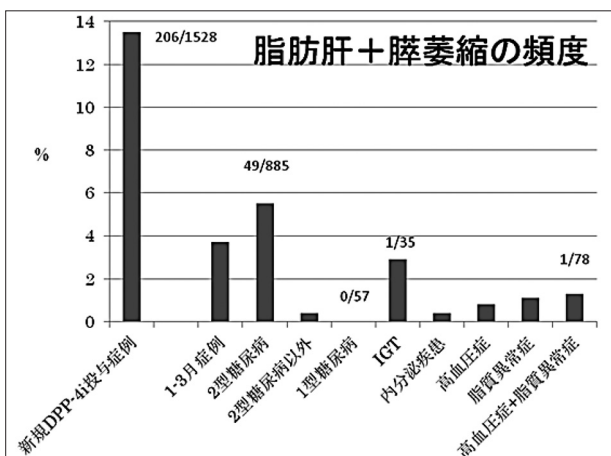
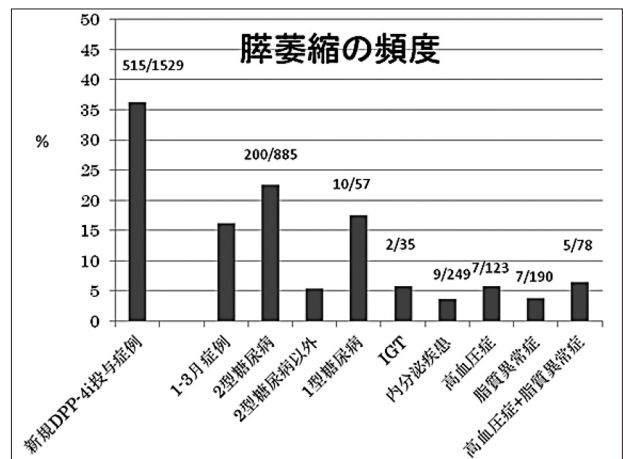
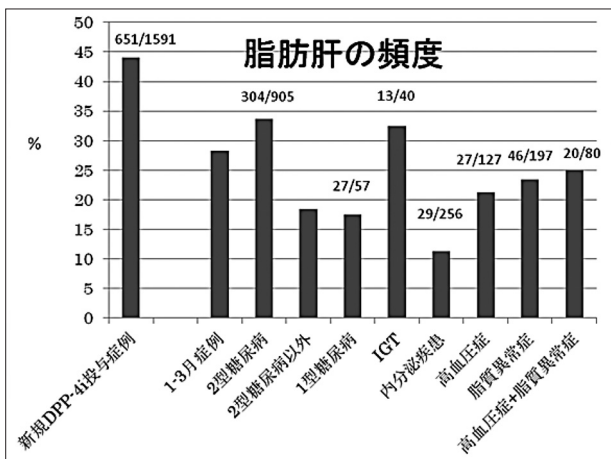
表1に当院外来におけるNAFLDの有病率、表2に脂肪肝、膵萎縮を認めた症例の頻度をそれぞれ示した。2型糖尿病や境界型糖尿病(IGT)の症例では脂肪肝の頻度が高く、糖尿病で膵萎縮の頻度が高かった。脂肪肝と膵萎縮を合併している症例はほぼ糖尿病例であった。また使用薬剤別にみると脂肪肝の症例ではビグアナイドやSGLT-2阻害薬の使用が多く、膵萎縮の症

例ではインスリンの使用が多い傾向にあった(表3)。糖尿病患者のうち、2013年7月までの新規DPP IV阻害薬投与例では42.6%に脂肪肝、36.3%に膵萎縮を認めた。2015年1月から3月までに当科を受診した症例については32.4%に脂肪肝、22.5%に膵萎縮を認めた。肝臓、膵臓に異常がない症例に対して脂肪肝もしくは膵萎縮を単独で認める症例で血糖コントロールは悪く、両者を認める症例ではさらに血糖コントロール不良であった(表4)。

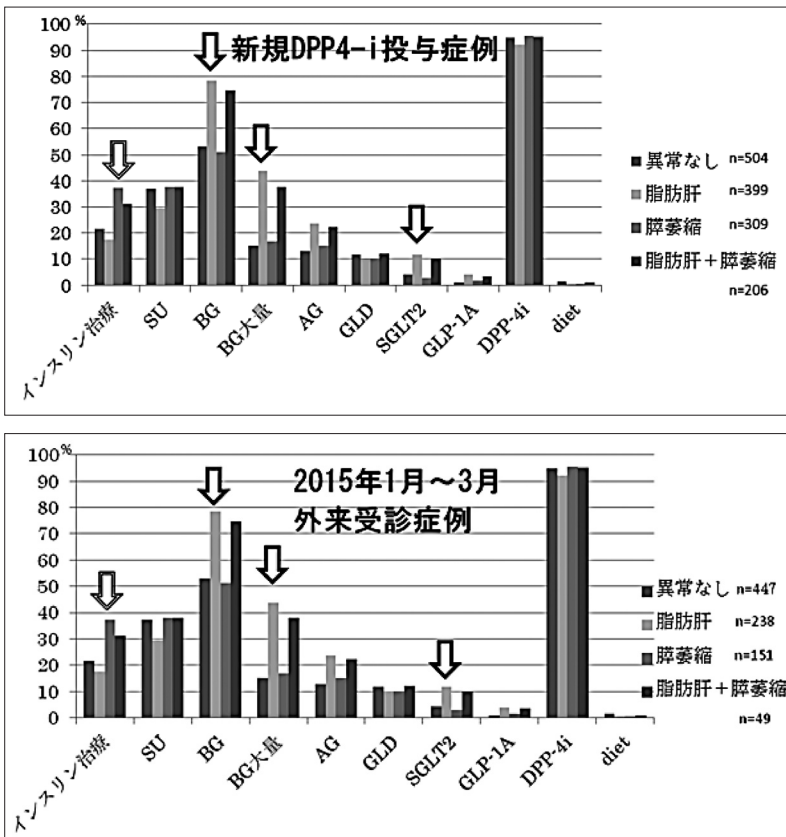
【表1】NAFLD有病率(左：一般人口 J.Gastroenterol 47:586-595,2012. 右：当院外来)



【表2】脂肪肝・膵萎縮の頻度

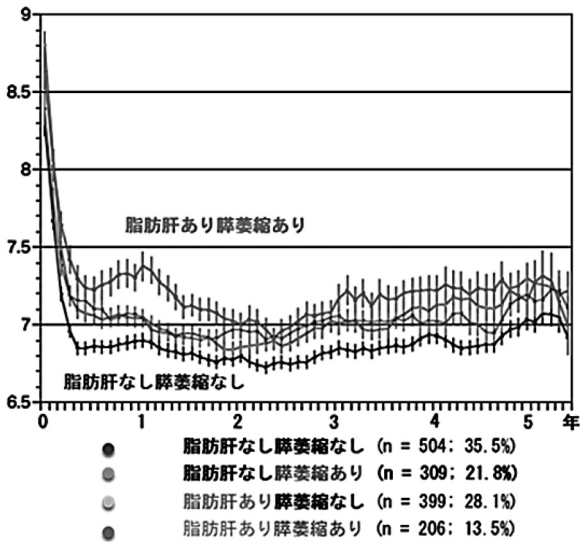


【表 3】 使用薬剤別にみた脂肪肝・膵萎縮の頻度

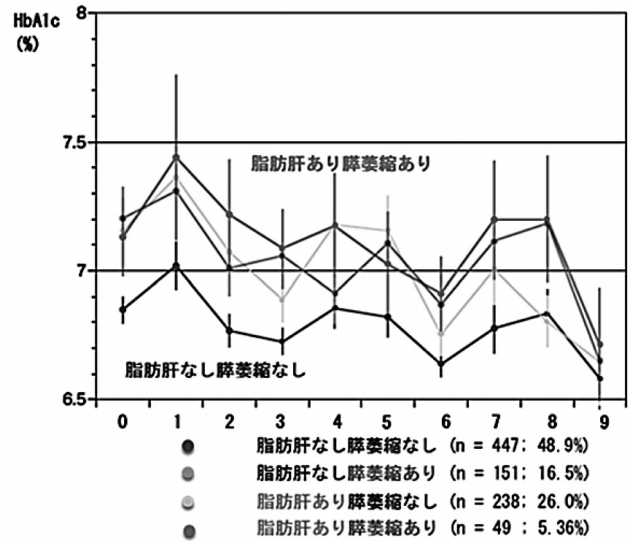


【表 4】 脂肪肝・膵萎縮の有無と血糖変動

新規 DPP4-i 投与症例



2015年1月～3月 外来受診症例



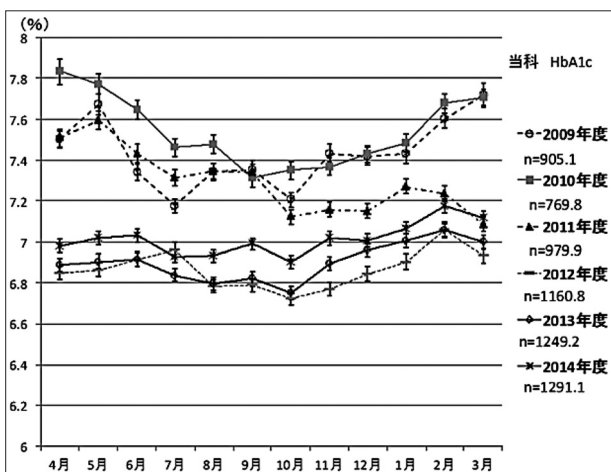
考 察

インスリン分泌が低下するメカニズムとしては、過栄養や肥満がインスリン抵抗性や代謝負荷の増大、全身性の炎症を惹起し、そこに遺伝的感受性が関与することで、膵に対する炎症ストレス・小胞体 (ER) ストレス・酸化ストレス・アミロイドストレスが亢進し、β細胞が機能的・容量的に減少するため、2型糖尿病が発症すると考えられている⁷⁾⁸⁾。また ER ストレスと糖脂質代謝の関連は様々な組織で知られているが、特に肝では多くの知見が得られており、インスリンシグナル障害や糖新生の障害、脂肪酸合成との関連が報告され、インスリン抵抗性を惹起するだけでなく、脂肪肝の形成にも関与すると考えられている⁹⁾。インスリン抵抗性については、過去の当科のデータより中性脂肪値と連動して血糖コントロールの悪化を認めており、特に果実摂取の増える秋～冬にかけて悪化していた。このため、当科では果物・菓子等の単純糖質を控えるよう指導することで中性脂肪合成を抑制し、血糖コントロールが安定したという結果が得られている (表5, 表6)。上記のように糖脂質代謝は密接に関係しており、今回臨床診療に際し膵萎縮と脂肪肝について CT での形態評価に着目してみた。

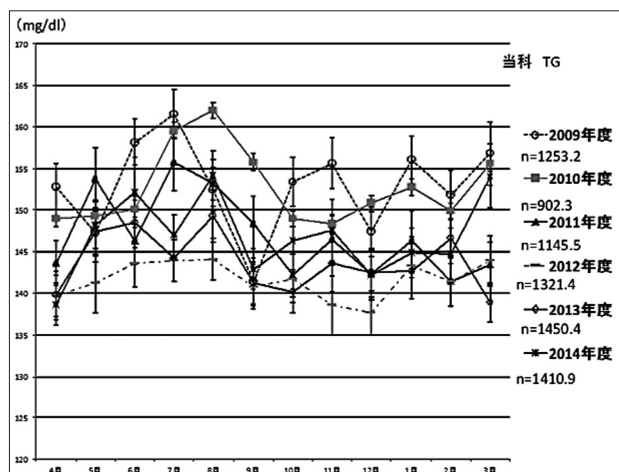
一般に膵臓は肝臓や脾臓などに次いで加齢に伴う萎縮が著しい臓器であることはよく知られ

ている¹⁰⁾。糖尿病患者では非糖尿病患者に比べ、膵重量の低下が高率にみられる¹¹⁾。特にインスリン依存糖尿病 (IDDM) 患者の膵臓は若年でも健常者やインスリン非依存糖尿病 (NIDDM) 患者に比して小さく、膵島容積も減少していることが多い¹⁾。糖尿病における膵萎縮の発現機序としては、① 長期にわたるインスリンの欠乏 (インスリンは膵腺房細胞への栄養効果を有する¹²⁾) ② 膵臓の動脈硬化 (広範な膵外分泌組織の変性を来し、膵臓全体が萎縮する) ③ 先天性の膵臓の発育不全・奇形などが挙げられ、膵島-腺房門脈系 (insulo-acinar-portal system) を介して外分泌機能とも密接に関係している¹³⁾。膵臓の CT 像は一般に外縁は小顆粒状を示すが、時に大顆粒状やスムーズな像を示す。内容も同様に小顆粒状の他大顆粒を有するものがあり、勝又氏¹⁴⁾らは外縁・内容像から3つの型 (1型: スムース, 2型: 小顆粒, 3型: 大顆粒) に分類して糖尿病の臨床像との関連を検討している。その結果糖尿病では比較的軽症の状態では3型が増え、重症化すると3型が減少することや、IDDM または罹病歴5年以上でより3型の頻度が低くなると報告している。これはインスリン欠乏により脂肪分解が促進し、膵臓の脂肪沈着が抑制されるためと考えられ、臨床像とある程度の関連を有すると結論づけている。同様に当科の患者でも CT 画像上アルコールの影響と思われる膵萎縮のパターンや肥満による脂肪沈

【表5】HbA1c 値の変動 (年度別)



【表6】中性脂肪値の変動 (年度別)



着のパターンなど、膵臓の形態パターンは様々であり、糖尿病として一様に管理することは難しく、それぞれの特徴を見極め治療する必要があると考えている。実際に当科における膵萎縮例は表2に示すように糖尿病症例で多く認められ、年齢別にみても加齢に伴い指数関数的に増加していた。使用薬剤についても膵萎縮例ではインスリン使用例が多く(表3)、これは上記のように膵萎縮例で膵β細胞数が減少し内因性インスリン分泌が低下しているためと考えられた。

次に脂肪肝についてだが、メタボリックシンドロームや体重増加を伴う人ではNAFLDの発症率は年間10%と推定され¹⁵⁾、肥満を伴う集団ではNAFLD/NASH(非アルコール性脂肪肝炎)の有病率は高い。果糖、清涼飲料水、加工食品に多く含まれるフルクトースは全身で利用されるグルコースと異なりほぼ肝臓にて代謝される。フルクトースの過剰摂取は肥満、脂質異常、インスリン抵抗性の悪化を引き起こし、NAFLDの発症を増加させ、肝臓の脂肪化や炎症と関連し線維化にも関与する可能性が示唆されている¹⁶⁾¹⁷⁾。当科におけるNAFLDの有病率は患者群の特性上一般人口と比較し高く、特に性差は認めていない(表1)。脂肪肝の頻度はその他の内分泌疾患に比べ、2型糖尿病やIGT症例で多く認めた。NASHの85%の症例で耐糖能異常の合併が報告されており¹⁸⁾、当科の患者群でも合致していると考えられる。次に使用薬剤別にみると、脂肪肝例でビグアナイドやSGLT-2阻害薬の使用が多く、これは糖尿病肥満群でNAFLD/NASHの有病率が高いためと思われる(表3)。

糖尿病群の血糖コントロールについて脂肪肝・膵萎縮の有無別にそれぞれ解析したところ、2013年7月までの新規DPP IV阻害薬投与例では42.6%に脂肪肝、36.3%に膵萎縮を認め、2015年1月から3月までに当科を受診した症例については32.4%に脂肪肝、22.5%に膵萎縮を認めた。肝臓、膵臓に異常がない症例に対し

て脂肪肝もしくは膵萎縮を単独で認める症例で血糖コントロールは悪く、両者を認める症例ではさらに血糖コントロール不良であった(表4)。これは、脂肪肝・膵萎縮を共に認める症例ではインスリン抵抗性が強く、かつ内因性インスリン分泌能が弱い症例が多く、治療に難渋するためと考えられた。

本検討はあくまで単純CTでの画像評価により主観的に判断した脂肪肝・膵萎縮に基づいて分類しており、完全にアルコール等他の要素は除外できていない。しかしながら画像上脂肪肝や膵萎縮を合併する症例では上記のような病態に対しインスリン分泌を低下させないために、血糖コントロールを良好に保ち、肥満を解消して膵臓に対するストレスや炎症を低減化するような治療を行うことが肝要である。そのためには糖尿病発症の早期から経年的にCT等で肝臓や膵臓の形態を評価していくことが、治療方針の決定や治療効果予測において参考となると考えられた。

結 語

単純CT検査における肝臓や膵臓の形態評価は、糖尿病の治療方針の決定や治療効果予測において参考となると考えられた。

文 献

- 1) 中山 富雄：超音波断層法による糖尿病患者の膵長軸横断面積の検討。
糖尿病 34(11)；951-957：1991。
- 2) 大野 誠：若年発症糖尿病の膵臓の大きさに関する研究－CT検査による分析－
慈恵医大誌 98；486-502：1983。
- 3) Butler. A. E., Janson, J. et al. :
Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes. 52；102-110：2003。

- 4) Adler G, Kern HF : Regulation of exocrine pancreatic secretory process by insulin in vivo. *Horn metab Res* 7 ; 290-296 : 1975.
- 5) Duan RD, Erlanson-Albertsson C : Pancreatic lipase and colipase activity increase in pancreatic acinar tissue of diabetic rats. *Pancreas* 4 ; 329-334 : 1989.
- 6) Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB : Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116 ; 1793-1801 : 2006.
- 7) Halban PA, et al. : β -cell failure in type 2 diabetes : postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care*. 2014 Jun ; 37(6) : 1751- 8 : 2014.
- 8) Stumvoll M, Goldstein BJ : Type 2 diabetes : principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005 Apr 9-15 ; 365(9467) : 1333-1346 : 2005.
- 9) 笹子 敬洋 : 肝のインスリン抵抗性と小胞体ストレス・酸化ストレス. *医学のあゆみ* Vol.247 No. 9 ; 929-933 : 2013.
- 10) 宮田 学, 岡本 英一 : 加齢と膵機能. *医のあゆみ* 110 ; C-36-44 : 1979.
- 11) Volk, B.W. and Wellmann, K.F. : Idiopathic diabetes. In : *The Diabetic Pancreas*, Ed. by Volk,B.W. and Wellmann,K.F., Plenum Press, New York ; 231-260 : 1977.
- 12) Williams, J.A. Goldfine, D., Kore, M.and Sankaran, H, : Regulation of pancreatic acinar cell function by insulin.*diabetes* 22 ; 98-99 : 1979.
- 13) 藤田 恒夫 : 膵の機能(1), 膵の内分泌と外分泌の相関, *代謝* 10 : 855-863, 1973.
- 14) 勝又 一夫 : 糖尿病患者における膵臓の Computed Tomography に関する研究 : *糖尿病* 27(8) ; 887-893 : 1984.
- 15) Starley BQ, Calcagno CJ. Harrison SA : Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma : a weighty connection. *Hepatology* 51 ; 1820-1832 : 2010.
- 16) 小川 祐二 : NAFLD の疫学と病態の update : *日消誌*. 111 ; 14-24 : 2014.
- 17) Vos MB, Lavine JE : Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 57 ; 2525-2531 : 2013.
- 18) 西原 利治 : 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) : 病態と治療 6 . 遺伝的背景. *肝臓* 45 ; 82-86 : 2004.

Key words ; HbA1c values, hepatic steatosis, pancreatic atrophy

Evaluation of hepatic steatosis and pancreatic atrophy based on morphology among diabetes mellitus patients in our hospital.

Saya Itoh, Miki Masuda, Hiroto Minamino, Aya Iwahashi, Tomonao Hirobata,
Kei Komiya, Gen Inoue

Department of Diabetes, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

Diabetes mellitus is characterized by hyperglycemia, relative impairment in insulin secretion, and insulin resistance. Patients with significant atrophic pancreas are often shown impaired insulin secretion and less improvement after treatment. Type 2 diabetes mellitus is often accompanied with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and amount of fat in liver and insulin resistance is correlated. Therefore patients with hepatic steatosis and pancreatic atrophy are often difficult to treat their diabetes mellitus.

We examined the association between HbA1c values and the prevalence of hepatic steatosis and/or pancreatic atrophy. 1,591 among 1,774 patients who were newly treated with dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitors from the late of 2011 to July 2013 (group 1) and 1,426 among 1,982 patients who visited our department and underwent computed tomography (CT) scan from January to March 2015 (group 2), were analyzed. 42.6% of diabetic patients showed hepatic steatosis and 36.3% showed pancreatic atrophy in group 1 and 32.4% and 22.5% respectively in group 2. Patients with either hepatic steatosis or pancreatic atrophy revealed poor glycemic control and much worse in patients with both hepatic steatosis and pancreatic atrophy.

CT scan evaluation of hepatic steatosis and pancreatic atrophy can be useful for selecting the medication and predicting the effect of the treatment.