

別記様式第6号（第16条第3項，第25条第3項関係）

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	本田 芙美
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Evaluation of glycemic variability in chronic liver disease patients with type 2 diabetes mellitus using continuous glucose monitoring (2型糖尿病を罹患している慢性肝疾患患者における持続血糖測定(CGM)の有用性に関する検討)			
論文審査担当者			
主査教授	浅野 知一郎	印	
審査委員 教授	吉永 信治		
審査委員 准教授	石田 万里		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>糖尿病は慢性肝疾患や肝細胞癌の危険因子である。慢性肝疾患患者ではインスリン抵抗性，高インスリン血症を認めるため，食後高血糖を多く認める。また肝臓の線維化が進むと肝臓におけるグリコーゲン貯蔵量が減少したり糖新生が十分に行えなかったりするため，夜間低血糖を生じやすい。以上より食後高血糖，夜間低血糖は肝疾患患者特有の血糖動態と言われている。しかし，肝硬変患者においては，脾機能亢進やアルブミン代謝異常のため，HbA1c (glycated hemoglobin A1c) やグルコアルブミンなど既存の糖代謝マーカーでは，肝疾患患者特有の血糖変動を正確に把握することは困難である。頻繁な自己血糖測定(SMBG; self-monitoring of blood glucose)では夜間低血糖を見つけることは困難であり，血糖変動は把握しにくい。一方持続血糖測定装置(CGM; Continuous glucose monitoring)は近年，糖尿病患者を対象に広く行われている検査であり，24時間連続で血糖値の日内変動を観察することができる。</p> <p>著者は2型糖尿病を罹患している慢性肝疾患患者にCGMを装着して慢性肝疾患に特異的な血糖変動を評価し，病態について検討することを目的として研究を行った。</p> <p>2013年9月から2015年8月までに広島大学病院に入院した慢性肝疾患患者のうち，2型糖尿病と診断されている105症例を対象に，入院管理にて72時間以上の間CGMを装着した。その間，1日4回の自己血糖測定(SMBG)にて血糖変動の解析を行った。105例を肝予備能別に慢性肝炎群(CH群)51症例と肝硬変群(LC群)54症例と定義し，既存の糖代謝マーカーや，CGMから得られた各種パラメータを用いて比較検討した。また，i) HbA1c\geq7%(n=64)，ii) 貧血のないHbA1c<7%(n=29)のサブグループにおいても同様の検討を行った。さらに，サブ</p>			

グループ毎に CH 群, LC 群間の食後高血糖, 夜間低血糖の割合を比較した。

肝予備能別に検討した結果, 既存の糖代謝マーカーは CH 群と LC 群との間に有意差を認めなかった。一方, CGM から得られた各種パラメーターのうち MBG (Mean blood glucose) ($P < 0.001$) , ΔBG (Δ blood glucose) ($P = 0.005$) , SDBG (Standard deviation of blood glucose) ($P = 0.008$) , AUC glu > 140 mg/dl/day (Area under the curve of blood glucose above 140 mg/dl) ($P < 0.001$) は, 肝予備能低下に伴い上昇する傾向を認めた。

i) HbA1c $\geq 7\%$ のサブグループの中で CH 群と LC 群に分け検討したところ, HbA1c は CH 群より LC 群で有意に低いにも関わらず, MBG ≥ 165 mg/dl と MAGE (Mean amplitude of glycemic excursion) ≥ 77.4 mg/dl は CH 群よりもむしろ LC 群において高かった。また, MBG 増加に寄与する因子として LC が抽出された。次に, ii) 貧血のない HbA1c $< 7\%$ のサブグループの中で CH 群と LC 群に分けて検討すると, HbA1c $\geq 7\%$ のグループと同様に MBG ≥ 145 mg/dl の割合は CH 群より LC 群で有意に高かった。また, MAGE ≥ 77.4 mg/dl の割合も CH 群より LC 群で有意に高かった。また, MBG 増加に寄与する因子として LC が抽出された。MAGE 増加に寄与する因子として LC, HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance) が抽出され, インスリン抵抗性との関連性が示唆された。次に食後高血糖, 夜間低血糖の割合について検討した。糖尿病に対する治療が開始されている症例でも全体の 9 割に食後高血糖を, 全体の約 2 割に夜間低血糖を認めた。夜間低血糖に関しては LC 群だけでなく CH 群においても認めた。特に, 貧血のない HbA1c $< 7\%$ のサブグループでは, 既存の糖代謝マーカーを指標にすると, 一見血糖コントロール良好に見える。しかし, CGM を使用すると 90% に食後高血糖, 34% に夜間低血糖を認めた。既存の糖代謝マーカーではこのような血糖異常が見逃され, 治療介入が出来ていない可能性が考えられた。このように, 慢性肝疾患患者の血糖異常は CGM を行って初めて指摘できることが明らかになった。

以上の結果から, 本論文は 2 型糖尿病を合併した慢性肝疾患患者における, 潜在性の血糖異常や非症候性の夜間低血糖の糖代謝異常の評価における CGM の有用性を明らかにした点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は, 本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	本田 芙美
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Evaluation of glycemic variability in chronic liver disease patients with type 2 diabetes mellitus using continuous glucose monitoring (2型糖尿病を罹患している慢性肝疾患患者における持続血糖測定(CGM)の有用性に関する検討)			
最終試験担当者			
主査教授	浅野 知一郎	印	
審査委員教授	吉永 信治		
審査委員准教授	石田 万里		
〔最終試験の結果の要旨〕			
判定合格			
上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成31年1月7日の第77回広島大学研究科発表会（医学）及び平成31年1月10日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。			
1 各種血糖マーカーの肝疾患における臨床的意義			
2 肝病態、脾機能亢進のHbA1c測定値に与える影響			
3 LC症例における血糖コントロール、薬物治療の意義			
4 CGMの慢性肝疾患における測定の意義			
5 肝病態のグルコース貯蔵に対する影響			
6 肝硬変に対する糖尿病の薬物治療の考え方			
これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。			