

トピックス

I. 病態解明・診断・治療

1. 非アルコール性脂肪性肝疾患

篁 俊成

要 旨

肝臓は全身のエネルギー恒常性維持に中心的役割を演じている。糖尿病に随伴する高血糖、インスリン抵抗性、脂質異常症などの病態は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の病理と深く関連し、因果関係が問われている。慢性肝疾患の進行を食い止め肝機能を温存させるためにも、また全身の代謝異常是正のためにも、肝臓を脂肪化させない栄養療法、運動療法、薬物療法が求められている。

〔日内会誌 102 : 836~844, 2013〕

Key words 脂肪肝, インスリン抵抗性, ミトコンドリア, ヘパトカイン

はじめに

明らかな飲酒歴がないにもかかわらずアルコール性肝障害類似の肝病理を特徴とする肝障害を非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) と呼ぶ。糖尿病に随伴する高血糖、インスリン抵抗性、脂質異常症は、NAFLDの病理を増悪させる。逆に、肝臓はエネルギー恒常性維持に中心的役割を演じているため、脂肪化した肝臓がさらなる代謝異常を形成する可能性もある。したがって、慢性肝疾患の進行を食い止め肝機能を温存させるためにも、また全身の代謝異常是正のためにも、肝臓を脂肪化させない介入が求められている。

本稿では、糖尿病に合併するNAFLDの病態生

理、診断、治療を概説する。

1. 糖代謝司令塔としての肝臓

肝臓は糖の吸収と産生とを担う臓器であり、糖代謝の司令塔として臓器間ネットワークに中心的役割を果たしている¹⁾。肝からの糖産生はグリコーゲン分解と糖新生によって担われ、空腹時血糖と正相関する。門脈血中に分泌されたインスリンは、まず肝からの糖新生・グリコーゲン分解を抑え、肝でのグリコーゲン合成を促進する。肝臓はさらに、骨格筋由来の乳酸・ピルビン酸や糖原性アミノ酸のアラニン、脂肪細胞内の中性脂肪の分解によってできたグリセロールを材料として、グルコースを合成する。これを糖新生といい、肝臓が7~9割、腎臓が1~3

金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学

Diabetes Mellitus Related Common Medical Disorders : Recent Progress in Diagnosis and Treatment. Topics : I Pathophysiology, Diagnosis and Treatment ; 1. Nonalcoholic fatty liver disease.

Toshinari Takamura : Department of Disease Control and Homeostasis, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, Japan.

割担当している。2型糖尿病患者の食後高血糖には、高インスリンでも是正できない肝糖新生抑制不全が寄与している。インスリン標的臓器の中でも、骨格筋および脂肪組織におけるインスリンシグナルを同時に遮断すると、強いインスリン抵抗性が形成されるが、高血糖は生じない²⁾。これに対して、肝臓のみでインスリンシグナルを遮断すると高血糖を伴うインスリン抵抗性が生じる³⁾ことから、糖尿病の形成には肝臓の糖代謝破綻が大きく寄与するものと思われる。

2. 肝臓での脂質代謝と脂肪蓄積

肝臓はもとよりコレステロールの合成・取り込みの場であり、加えて中性脂肪と遊離脂肪酸を代謝・酸化し、肥満に伴いそれらを蓄積する。肝臓の中性脂肪蓄積は、①門脈を介した食事あるいは脂肪組織由来の遊離脂肪酸（FFA）の肝への流入、②肝臓での中性脂肪*de novo*合成、③肝臓でのFFA酸化、④VLDL（very low density lipoprotein）の合成、分泌、分解のバランスによって規定される。肥満を伴うNAFLD患者に安定同位体で標識した脂肪酸を経口的あるいは経静脈的に投与後、肝生検サンプル中の中性脂肪を構成する脂肪酸をガスクロマトグラフィーで解析することで由来を解析した報告では⁴⁾、肝脂肪化には主に脂肪組織由来の血漿FFAが寄与し（59%）、ついで、中性脂肪*de novo*合成（26%）、食事由来FFA（15%）が寄与する。一方、マウスを高脂肪食で飼育すると、脂肪酸合成経路を構成する遺伝子群は、脂肪組織では協調的に発現減弱するのに対し、肝臓では逆に協調的に発現亢進する⁵⁾。したがって、脂肪肝の改善にはこれらの要因を食事・運動療法、および薬物療法でいかに制御するか、を考える必要がある。

表. Matteoniらの分類⁸⁾

1型	脂肪化のみ	単純性脂肪肝
2型	脂肪化+小葉内炎症	単純性脂肪肝
3型	脂肪化+肝細胞風船様腫大	NASH
4型	脂肪化+肝細胞風船様腫大+マロリー小体ないしは線維化	NASH

3. NAFLDの臨床像

1) 定義

明らかな飲酒歴（アルコール換算で、日本では20g/日⁶⁾、米国では男性で>210g/週、女性>140g/週を2年間以上⁷⁾）がないにもかかわらず、アルコール性肝障害に類似の大脂肪沈着を特徴とする肝障害をNAFLDと定義する。単純性脂肪肝と進行性の非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis：NASH）を含む疾患概念である。

2) 臨床的診断

画像上肝脂肪化を有し、肥満症、2型糖尿病、高血圧症、脂質異常症などを合併する患者で、ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変等の成因の明らかな肝疾患を除外して診断に至る。ただし、NASHの20%に抗核抗体陽性例があり、自己免疫性肝炎とのオーバーラップが示唆されている。

3) 病理

Matteoniらは、132例のNAFLD症例を病理所見より表のごとく、4型に分類した⁸⁾。

長期予後の検討から、肝細胞の風船様変性を有する3型、4型で肝硬変への進展や肝関連死の頻度が有意に高く⁸⁾、現在これらをNASHと定義している。NASHの診断がついた肝臓の炎症（grade 1~3）と線維化（stage 1~4）はBrunt分類⁹⁾で評価・分類される。さらにより詳細な活動性は、NAFLD activity score (NAS)¹⁰⁾で評価される。肝脂肪化、肝細胞風船様腫大、実質炎症、の程度をスコア化し、NASが5以上をNASH

トピックス

とすることで、単純性脂肪肝との鑑別にも利用される。しかしながら、本分類は線維化を問わないこともあり、主観が入る余地が大きく、病理学者間でスコアが異なることが問題となっている。

血液生化学：ALT (alanine aminotransferase) 優位の肝障害を有し、NASHの線維化進行例では、ALT < AST (aspartate aminotransferase) に傾き、血清フェリチン高値、血小板数低下、ヒアルロン酸などの線維化マーカーの高値が参考所見となる⁶⁾。

4. NAFLDと糖尿病・インスリン抵抗性の状況証拠

厚生労働省班研究 (岡上班) による臨床病理学的検討¹¹⁾は、日本人において2型糖尿病が肝機能異常とNASHのリスクを高めることをあらためて示した。すなわち、外来通院中の日本人2型糖尿病患者5,642名の28.6%がALT値 ≥ 31 IU/lを呈する。男女ともALT値の独立規定因子は、若年、血小板数低下、高BMI (body mass index)、抗C型肝炎ウイルス抗体であった。飲酒量はALT値の独立規定因子ではなかった。さらに組織学的に非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と診断しえた365名の検討では、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) および線維化の進行したNASHは、男性において糖尿病患者で非糖尿病患者に比し有意に高率であった¹¹⁾。

疫学的に、肥満が軽度な日本人では、比較的軽度な肥満で肝臓が脂肪化し、代謝異常が増大することが示されてきた。2007年のOECD (経済協力開発機構) Health Dataによれば、BMI (body mass index) 30 kg/m^2 以上の人の割合を見ると、米国人の32.2%に対し、日本人では3.2%にすぎない (<http://www.swivel.com/graphs/show/28649976>)。にもかかわらず、日本人では、比較的軽度な肥満域から動脈硬化につながる代

謝異常が増大する^{12,13)}。肝臓の脂肪量は内臓脂肪量とは必ずしも相関せず、肥満・内臓脂肪量と独立してインスリン抵抗性の指標と相関する¹⁴⁾。

筆者らは、メタボリックシンドロームの肝表型であるNAFLD患者の肝病理像と臨床像の関連を解析し、肝の脂肪化がインスリン抵抗性を形成する可能性を検証した¹⁵⁾。NAFLD患者を含む代謝ユニット入院患者131名から肝生検を施行し、生検肝組織標本から脂肪化、線維化、炎症の程度をスコア化した。年齢、性、BMIで補正しても、肝の脂肪化、炎症、線維化はインスリン抵抗性指標と有意に関連しており、さらに互いの病理像を補正すると、肝脂肪化のみが独立してインスリン抵抗性を予知していた¹⁵⁾。これらの知見は、肝脂肪化が、BMIや他の肝組織学的変化と独立して、インスリン抵抗性を予知しうることを示唆する。

疫学的にも、脂肪肝が将来の糖尿病発症の独立した危険因子であることが示された^{16,17)}。

5. インスリン抵抗性が肝病理に及ぼすインパクト

糖尿病と肥満の存在は、輸血後C型慢性肝炎患者の肝線維化進展¹⁸⁾あるいは術後肝癌再発¹⁹⁾の独立した予知因子である。また、糖尿病を合併した肝硬変患者は合併しない患者に比し、肝不全発症リスクが高い²⁰⁾。これらの臨床的観察は、糖尿病と肥満に共通する基盤病態であるインスリン抵抗性が、肝臓の脂肪化のみならず炎症・線維化のプロセスにも促進的に作用することを示唆する。著者らは、インスリン抵抗性を伴う実験脂肪肝炎モデルを作成し、この仮説を検証した²¹⁾。メチオニン・コリン欠損食で飼育することで作成したNASHモデル動物に、遺伝子的肥満糖尿病であるOLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) ラットの形質あるいは高脂肪食により肝臓を脂肪化させると、脂肪肝炎にお

ける炎症と線維化が促進した。このモデルでは NADPH (reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxidase由来の活性の酸化ストレスが亢進しており、これを活性化する レニンアンジオテンシン系の阻害により肝病理が改善した²²⁾。また、NASHの進展過程では、肝臓におけるマクロファージが活性化しており、肝脂肪化から炎症に導く役割を果たしている可能性がある²³⁾。

6. 肥満、糖尿病を合併したNAFLD患者への栄養療法

標準体重とかけ離れている肥満がある場合は減量が必要である。しかしながら急激な体重減少に起因する急激な脂肪分解は、ときにNASHの病理を増悪させることがある。また、運動療法を伴わない急激な体重減少は、タンパク異化亢進から骨格筋量の減少と基礎代謝量低下を招き、リバウンドを作りやすい状態になる。したがって、減量療法は、可能であれば運動療法と併用して、ゆっくりと進めることを原則とする。目標体重としては、非現実的な理想体重（標準体重）ではなく、受容可能な体重設定を行う必要がある。具体的には調節体重 (adjusted body weight) をもちいて1日の総エネルギー量を決めることが望ましい。調節体重は標準体重+(現体重-標準体重)×1/4で求める。もとより栄養学的リスクを有している肝疾患患者の減量は慎重に行う必要がある。低栄養状態に対する介入と同様、適宜栄養アセスメントを行いながら進めるべきであり、骨格筋を減らさない減量が理想である。よって実際には減量効果をみながら、ゆっくり減量できるように指示エネルギーを加減する。極端な糖質制限はケトン産生に傾くため少なくとも糖質は100g確保する。タンパク質は体タンパクの崩壊を防ぐため1.0~1.2g/kg/日は確保する。脂質の制限は脂溶性ビタミンの不

足につながるため、エネルギー比20~25%を基準とする⁶⁾。

一方、肝に蓄積する中性脂肪は脂肪酸から変換・合成されたものであり、中性脂肪として貯蔵されることによって脂肪酸の蓄積による障害を防御する意味があり、またそれ自体は全身のインスリン抵抗性を増大させない。したがって中性脂肪自体はリポトキシティを起こす本体ではないという考え方「beyond triglyceride仮説」が認識されつつある。筆者らは飽和脂肪酸²⁴⁾やコレステロール²⁵⁾が、'toxic lipid'として肝細胞に炎症とインスリン抵抗性をもたらすことを示した。したがって、脂質を控えることよりも、脂質の質を改善させることが重要である。とりわけ、NAFLD/NASHは糖尿病や心血管疾患のリスクであるため、最終的には動脈硬化リスクを抑制しうる栄養指導が重要となる。このような見地から、オリーブ油、ナッツ類、野菜、果物を摂取する地中海型の食事や低炭水化物食が、低脂肪食よりも、体重減少と代謝異常改善に有効であることが報告された²⁶⁾。オリーブオイルやナッツ類は高カロリーだが、オレイン酸などの不飽和脂肪酸（一価不飽和脂肪酸と多価不飽和脂肪酸）を豊富に含んでいる。飽和脂肪酸は血清脂質を上昇させて動脈硬化を促すのに対し、多価不飽和脂肪酸は血清脂質低下、血小板の凝集能抑制などの作用を有する。また、ナッツ類に含まれる食物繊維には、食後の血糖値上昇や、コレステロール増加を抑える作用がある。すなわち地中海食による脂質の質への介入が、脂質の割合を保持しながら、体重、代謝異常、心血管リスクに対する好ましい効果をもたらした可能性がある。

一方、食事性コレステロールが'toxic lipid'として、NASH病理と肝臓インスリン抵抗性をもたらす可能性がある²⁵⁾。コレステロール吸収阻害薬の登場により、本剤がNAFLD/NASH病理や代謝異常に及ぼす効果が検討されているが、NASH

トピックス

病理は自然歴でも改善, 増悪する²⁷⁾ので, randomized controlled trialの結果が待たれる。

BCAA (branched-chain amino acid) 製剤は近年, 肝硬変患者における蛋白・エネルギー低栄養状態 (PEM) の改善薬として大きな役割を果たしている。BCAAは蛋白合成の材料の補充, 骨格筋でのアンモニアの代謝, 骨格筋でのエネルギー源として使用される。また, BCAA製剤の主成分であるロイシンはmTOR (mammalian target of rapamycin)を介してグリコーゲン合成酵素を活性化し, 骨格筋における糖の取り込みを促進させる一方, mTOR-S6 キナーゼの活性化がインスリン抵抗性を高める可能性も指摘されている。欧州静脈経腸栄養学会 (ESPEN) の肝疾患ガイドライン (2006年) では経口のBCAA補充は進行した肝硬変の予後を期待できる (grade B)と記載されている。また, 厚生労働省のガイドラインの「肝機能を維持 (AST/ALT値・アルブミン値を改善) し肝発癌の抑制を目指す」の小項目にも分岐鎖アミノ酸製剤の記載が加わり, 肝硬変患者の栄養改善におけるBCAA製剤や肝不全用栄養剤の重要性が強調されてきた。著者らは, インスリン抵抗性と肝脂肪化を伴う慢性C型肝炎患者 30名を対象に, BCAA製剤の効果を, 非投与とのクロスオーバー試験から検討した²⁸⁾。全体としてBCAA投与は耐糖能およびインスリン感受性に有意な作用を及ぼさなかったが, BCAA投与前にMatsuda Indexが低い群ではHbA1cが低下した²⁸⁾。この知見は, BCAAは, 主に骨格筋レベルでのインスリン感受性が低い患者で耐糖能を改善させる可能性を示唆する。今後, NAFLD/NASH患者を対象としたBCAA製剤や肝不全用栄養剤の有効性に関する臨床試験が求められる。

7. NAFLD患者に対する運動療法の可能性

運動療法がNAFLD患者の肝機能異常と肝病理

を改善させることを示した研究報告は多い。前述のごとく, 肝脂肪化には主に脂肪組織由来の血漿FFAが寄与する⁴⁾ことを考えると, 運動療法による脂肪組織の量的減少が最も治療価値を有するよう思えるが, 実際にはそれらの報告で体重減少の程度は-3~-10%と様々である²⁹⁾。Suzukiら³⁰⁾は, 食事指導と中等度の運動療法 (20~30分間, 2~3回/週) は, 各々独立してALT値の改善に寄与していることを示した。Tamuraら³¹⁾は, 2週間の食事・運動療法が, 早朝FFAを変化させず, 体重を2.6%しか低下させないにもかかわらず, H-1 MRS (proton magnetic resonance spectroscopy)で評価した肝細胞内中性脂肪含量を20%低下させることを示した。したがって運動療法は減量とは独立してNAFLD患者の肝機能異常と肝病理を改善する可能性がある。

運動の効果は多面的であり, 体重減少, 基礎代謝亢進, 脂肪組織の量的低下, 骨格筋での脂肪酸酸化促進, 骨格筋量の増大, 骨格筋への糖取り込み促進等を介して全身のエネルギー代謝を促進する。これらの間接的作用に加え, 運動療法が肝臓に対する直接的作用を有するとすれば, その分子機構を解明する必要がある。そのような経路として, 肝臓でのグルカゴン作用が運動による脂肪肝改善に寄与することが示された³²⁾。この報告によると, 高脂肪食で6週間飼育して脂肪肝を作成したマウスに, 10週間のrunning wheelによる運動を負荷すると, AMP (adenosine monophosphate)キナーゼの活性化, 脂肪酸酸化に関わる遺伝子の発現増加を伴って, 肝中性脂肪蓄積が改善する。ところがグルカゴン受容体を欠失したマウスでは, このような運動による脂肪肝の改善が消失するというのだ³²⁾。肝臓におけるグルカゴンの好ましい作用を温存した糖尿病治療が求められよう。

運動の種類と強度に関し, NASH・NAFLDの診療ガイド⁶⁾では, 最大心拍数の60~70%程度の有酸素運動を無理のない計画で継続するこ

とが推奨されている。一方、このような有酸素の身体活動と同様に、無酸素運動となるレジスタンストレーニングもBMI低下と独立してNAFLD患者の肝脂肪化を改善する³³⁾。

今後は、NAFLD患者の代謝異常、肝機能異常、肝病理を長期的に改善する最も効率的な運動の種類(有酸素運動、レジスタンストレーニング、心肺強化運動、日常生活でのフィットネス)、強度、持続時間に関するエビデンスの集積が待たれる。

8. 血糖コントロールの重要性—diabetic cirrhosisという概念

日本人NAFLD患者の自然歴を追跡した著者らの検討では、厳格な血糖コントロールが、減量にも増して、NAFLD患者の肝線維化改善を予知していた²⁷⁾。事実、2型糖尿病患者の肝臓では、すでに肝線維化の準備状態ができてきているのかのごとく、肝線維化に中心的役割を果たす星細胞を活性化するTGF (transforming growth factor)-betaファミリーやVEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF(platelet derived growth factor)などの血管新生因子をコードする遺伝子群が協調的に発現亢進している³⁴⁾。

そもそも、1979年のLudwigら³⁵⁾によるNASH概念の提唱に先行して、1980年にItoら³⁶⁾は5例のdiabetic cirrhosis症例を報告している。NASHに対するピオグリタゾンの有効性は、インスリン抵抗性を有するモデル動物²¹⁾や、2型糖尿病患者³⁷⁾では顕著であるが、糖尿病を合併していないNASH患者に対しては極めて限定的であり、とりわけ肝線維化に対する有効性は明確でない^{38, 39)}。一方、著者らは、メトホルミンが、インスリン抵抗性の改善と独立して、糖尿病を合併しないNASHモデルマウスの肝病理の進展を阻止・改善させることを実験的に示した⁴⁰⁾。メトホルミンは肝細胞において、ミトコンドリア電子伝達系阻害により活性酸素種産生を抑えるとと

もに、ATP (adenosine triphosphate) 産生抑制からAMPキナーゼを活性化し、この下流で脂肪酸酸化を高める。さらに転写因子SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c)発現を抑制することで脂肪酸合成を抑制する。事実、臨床的にも、12カ月のメトホルミン投与(2g/日)は、糖尿病非合併NAFLD患者のALT値とNAFLDの組織学的所見を有意に改善させた⁴¹⁾。これらの知見は、糖尿病非合併NASH患者に対しては肝脂肪化や線維化そのものに対する対策が必要である可能性、一方、糖尿病合併NASH患者に対しては高血糖自体が治療標的となる可能性を示唆する。

食後高血糖を見据えた食事療法として、ゆっくり食事すること、高繊維含有食や低glycemic index食等が推奨される。食物繊維を十分摂取することは血糖上昇を抑制させるほか、腸内細菌叢を整えることで、bacterial translocationとこれに続発する肝での炎症性サイトカイン産生亢進がNASH病理を増悪させる仮説にも有効と想定される。また、生理的な血糖コントロールのためには、食事摂取パターンに応じた適切なインスリン補充療法により食後高血糖を抑制し、肝脂肪化を促進する「不必要な高インスリン血症」を来さない工夫が必要になる。高血糖や食事に応じたインスリン分泌を促すインクレチン関連薬がNAFLD患者の肝病理に及ぼす効果も期待され、ランダム化比較試験の成果が待たれる。

9. 抗酸化療法のピットフォール

NASHへの抗酸化療法の効果に関し、抗酸化作用と利胆作用から肝庇護作用を発揮するウルソデオキシコール酸は、無作為割付臨床試験で、NASHに対する有用性が証明されなかった⁴²⁾。また、糖尿病非合併NASH患者を対象とした最近の報告では、ビタミンEはNASHの総合的病理スコアを改善するが、肝線維化は改善しえない³⁹⁾。前

トピックス

述のごとく糖尿病を合併するNAFLD患者では、高血糖自体が肝線維化を促進するため、なおのこと、抗酸化薬のみでは肝線維化を抑止しえないことを予想する。

著者らはシグナルペプチドを有し、インスリン抵抗性と高血糖に関連して肝臓で発現亢進する遺伝子から、2型糖尿病の病態を形成するヘパトカインとしてセレノプロテインPを同定した⁴³⁾。セレノプロテインPは抗酸化作用を有するにもかかわらず、肝臓及び骨格筋でインスリン抵抗性を形成する。セレノプロテインPを誘導するセレンの摂取は2型糖尿病の新規発症を高めたとするショッキングな疫学データ⁴⁴⁾は著者らの観察を裏付けている。事実、ビタミンE等の抗酸化サプリメントで2型糖尿病発症を抑制するエビデンスはない⁴⁵⁾。さらに、ヒトでの検討から、抗酸化薬を内服している状態では運動によるPGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α)の活性化と運動の好ましい効果が減弱することも報告された⁴⁶⁾。

一方、少数例のNASH患者での検討では、アンジオテンシン1型受容体拮抗薬ロサルタンの48週間投与が肝臓の炎症、線維化、鉄沈着を改善した⁴⁷⁾。アンジオテンシンシグナルはNADPH oxidaseを活性化し、活性酸素種を生成させることで酸化ストレスを誘導する。著者らは、アンジオテンシン受容体1型拮抗薬が、インスリン抵抗性改善を介して、また一部に炎症と線維化に対する直接作用で、実験NASHモデルの肝病理を改善することを示した²²⁾。

以上の知見を考え合わせると、生理的なシグナル伝達や運動の効果発現に必要な酸化ストレスを無秩序に奪うような抗酸化療法は、生体にとって好ましい効果をもたらさないと推定され、有害な酸化ストレスのみを消去するような抗酸化療法の確立が求められる。

まとめ

糖尿病に合併するNAFLDの病態に即した、栄養療法、運動療法、薬物療法の現状とピットフォールを概説した。NAFLD患者の肝臓を守るには、消化器内科医と代謝内科医の連携による、肝病理の診断、重症度分類、代謝異常管理が肝要である。さらに、NAFLD形成・進行に寄与する、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病、脂質異常症、過栄養、運動不足、生体リズム異常をはじめとする多様な病態¹⁾に、医師の力のみで対応するのは困難であり、管理栄養士、理学療法士、薬剤師、臨床検査技師、看護師など複数職種のもディカルスタッフからなるチーム医療アプローチがますます求められよう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示： 寛 俊成；講演料 (アステラス製薬, 日本イーライリリー, MSD, 小野薬品工業, サノフィ, 第一三共, 大日本住友製薬, 田辺三菱製薬, ノバルティスファーマ, ノボノルディスクファーマ), 研究費・助成金 (MSD, 大塚製薬, 興和, 大日本住友製薬, 中外製薬), 寄付金 (アステラス製薬, MSD, 小野薬品工業, 第一三共, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 中外製薬, ノバルティスファーマ, ノボノルディスクファーマ, ファイザー)

文 献

- 1) Takamura T, et al: Fatty liver as a consequence and cause of insulin resistance: lessons from type 2 diabetic liver. *Endocr J* 59: 745-763, 2012.
- 2) Lauro D, et al: Impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. *Nature Genetics* 20: 294-298, 1998.
- 3) Michael MD, et al: Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 6: 87-97, 2000.
- 4) Donnelly KL, et al: Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 115: 1343-1351, 2005.
- 5) Matsuzawa-Nagata N, et al: Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity. *Metabolism* 57: 1071-1077, 2008.
- 6) 日本肝臓学会編：NASH・NAFLDの診療ガイド. 文光堂.

- 東京, 2006.
- 7) Chalasani N, et al: The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 142: 1592-1609, 2012.
 - 8) Matteoni CA, et al: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116: 1413-1419, 1999.
 - 9) Brunt EM, et al: Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 94: 2467-2474, 1999.
 - 10) Kleiner DE, et al: Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41: 1313-1321, 2005.
 - 11) Shima T, et al: Clinicopathological features of liver injury in patients with type 2 diabetes mellitus and comparative study of histologically proven nonalcoholic fatty liver diseases with or without type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol* 2012.
 - 12) Ota T, et al: Preobesity in World Health Organization Classification involves the metabolic syndrome in Japanese. *Diabetes Care* 25: 1252-1253, 2002.
 - 13) Sakurai M, et al: BMI, waist circumference and metabolic syndrome: lessons from Japanese perspectives. Preedy VR, ed. *The Handbook of Anthropometry: Physical Measures of Human Form in Health and Disease*, Springer Science + Business Media, New York, 2012, 1973-1988.
 - 14) Seppala-Lindroos A, et al: Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3023-3028, 2002.
 - 15) Sakurai M, et al: Liver steatosis, but not fibrosis, is associated with insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 42: 312-317, 2007.
 - 16) Doi Y, et al: Liver enzymes as a predictor for incident diabetes in a Japanese population: the Hisayama Study. *Obesity (Silver Spring)* 15: 1841-1850, 2007.
 - 17) Shibata M, et al: Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 30: 2940-2944, 2007.
 - 18) Kita Y, et al: Impact of diabetes mellitus on prognosis of patients infected with hepatitis C virus. *Metabolism* 56: 1682-1688, 2007.
 - 19) Komura T, et al: Impact of diabetes on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment in patients with viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 102: 1939-1946, 2007.
 - 20) Petrides AS, et al: Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 19: 616-627, 1994.
 - 21) Ota T, et al: Insulin resistance accelerates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 132: 282-293, 2007.
 - 22) Kurita S, et al: Olmesartan ameliorates a dietary rat model of non-alcoholic steatohepatitis through its pleiotropic effects. *Eur J Pharmacol* 588: 316-324, 2008.
 - 23) Uno M, et al: Tranilast, an antifibrogenic agent, ameliorates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 48: 109-118, 2008.
 - 24) Nakamura S, et al: Palmitate induces insulin resistance in H4IIEC3 hepatocytes through reactive oxygen species produced by mitochondria. *J Biol Chem* 284: 14809-14818, 2009.
 - 25) Matsuzawa N, et al: Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet. *Hepatology* 46: 1392-1403, 2007.
 - 26) Shai I, et al: Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 359: 229-241, 2008.
 - 27) Hamaguchi E, et al: Histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients: tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis. *Diabetes Care* 33: 284-286, 2010.
 - 28) Takeshita Y, et al: Beneficial effect of branched-chain amino acid supplementation on glycemic control in chronic hepatitis C patients with insulin resistance: implications for type 2 diabetes. *Metabolism* 61: 1388-1394, 2012.
 - 29) Johnson NA, George J: Fitness versus fatness: moving beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 52: 370-381, 2010.
 - 30) Suzuki A, et al: Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 43: 1060-1066, 2005.
 - 31) Tamura Y, et al: Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3191-3196, 2005.
 - 32) Berglund ED, et al: Hepatic glucagon action is essential for exercise-induced reversal of mouse fatty liver. *Diabetes* 60: 2720-2729, 2011.
 - 33) Zelber-Sagi S, et al: Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 48: 1791-1798, 2008.
 - 34) Takamura T, et al: Genes for systemic vascular complications are differentially expressed in the livers of type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 47: 638-647, 2004.
 - 35) Ludwig J, et al: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin*

トピックス

- Proc 55 : 434-438, 1980.
- 36) Itoh S, et al : Five patients with nonalcoholic diabetic cirrhosis. *Acta Hepatogastroenterol(Stuttg)* 26: 90-97, 1979.
 - 37) Belfort R, et al : A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355 : 2297-2307, 2006.
 - 38) Aithal GP, et al : Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 135 : 1176-1184, 2008.
 - 39) Sanyal AJ, et al : Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 362 : 1675-1685, 2010.
 - 40) Kita Y, et al : Metformin prevents and reverses inflammation in a non-diabetic mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS One* 7 : e43056, 2012.
 - 41) Bugianesi E, et al : A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 100 : 1082-1090, 2005.
 - 42) Lindor KD, et al : Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 39 : 770-778, 2004.
 - 43) Misu H, et al : A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* 12 : 483-495, 2010.
 - 44) Stranges S, et al : Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes : a randomized trial. *Ann Intern Med* 147 : 217-223, 2007.
 - 45) Bjelakovic G, et al : Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention : systematic review and meta-analysis. *JAMA* 297 : 842-857, 2007.
 - 46) Ristow M, et al : Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 : 8665-8670, 2009.
 - 47) Yokohama S, et al : Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 40 : 1222-1225, 2004.