

学位授与番号	甲第 1890 号
学位授与年月日	平成 19 年 9 月 28 日
氏 名	櫻井 勝
学位論文題目	Liver steatosis, but not fibrosis, is associated with insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (非アルコール性脂肪肝患者において、肝の線維化ではなく肝の脂肪沈着がインスリン抵抗性と関連する)
論文審査委員	主 査 教授 山本 博 副 査 教授 山岸 正和 中尾 眞二

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

非アルコール性脂肪肝患者では、インスリン抵抗性が強いことが報告されているが、はたして非アルコール性脂肪肝のどのような病態がインスリン抵抗性と強く関連しているのかは明確ではない。本研究では、非アルコール性脂肪肝患者の3つの肝組織学的変化（肝脂肪化、炎症、線維化）と、インスリン抵抗性との関連を検討し、非アルコール性脂肪肝患者のインスリン抵抗性を規定する要因を追求した。

本研究では、脂肪肝患者 131 名に肝生検が施行され、全例において Homeostatic Model Analysis (HOMA) 指数によるインスリン抵抗性を算出、また一部の症例(46 例)においては、グルコースクランプ法によるインスリン抵抗性が評価された。肝組織学的変化とインスリン感受性の相関を検討すると、脂肪化 ( $r=0.46$ ,  $p<0.001$ ), 線維化 ( $r=0.36$ ,  $p<0.001$ ), 炎症 ( $r=0.35$ ,  $p<0.001$ ) は、いずれも Homeostatic Model Analysis (HOMA) 指数と有意な正の相関を認めた。また、脂肪化 ( $r=0.42$ ,  $p<0.01$ ), 炎症 ( $r=0.30$ ,  $p<0.05$ ) は、グルコースクランプ法で求めたインスリン感受性の指標 Metabolic Clearance Rate (MCR) と有意な負の相関を認めた。重回帰分析では、脂肪化は、肥満や炎症、線維化と独立して HOMA 指数と有意な正の関連を認めた (coefficient=1.42,  $p<0.001$ )。一方、他の組織学的スコアで調整すると、炎症、線維化と HOMA 指数との関連は有意ではなかった (炎症 coefficient=0.67,  $p=0.134$ ; 線維化 coefficient=0.33,  $p=0.307$ )。同様に、肝組織学的変化と MCR との関連を検討すると、脂肪化のみが BMI や他の組織学的スコアと独立して MCR と負の関連の傾向を認めた (coefficient=-0.98,  $p=0.076$ )。

本研究の結果、肝臓の脂肪化が、肥満や他の組織学的変化と独立して、インスリン抵抗性と強く関連していることが示され、これまで良性疾患として放置されてきた脂肪肝患者がインスリン抵抗性症候群の予備軍である可能性が示された。本研究は、消化器病学、および内分泌代謝学の分野において、脂肪肝の臨床に関する重要な知見を提供し、学位に値する業績として評価された。