

筑波大学

博士（医学）学位論文

# Skeletal Muscle Mass to Visceral Fat Area Ratio is an Important Determinant Affecting Hepatic Conditions of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

(内臓脂肪増加と骨格筋減少の体組成異常が非アルコール性脂肪性肝疾患の病態に及ぼす影響)

2 0 1 7

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

志田 隆史

## 要 旨

肥満人口の増加により非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は増加の一途にある。NAFLDの一部は非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) へ移行し、肝硬変や肝癌の発症に至る。近年、NAFLDの発症と進展は、肥満のみならず、筋肉量減少 (サルコペニア) が関連することが報告された。体組成異常はNAFLDのリスク因子であると考えられる。しかしながら、NAFLDの病態にあたる体組成異常の影響は十分解明されていない。そこで本研究は、NAFLD患者における内臓脂肪増加と骨格筋減少の体組成異常がNAFLDの病態に及ぼす影響について検討した。

対象は本学附属病院におけるNAFLD患者337名 (male:M/female:F 197/140)、非NAFLD患者29名 (M/F 10/19)と健常者106名 (M/F 48/58)の計472名とした。Bモードによる脂肪肝grade, elastographyによる肝硬度 (LS値)、肝脂肪化度 (CAP値)、Sonazoid造影超音波 (CEUS)におけるKupffer細胞貪食能、MRSによる肝脂肪蓄積 (IHL)、骨格筋細胞内脂肪 (IMCL)、骨格筋細胞外脂肪 (EMCL)、生体電気インピーダンス法による体組成値、血液生化学検査項目、膝伸展筋力と握力を測定した。また、骨格筋量と内臓脂肪断面積からskeletal muscle mass to visceral fat area ratio ( $\text{g}/\text{cm}^2$ :SV-ratio)を算出した。対象者をSV-ratioより4群に分類し、quartile stratification analysisにより検討した。統計解析では4群比較は年齢と性別による補正を行った。

SV-ratio lowest群ではNAFLD患者、中高度肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧の割合が高率であり、また、線維化進行症例 ( $12 \text{ kPa} \leq \text{LS値}$ )と中等度以上の肝脂肪化症例 ( $260 \text{ dB}/\text{m} \leq \text{CAP値}$ )を示す患者の割合も高率であった。Kupffer細胞貪食能を反映するKupffer相輝度値の低下を示す患者の割合も高率であった。生化学検査にて、lowest群では肝機能障害 (AST, ALT,  $\gamma$ -GT)、インスリン抵抗性指数 (HOMA-IR)、アディポカイン (Leptin, IL-6, Adiponectin) 不均衡、ヘパトカイン (FetuinA, FGF21) 不均衡、炎症・酸化ストレスマーカー (hs-CRP, Ferritin, TBARS)、肝線維化・アポトーシスマーカー (NAFLD fibrosis score, Fib-4 index, WFA-M2BP, M30)の増悪が認められた。一方、骨格筋ではMRSによる骨格筋脂肪蓄積 (IMCL, EMCL)の値は高値であり、膝伸展筋力と握力では低下が観察され身体能力が低下していた。筋肉増殖の負の制御因子としての機能を担っているマイオカインの一種であるミオスタ

チン(MSTN)の増悪が認められた。多変量解析の結果、SV-ratioはLS値(肝硬度)とCAP値(肝脂肪化度)の両者に影響する独立因子であった。さらに、NAFLD患者の全体において、SV-ratio lowest群のSV-ratio highest群に対する中等度以上の肝脂肪化の相対リスクは1.89倍であった。また、肝線維化進行の相対リスクは3.64倍であった。観察研究では、治療介入をしていないNAFLD患者の経過を観察するとSV-ratioの低下にしたがって、肝硬度の悪化が認められた。また、SV-ratioの低値群において、肝硬度の悪化が顕著に認められた。さらに、介入研究では、3ヶ月の運動療法および食事療法を実施した結果、SV-ratioの増加に加え、LS値(肝硬度)、CAP値(肝脂肪化度)、肝機能障害(AST, ALT,  $\gamma$ -GT)、インスリン抵抗性指数(HOMA-IR)、アディポカイン、炎症・酸化ストレスマーカー(hs-CRP, Ferritin, TBARS)、肝線維化・アポトーシスマーカー(NAFLD fibrosis score, WFA-M2BP, M30)の改善が認められた。

これらの結果より、骨格筋減少と内臓脂肪増加の体組成異常、すなわちSV-ratioの低下は、NAFLDのリスク因子であること、また、単純性脂肪肝からNASHへの進展を促進する因子であると考えられた。NAFLD患者の日常管理ではSV-ratioの改善に向けた栄養管理と運動実践は重要な課題であると考えられた。



# 目次

<b>第 1 章 緒言</b> .....	1
<b>第 1 節</b> 研究の背景	
<b>第 2 章 方法</b> .....	5
<b>第 1 節</b> 対象者	
<b>第 2 節</b> 測定項目と測定方法	
<b>第 3 節</b> 統計解析	
<b>第 3 章 結果</b> .....	19
<b>第 1 節</b> 生活習慣病の割合	
<b>第 2 節</b> 身体能力および異所性脂肪蓄積の評価	
<b>第 3 節</b> 肝硬度および肝脂肪化度の評価	
<b>第 4 節</b> 肝機能の評価	
<b>第 5 節</b> 糖・脂質代謝の評価	
<b>第 6 節</b> 炎症・酸化ストレスの評価	
<b>第 7 節</b> アディポカインの評価	
<b>第 8 節</b> ヘパトカインの評価	
<b>第 9 節</b> マイオカインの評価	
<b>第 10 節</b> NAFLDの病態関連因子との関連性	
<b>第 11 節</b> SV-ratioが臨床経過に及ぼす影響	
<b>第 12 節</b> 運動療法および食事療法がSV-ratioおよびNAFLD病態に及ぼす影響	
<b>第 4 章 考察</b> .....	42
<b>第 5 章 結語</b> .....	48
<b>謝辞</b> .....	49

参考文献.....	50
图表一覽.....	62

# 略語

## 体組成関連

**BMI** ; body mass index : 体格指数

**EMCL** ; extramyocellular lipids : 骨格筋細胞外脂肪

**IMCL** ; intramyocellular lipids : 骨格筋細胞内脂肪

**SFV** ; somatic fat volume : 体脂肪量

**SMM** ; skeletal muscle mass : 骨格筋量

**VAT** ; visceral adipose tissue : 内臓脂肪組織

**VFA** ; visceral fat area : 内臓脂肪断面積

## 肝臓関連

**CAP** ; controlled attenuation parameter : 肝脂肪化度

**CEUS** ; contrast-enhanced ultrasonography : 造影超音波

**IHL** ; intrahepatic lipid : 肝内脂肪

**LS** ; liver stiffness : 肝硬度

## 筋力関連

**GS** ; grip strength : 握力

**KES** ; knee extension strength : 膝伸展筋力

## 疾患関連

**DM** ; diabetes mellitus : 糖尿病

**IR** ; insulin resistance : インスリン抵抗性

**NAFLD** ; non-alcoholic fatty liver disease : 非アルコール性脂肪性肝疾患

**NASH** ; non-alcoholic steatohepatitis : 非アルコール性脂肪肝炎

## 生化学検査関連

**ALB** ; albumin : アルブミン

**ALT** ; alanine aminotransferase : アラニンアミノ基転移酵素

**AMPK** ; AMP-activated protein kinase : AMP活性化プロテインキナーゼ

**AST** ; aspartate transaminase : アスパラギン酸アミノ基転移酵素

**FBS** ; fasting blood sugar : 空腹時血糖

**FFAs** ; free fatty acids : 遊離脂肪酸

**FGF21** ; fibroblast growth factor 21 : 線維芽細胞増殖因子 21

**HA** ; hyaluronic acid : ヒアルロン酸

**HbA1c** ; hemoglobin a1c : ヘモグロビンa1c

**HDL-C** ; high-density lipoprotein-cholesterol : 高比重リポタンパク

**HOMA-IR** ; homeostasis model assessment-insulin resistance : インスリン抵抗性指数

**hs-CRP** ; high sensitive c-reactive protein : 高感度C反応性タンパク

**IL-6** ; interleukin-6 : インターロイキン-6

**IRI** ; immunoreactive insulin ; insulin : インスリン

**LDL-C** ; low-density lipoprotein-cholesterol : 低比重リポタンパク

**LPS** ; lipopolysaccharide : 菌体内毒素

**MSTN** ; myostatin : ミオスタチン

**NF-kappaB(NF-κB)** ; nuclear factor-kappa B : 核内因子κB

**IKKα** ; IκB Kinase α : IκBキナーゼ

**Sep** ; selenoprotein-P : セレノプロテインP

**TBARS** ; thiobarbituric acid reactive substances : チオバルビツール酸反応性物質

**T-CHO** ; total cholesterol : 総コレステロール

**TG** ; triglyceride : 中性脂肪

**TNF- $\alpha$**  ; tumor necrosis factor-alpha : 腫瘍壊死因子アルファ

**$\gamma$ -GT** ;  $\gamma$ -glutamyltransferase :  $\gamma$ -グルタミン酸転移酵素

**VLDL** ; very low-density lipoprotein : 超低比重リポタンパク

**WFA-M2BP** ; wisteria floribunda agglutinin-mac-2 binding protein : mac2結合蛋白糖鎖修飾異性体

## 統計解析

**B** ; unstandardized coefficients : 非標準化係数

**$\beta$**  ; standardized coefficients : 標準化係数

**CI** ; confidence interval : 95%信頼区間

**OR** ; odds ratio : オッズ比

**SD** ; standard deviation : 標準偏差

**SE** ; standard error : 標準誤差

# 第 1 章

## 緒 言

### 第 1 節 研究の背景

肥満の有病率は世界的に増加している(1). わが国においても急速な食習慣の欧米化と日常生活における慢性的な身体活動量の減少に伴い, 肥満人口は増加の一途にあり, 過去30年間で1.5倍となっている(2). 肥満は皮下脂肪型肥満と内臓脂肪型肥満に分類されるが, 内臓脂肪の増加はメタボリック症候群の病因として重要な役割を演じている(3,4). 一方, 最近の人間ドック全国集計成績では, 肥満者の増加と共に肝機能異常を有する成人の頻度が急増していることが報告されている(7). 肥満は慢性肝疾患の増悪に関連する因子であると言われており(8), この背景としては, 内臓脂肪型肥満を基盤に, インスリン抵抗性 (insulin resistance:IR) をきたして発症する非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease:NAFLD) の増加が深く関連している(9). わが国におけるNAFLDの有病率は, 1994年の12.9%から2000年には34.7%で約20%増加していると知られている(10).

現在, 肥満者の約3割はNAFLDであると報告されており, その中でも, 高度肥満者でのNAFLDの頻度は約8割と高い(11). NAFLDの多くは, 2型糖尿病 (diabetes mellitus:DM), 脂質異常症, 高血圧などを基盤に発症することが知られており, 合併頻度は各約7割(12), 約5割(13), 約5割(14)がNAFLDを合併すると報告されている. NAFLDには, ほとんど病態の進行しない単純性脂肪肝と脂肪変性, 炎症, 肝細胞障害が特徴である非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis:NASH) の2つの病態が含まれる. 脂肪肝は病理学的には肝細胞の10%以上に脂肪滴を認めるものを脂肪肝と定義している(15). 脂肪肝の成因はアルコール性と非アルコール性に大別されるが, 飲酒歴はないものの(純アルコールで男性30g/日, 女性20g/日未満), アルコール性肝障害に類似した脂肪性肝障害がみられる病態を呈するNAFLDが現代社会において急増している. また, NAFLDの一部は単純性脂肪肝からNASHに進展することが知られている. NASHは肝臓に炎症や線維化が惹起されやすくなり, 最終的に肝硬変,

肝発癌にまで至る慢性肝疾患である。現在、全人口の約3-5%がNASHに罹患していると推測されており、肥満者は正常者よりもNASH発症率が高く、高度肥満のNASHは、NASH例全体の約1/3を占めるといわれている(16,17)。

肥満により内臓脂肪細胞が肥大化すると、内臓脂肪組織からの遊離脂肪酸(free fatty acids:FFAs)分泌亢進やアディポサイトカインの分泌異常が起こり、肝臓の糖生成や筋肉での糖の利用が阻害される(18)。その結果、糖新生の亢進により血糖が上昇し、末梢組織におけるIRがおこる。このことから、肥満とIRとNAFLDとの間に密接な関連性があると考えられている(19)。単純性脂肪肝からNASHまで進行するメカニズムは、現在、「two-hit theory」が提案されている(20)。多量のFFAsにより、肝細胞に中性脂肪(triglyceride:TG)が蓄積される単純な肝臓脂肪症である「first-hit」、そして脂質過酸化、炎症性サイトカイン、鉄などの酸化ストレスの影響を受け、炎症病態と線維化が誘発されるNASH及び肝硬変症(hepatocirrhosis)に進行される「second-hit」がある。肝細胞内の脂肪酸の増加は酸化ストレスを発生させ、このような一連の過程の進行を促進する(21,22)。また、肝臓から観察される炎症状態は脂肪組織から分泌される様々な炎症性サイトカインが肝臓の炎症や、インスリンシグナルに影響を与える。先行研究によると、脂肪肝患者に抗炎症性サイトカインとして知られているAdiponectin(アディポネクチン)を投与する場合、TNF- $\alpha$ の濃度が減少し、肝臓の脂肪蓄積や炎症状態が改善されると報告されている。これに比較し、炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ は核内因子 $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B:NF-kappaB(NF- $\kappa$ B))を活性化させる。I $\kappa$ Bキナーゼ(I $\kappa$ B Kinase  $\alpha$ :IKK $\alpha$ )を通じて、肝細胞においてIRや脂肪肝を進行させる(23)。肝臓の酵素である $\gamma$ -GTとALTは肝機能障害を低費用で評価できるマーカーとして精密度や正確度が高いと報告されている(24,25)。血中で増加した $\gamma$ -グルタミン酸転移酵素( $\gamma$ -glutamyltransferase: $\gamma$ -GT)とアラニンアミノ基転移酵素(alanine aminotransferase:ALT)の濃度は、2型DM、脂質プロファイル、および心血管疾患(Cardiovascular disease)からの死亡率と有意な相関がある(24,26)。高血圧と喫煙に続き、 $\gamma$ -GTは心血管疾患の有意な危険因子としてランクされている(26)。近年、様々な研究において、2型DMや心血管疾患と肝酵素濃度、炎症性マーカーそして代謝的危険因子との関連を調査しているが、現在、その間の関連性に関しては不明である(27)。

現在、NAFLDおよびNASHの成因には、従来からの「two-hit theory」(20)に代わり「multiple parallel hit theory (多重平行ヒット仮説)」(28)が主流となっている。すなわち、腸管あるいは脂肪組織に由来するサイトカインやアディポカイン、細菌関連分子などの炎症刺激物質を主たる要因としてIRが発生し、さらに、酸化ストレス、食事因子や遺伝的素因も含めた種々の因子が平行して肝臓に作用し、NAFLDおよびNASHの病態形成に関与する内容である。このように、IRは、肝臓に加えて、内臓脂肪、骨格筋、腸内細菌叢、骨髄系細胞の臓器連関を介した異常により引き起こされると推測されているが、中でも糖・脂質代謝の主要臓器である、骨格筋、内臓脂肪は、IRとの関わりが強く、NAFLD病態との関与が示唆されている。実際、内臓脂肪型肥満、骨格筋減少は相互に関連し、メタボリックシンドロームの重症型として知られている。

最近の研究によると、骨格筋減少と、それに伴う筋機能の低下(サルコペニア)は慢性肝疾患の発生と深く関連していると報告されている(29)。骨格筋は運動における力発揮に欠かせない身体組織であり、骨格筋減少は日常生活動作や生活の質を低下させるのみならず、筋量の減少による糖・脂質代謝能の低下に伴い、IRによる肥満や糖尿病などの生活習慣病の罹患率を高めると考えられる(30)。

骨格筋量(skeletal muscle mass:SMM)は、体重の約4～5割を占めており、エネルギー消費量の約7割を使用する重要な組織である(31)。このことから、筋肉量の減少はIRや2型DMなどの代謝障害のリスクを増加させる(32)。また、筋肉量の減少は炎症病態を増悪させると報告されており、実際、炎症性マーカー(CRPとIL-6)は、筋肉量とは負の相関関係を示すことが知られている(33)。筋肉量の減少やそれに伴う筋力の低下は、身体活動の低下に直接影響を及ぼすと考えられる(34)。これは、総エネルギー消費を減少させ、内臓脂肪の蓄積過多に繋がる可能性が高い。よって、筋肉量の減少は、NAFLDにおいて非常に重要であると示唆される。

サルコペニアのメカニズムは未だ不明で、明確に一つの要因が影響しているわけではなく、内分泌系の機能変化、骨格筋の脱神経支配、栄養障害、酸化ストレスなどが複合的に作用し合い、タンパク質代



謝に影響していると考えられている(35). NAFLDの領域においても,サルコペニアはNAFLDの肝病態と密接に関連している可能性が知られ始めた. Alameriら(36)は,骨格筋減少による運動耐要能力の低下は慢性肝疾患(肝硬変)の予後に影響すること,骨格筋減少は肝癌の独立した予後因子であること(37,38),骨格筋減少はNAFLD発症のリスクを増加させること(29,39)が言われている. これらのことより,骨格筋の減少と肥満による体脂肪量の増加による体組成変化は,NAFLDを含む慢性肝疾患の発症,進展や生命予後に関連する因子であると推測されている.

本研究では,体組成異常(骨格筋の減少と内臓脂肪の増加)の指標であるskeletal muscle mass to visceral fat area ratio(SV-ratio)が,肝,代謝,炎症・酸化ストレス,身体能力,各種NAFLDの肝病態に与える影響について検討した. また,NAFLDにおける肝病変である肝脂肪化とその進行,すなわち,肝線維化にいたる病態因子(アディポカイン,ヘパトカイン,マイオカイン,炎症・酸化ストレス,肝機能,IR,身体機能)について詳細に解析を行った.

## 第 2 章

### 方 法

#### 第 1 節 対象者

本研究は、2011年から2016年までの筑波大学附属病院肝臓生活習慣病外来患者366名(男性:207名, 女性:159名)を対象とした。また、比較対照者として、肥満のない外来患者、また、募集によって得られた健常者ボランティアである筑波大学附属病院の職員・スタッフおよび筑波大学所属の大学院生・学部生の106名(男性:48名, 女性:58名)とした。

対象者の定義に関しては、筑波大学附属病院消化器内科肝臓生活習慣病外来を受診し、診療ガイドライン(40)にて、NAFLD診断基準より、超音波検査にて「肝腎コントラスト」、「脈管不明瞭化」、「深部エコー減衰」のうち、いずれか2つ以上の所見が見られたものをNAFLD患者と定義した。また、同外来受診者のうち、慢性肝疾患を有さず、上記診断基準に該当しない消化器疾患患者(主に胆石や胆嚢ポリープ等、良性胆道系疾患患者)を非NAFLD患者と定義した。さらに、健常者ボランティアとして募集し測定を行った、筑波大学附属病院の職員・スタッフおよび、筑波大学所属の大学院生・学部生を健常者と定義した。

NAFLDに加え、日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン」の診断基準より、140～159 mmHg以上かつ/または90～99 mmHg以上の所見が見られたものを高血圧と定義した。また、日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」の診断基準より、高LDLコレステロール血症(140 mg/dL以上)、または、高トリグリセライド血症(150 mg/dL以上)を満たす者を脂質異常症と定義した。

対象者は、NAFLD患者 366名(男性:207名, 女性:159名)、非NAFLD患者及び健常者 106名(男性:48名, 女性:58名)の総数472名(年齢 19～82歳)である。

NAFLDにおける病態生理学的要因に関する体組成の影響を評価するため, skeletal muscle mass to visceral fat area ratio (SV-ratio)を用いた. 先行研究をはじめ, サルコペニア肥満の指標としても多用されていることより(7), SV-ratioを体組成異常の指標として用い, SV-ratioより, 全対象者を第1四分位(以下, 1st Quartile:Q1) 118名(年齢:59歳), 第2四分位(以下, 2nd Quartile:Q2) 118名(年齢:53歳), 第3四分位(以下, 3rd Quartile:Q3) 118名(年齢:49歳), 第4四分位(以下, 4th Quartile:Q4) 118名(年齢:32歳)の4群に分類した.

なお, 本研究は, 1975年のヘルシンキ宣言の倫理ガイドラインに準拠している. また, 筑波大学附属病院倫理審査会(H22-531, H25-154, H26-181)の承認を得て行った.

我々は, 本研究の目的と意義について十分に説明し, 被験者の同意を得た.

## 第 2 節 測定項目と測定方法

### 1) 身体計測

#### ① 身長

対象者には軽装になり, 靴下やストッキングを脱衣後, 筑波大学附属病院肝臓生活習慣病外来に設置されている「デジタル身長計(KDS); (図1)」(Muratec-KDS社Japan)を利用し, 測定を行った. 自然な直立姿勢をとらせた後, 頭を耳眼水準平位とし, 踵は揃えて背後の身長計につけるように指示した. 膝を伸ばし踵から殿部, 背部と軽く身長計に接触した位置で軽く顎を引かせ, 背筋を伸ばした状態で床面から頭頂間での垂直最大距離を計測した. 測定単位基準は0.1 cmとして記録した.



図1. デジタル身長計 (KDS)

## ② 体重, 体格指数 (body mass index: BMI), 身体組成 (骨格筋量, 内臓脂肪断面積等)

測定機器は, 筑波大学附属病院肝臓生活習慣病外来に設置されている「体組成計 (InBody720) ; (図2)」(InBody Japan社Japan)を使用し, 計測を行った. 身長計測と同様, 軽装で靴下やストッキングを脱衣後, 測定機器の丸い足裏電極に合わせて立位の姿勢をとり, 体組成計測を行った. 測定の際は, 着衣分の重量 (1.0 kg) を差し引いて測定値とし単位基準は0.1 kgとして記録した. また, 手足の乾燥により, 測定不可の対象者に関しては, 電極ティッシュを使用し, 手掌と足の裏を湿らせ, 電極が通るよう配慮した. 体重計測の際の姿勢を保った状態で, 腕と体, 左右の大腿部が接しないようにし, 腕をまっすぐに伸ばした状態で, 4本の指が全て手電極の表面に触れるように握らせ, 親指は丸い電極に接触させ, 測定を行った. 測定時間は約30~40秒程度であり, 測定中の私語は禁止し, 不動状態を保った. 測定完了を確認後, 手用の電極を戻させ, 速やかに測定台から移動させた. 身体組成 (骨格筋量 (skeletal muscle mass: SMM), 内臓脂肪断面積 (visceral fat area: VFA) は, 生体電気インピーダンス法 (bio-electrical impedance analysis: BIA) により導き出した. BMI  $\text{kg}/\text{m}^2$  は, 体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除することにより算出された (体重 (kg)  $\div$  身長 (m)<sup>2</sup>). 本研究においては, 日本の基準であるBMI 25  $\text{kg}/\text{m}^2$  以上を肥

満者として設定し, NAFLDとの関連性について解析を行った.



図2. 体組成計 InBody 720

### ③ 体組成異常の指標

体組成異常の測定として, 対象者に外来患者(高度肥満者や高齢者)を含み, 測定可能時間に限りがある点を考慮し, 非侵襲的, かつ迅速に測定でき, 対象者の負担を軽減するため, 先行研究と同様, InBody720(InBody Japan社Japan)を使用した(8). BIA法より算出されたSMM(kg)とVFA( $\text{cm}^2$ )の測定値を用い, skeletal muscle mass to visceral fat area ratio = SV-ratioを算出し, 体組成異常の指標とした(7). 算出法に関しては,  $\text{SV-ratio} = \text{SMM}(\text{g}) \div \text{VFA}(\text{cm}^2)$  である.

算出されたSV-ratio値により対象者472名を1st Quartile:Q1 118名(年齢:59歳), 2nd Quartile:Q2 118名(年齢:53歳), 3rd Quartile:Q3 118名(年齢:49歳), 4th Quartile:Q4 118名(年齢:32歳)の4群に分類した.

各群のSV-ratioの平均値は下記の通りである.

1st Quartile : 平均 156.4  $\text{g}/\text{cm}^2$ , 2nd Quartile : 平均 217.4  $\text{g}/\text{cm}^2$ , 3rd Quartile : 平均 289.3  $\text{g}/$

cm<sup>2</sup>, 4th Quartile : 平均 669.6 g/cm<sup>2</sup>である。

## 2) 身体能力および異所性脂肪蓄積の測定

### ① 握力 (grip strength: GS) の測定

測定機器は、「デジタル握力計 (TKK5401); (図3)」(Takei社Japan)を使用した。測定方法は、新体力テスト実施要項に従い、握力計の指針が外側になるように持たせ、人差し指の第2関節が、ほぼ直角になるように握りの幅を調節した。直立の姿勢で両足を左右に自然に広げた状態を取り、腕を自然な状態で下げ、計測器が身体及び衣服に触れないよう、体側(腰の横)側にくるようにセットした。準備が整ったことを確認した後、計測器のグリップを力いっぱい握りしめてもらい、測定を行った。測定の順番は、右手→左手の順で各1回ずつ計測した。測定中、計測器を振り上げたり、振り回したりしないよう注意した。また、極度に膝や肘関節を強く曲げるなどせず、直立の姿勢を保ったまま測定するよう配慮した。測定単位基準は0.1 kgとして記録し、測定値は左右の握力の平均値を用いた。



図3. デジタル握力計 (TKK5401)

## ② 膝伸展筋力 (knee extension strength: KES) (体重比筋力) の測定

測定機器は、ハンドヘルドダイナモメーター (HHD)「膝伸展筋力測定装置 (ミュータスF-1) ; (図4)」(Anima社Japan)を使用し、等尺性膝伸展筋力測定を行った。測定方法は、診察台で、下垂した足先が床につかないよう診察台の調節を行い、対象者に大腿と下腿が直角 (90°) になるよう深めに端座位させ、診察台の支柱に固定ベルトを連結させ、下腿下垂位における等尺性膝伸展筋力をベルト使用下で測定した。また、センサーパッドをベルトで下腿遠位部に固定し、各連結部と下腿遠位部をベルトで固定した。さらに、測定中の膝窩部の疼痛回避のため、同部位に厚めのスポンジを使用した。測定中はセンサー部分のずれを防止するため、測定者が前方でセンサーパッドを固定するよう配慮した。両上肢を胸の前で軽くクロスさせ、体幹は垂直位を保った状態で行った。測定肢を利き足とし、測定回数は2回とした。約5秒間最大努力下での等尺性膝伸展筋力 (kg) を測定し、最大値 (良い測定値のほう) を採用し、体重比百分率 (%) に換算した。



図4. 膝伸展筋力測定装置 (ミュータスF-1)

## ③ MRスペクトロスコピー ( $^1\text{H}$ -magnetic resonance spectroscopy : MRS)

MRSの測定において、測定機器は、筑波大学附属病院放射線部に設置されている3-Tesla MR装置 ; (図5) (Achieva; Philips Medical Systems, Best, the Netherlands)を使用した。RFコイルには、Torsoコイル



を用いた. 関心領域 (volume of interest: VOI) はsingle voxelとし, データはpoint-resolved spectroscopy (PRESS) 法にて取得した. MRSのデータ測定条件を表1に示す. データの解析には, LC model (<http://s-provencher.com/pages/lcmodel.shtml>) (LCMODEL Inc., Oakville, ON, Canada)を使用し, 骨格筋細胞内脂肪 (intramyocellular lipids: IMCL), 骨格筋細胞外脂肪 (extramyocellular lipids: EMCL), 肝内脂肪 (intrahepatic lipid: IHL)を求めた.

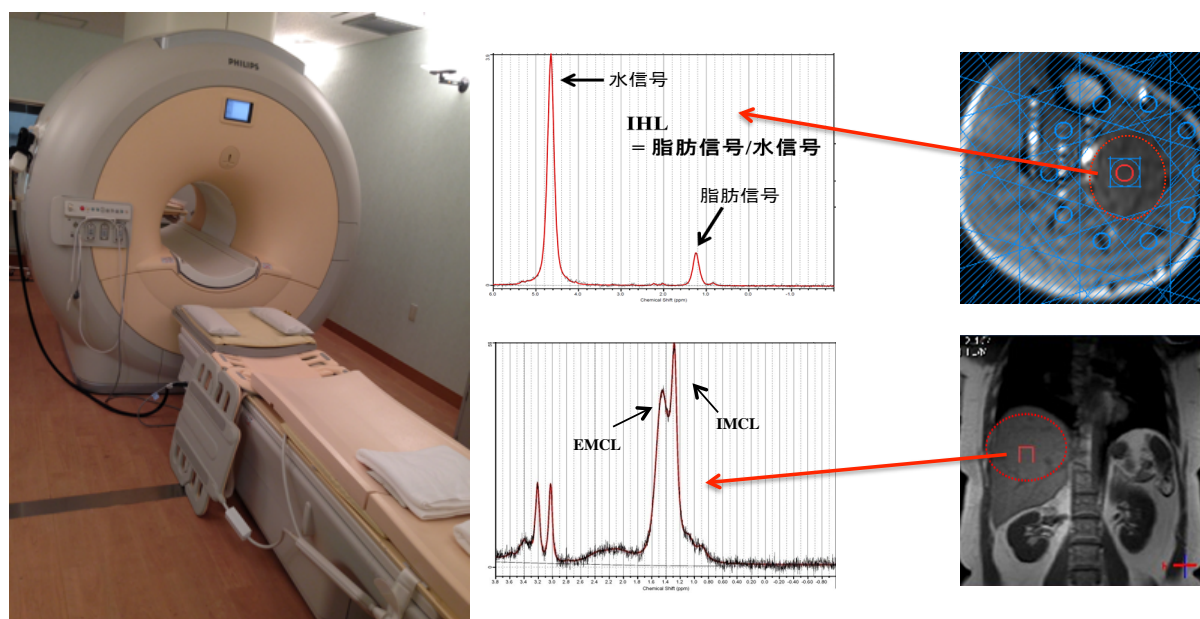


図5. 3-Tesla MR装置

骨格筋細胞内脂肪 (intramyocellular lipids: IMCL), 骨格筋細胞外脂肪 (extramyocellular lipids: EMCL), 肝内脂肪 (intrahepatic lipid: IHL)

表1 MRSデータの測定条件

	MRS(肝臓)	MRS(大腿)
Repetition time (ms)	5000	3000
Echo time (ms)	35	40
Band width (Hz)	2000	2000
Sampling	1024	1024
Volume of interest (VOI) size (mm)	20 × 20 × 20	15 × 15 × 35
Scan time	10 sec (Breath hold)	5 min 45sec
Shimming	Auto	Auto



### 3) 肝硬度 (liver stiffness:LS) および肝脂肪化度 (controlled attenuation parameter: CAP) の測定

測定機器は、「肝エラストグラフィー (FibroScan<sup>®</sup> 502); (図6)」(Echosens社France)を使用した。「肝エラストグラフィー (FibroScan<sup>®</sup> 502)」は、世界中で多用されており、我が国では肝硬度 (liver stiffness:LS) の測定において保険承認されている。LSは、せん断弾性波の伝播による肝臓の変位を、時間と深さによるエラストグラムにより算出することが可能である(41)。超音波検査は、CTやMRIなどとも高い相関があり、信憑性と妥当性がある。また、比較的安価で可搬性があり、測定が簡便・非侵襲的であり、痛みを伴わない点で対象者に対し良心的であると言える。加えて、リアルタイムで観察・評価でき、繰り返し検査できることに利点がある。よって、継時的な評価が可能である(42,43)。測定の際、対象者は検査台に仰臥位となり、測定部位の上着を脱衣した。「肝エラストグラフィー」の測定では、通常Mプローブを使用することが一般的であるため、本研究においても、対象者の多くはMプローブで測定を行った。しかし、Mプローブの測定は皮膚から25-65 mmまでの範囲とされており、皮下脂肪が厚い症例では測定値に信頼性が欠ける可能性が危惧される。また、本研究では肥満者を含むことも鑑み、Mプローブで測定不可であった対象者およびBMI 30以上の対象者に関しては、皮膚より35-75 mmの範囲を測定するXLプローブに変更して測定を行った。「肝エラストグラフィー」で測定を行う際、測定位置を決定する必要があるが、「肝エラストグラフィー」には、測定位置を計測するためのBモード機能がないため、「肝エラストグラフィー」測定前に、Bモード機能を搭載した超音波装置を使用し、肝臓の位置および皮下厚が25 mm以下かつ、肝臓の厚さが7 cm以上であること、測定部位に腹水や嚢胞、腫瘍、または大きな脈管などがいないことを確認した。測定方法は、MプローブまたはXLプローブを使用し、右肋間走査で行い、10回測定した値の中央値を採用した。また、測定中は、AモードおよびTMモードで計測部位に他の構造物等がないか随時確認を行った。

LSおよび肝脂肪化度 (controlled attenuation parameter:CAP) のスコアリングに関しては、先行研究を参考に、F0(4 kPa);正常肝, F1(7 kPa);軽度線維化, F2(12 kPa);中等度線維化, F3(21 kPa);高度線維化と設定した(44)。また、S0( ≤ 205 dB/m);正常肝, S1( ≤ 237.5 dB/m);軽度肝脂肪化, S2

( $\leq 260.0$  dB/m);中等度肝脂肪化, S3( $\leq 292.3$  dB/m);高度肝脂肪化とした(45). また, 通常, CAPは, 肝細胞に占める脂肪の割合により分類されるため, CAP値とのスコアリングを適合させ, 肝細胞に占める脂肪の割合が0-10%のものをS0, 11-33%のものをS1, 34-66%のものをS2, 67%以上のものをS3と設定した.

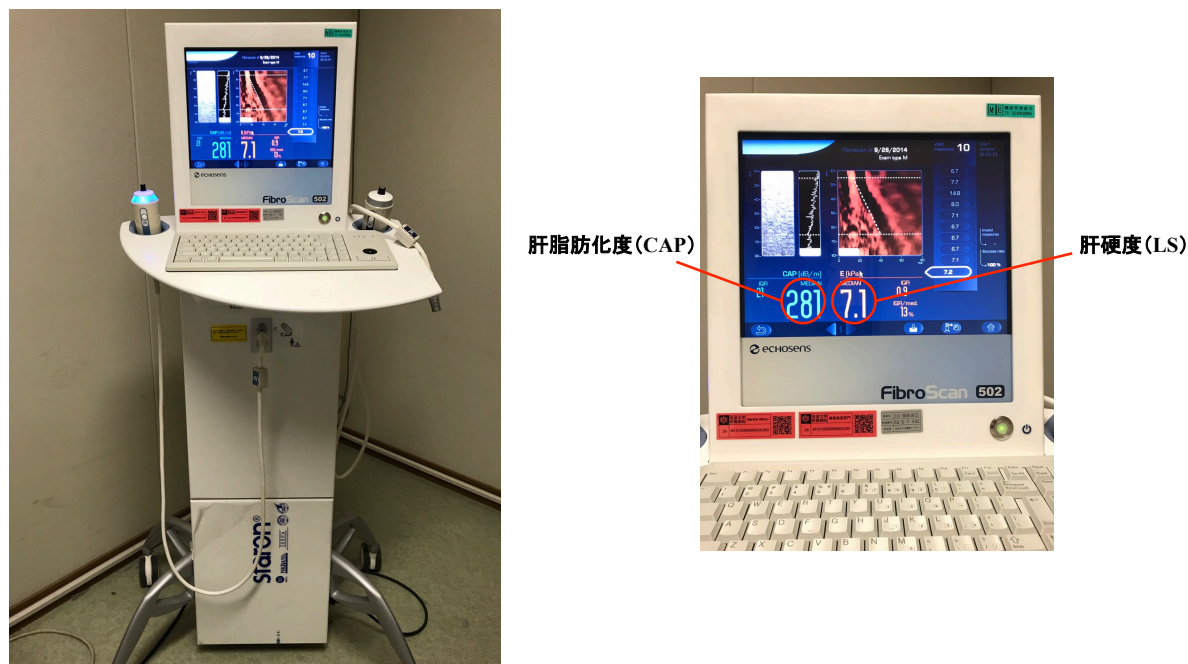


図6. 肝エラストグラフィー (FibroScan<sup>®</sup> 502)

#### 4) 肝機能の測定

##### ① 肝機能関連項目の測定

採血は採血前日の夜(13-15時間前)からの絶食, 2日前より激しい運動は控えることを原則とし肘静脈より行った. 血清分離後測定までは $-80^{\circ}$ で保管した. アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (aspartate aminotransferase:AST), アラニンアミノ基転移酵素 (alanine aminotransferase:ALT),  $\gamma$ -グルタミン酸転移酵素 ( $\gamma$ -glutamyltransferase: $\gamma$ -GT)は株式会社LSIメディエンスに委託して測定した.

## ② 肝線維化マーカーの測定

肝線維化マーカーのmac2結合蛋白糖鎖修飾異性体(wisteria floribunda agglutinin-mac-2 binding protein: WFA-M2BP) (Sysmex社Japan), アポトーシスマーカーM30 (R&D社USA)はEnzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)法で測定した. Type IV collagen, ヒアルロン酸(hyaluronic acid:HA)を株式会社江東微研病理研究所に委託して測定した. また, 肝線維化進行を計る基準としては, 肝生検や血液検査(ALT, AST値の測定)以外に, Fib-4 index (46)やNAFLD fibrosis score (47)という計算式を用いた肝線維化の指標がある. Fib-4 indexの算出法としては, 年齢, AST値, 血小板数, ALT値を代入した以下の計算式が用いられる「年齢 × AST/血小板数 × √ALT」. 線維化の予測としては,  $\geq 1.30$ で感度74%, 特異度71%,  $\geq 2.67$ で感度33%, 特異度98%で重度の線維化を予測することができる(21). NAFLD fibrosis scoreの算出法としては, 年齢, BMI, 耐糖能障害 or DMの有無, AST値, ALT値, 血小板数, ALB値を代入した以下の計算式が用いられる「 $-1.675 + 0.037 \times \text{年齢} + 0.094 \times \text{BMI} + 1.13 \times \text{耐糖能障害 or DM *の有無} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{血小板数} - 0.66 \times \text{ALB}$ 」\*耐糖能障害 or DMの有無: 耐糖能障害 or DMがあれば1, なければ0を代入.  $\geq -1.455$ で感度77~82%, 特異度71~77%,  $\geq 0.676$ で感度43~51%, 特異度96~98%で重度の線維化を予測することができる(48).

## 5) 糖・脂質代謝の測定

糖代謝関連項目に関しては, 空腹時血糖(fasting blood sugar: FBS), ヘモグロビンA1c(hemoglobin A1c:HbA1c), インスリン(insulin:IRI), および, インスリン抵抗性指数(homeostasis model assessment-insulin resistance:HOMA-IR)をFBSとIRIにより算出した. 脂質関連項目に関しては, 総コレステロール(total cholesterol:T-CHO), 高比重リポタンパク(high-density lipoprotein-cholesterol:HDL-C), 低比重リポタンパク(low-density lipoprotein-cholesterol:LDL-C), 中性脂肪(triglyceride:TG), 遊離脂肪酸(free fatty acids:FFAs)を測定した. 上記の各項目は株式会社LSIメディエンスおよび株式会社江東微生物研究所に委託して測定した.

## 6) 炎症・酸化ストレスの測定

チオバルビツール酸反応性物質(thiobarbituric acid reactive substances:TBARS) (Cayman社USA)はELISA法で測定した。また、腸内細菌分子の菌体内毒素(lipopolysaccharide:LPS) (Limulus amoebocyte lysate assay kit [Associates of Cape Cod, MA])はELISA法で測定した。フェリチン(ferritin)、高感度C反応性タンパク(high sensitive c-reactive protein:hs-CRP)は株式会社LSIメディエンスに委託して測定した。

## 7) アディポカインの測定

アディポネクチン(Adiponectin) (Sekisui社Japan)、レプチン(Leptin)、インターロイキン-6(interleukin-6:IL-6)、腫瘍壊死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ :TNF- $\alpha$ ) (R&D社USA)はELISA法で測定した。

## 8) ヘパトカインの測定

フェチュインA(FetuinA) (BioVendor Laboratory Medicine, Modreci, Czech Republic)、セレノプロテインP(selenoprotein P:Sep) (Cusabio biotech, Wuhan, China)、線維芽細胞増殖因子21(Fibroblast growth factor 21:FGF21) (R&D社USA)はELISA法で測定した。

## 9) マイオカインの測定

ミオスタチン(myostatin:MSTN) (Cusabio biotech, Wuhan, China)はELISA法で測定した。

## 10) Kupffer細胞貪食能の測定

Kupffer細胞貪食能の測定は、造影超音波(contrast-enhanced ultrasonography:CEUS)により行った。測定機器は、腹部超音波装置(Aplio 400);(図7-1)を使用した。超音波造影剤には、造影性が高く、長時間造影が可能なことより、ソナゾイド(Sonazoid) (Daiichi-Sankyo社Japan)を使用した。通常、ソナゾイドは日常診療において、肝腫瘍性病変の質的診断、存在診断、治療効果を行うために使用する目的で使

用される. しかし, 今回は, ソナゾイドは肝臓におけるマクロファージのKupffer細胞に貪食されることを応用し, Kupffer細胞の貪食能の評価を行った.

Kupffer細胞に貪食されたソナゾイドは, 超音波の照射により気泡が破壊し, 実質が造影されるため, ソナゾイド静脈注射から, 10分~1時間後の測定が好ましい. 本研究では, ソナゾイドを1/1200量に希釈し, 肘静脈から注射し, 40分後のKupffer相に, 高音圧ドプラ法で得られた画像に関して, Photoshopを用いて輝度解析を行った(図7-2).



図7-1. 腹部超音波装置(Aplio 400)

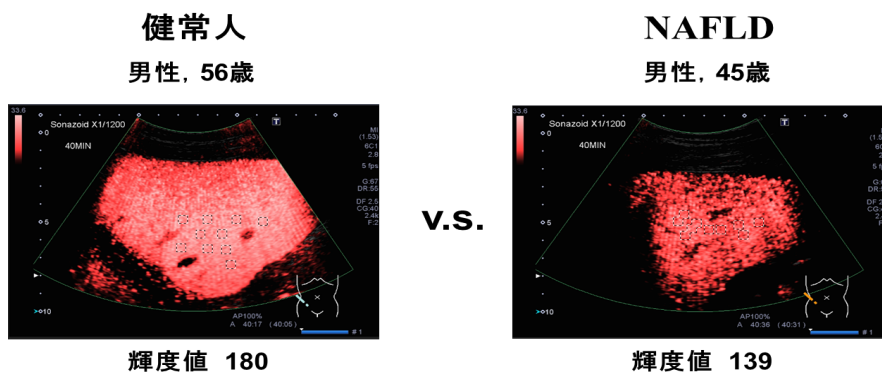


図7-2. 造影超音波におけるKupffer相輝度値の画像

## 11) SV-ratioが臨床経過に及ぼす影響

NAFLD患者 366名のうち、2年から5年間の追跡調査が可能であった48名(男性:14名, 女性:34名)を解析対象とした。初回解析時のSV-ratioの観点より, 1st Quartile:Q1 20名(男性:2名, 女性:18名), 2nd Quartile:Q2 22名(男性:8名, 女性:14名), 3rd Quartile:Q3 6名(男性:4名, 女性:2名)に分類し解析を行った。

解析項目は, 体組成データであるSV-ratio, 血液生化学データであるアルブミン(albumin:ALB), 血小板, Type IV collagen, ヒアルロン酸(hyaluronic acid:HA), 肝線維化指数であるNAFLD fibrosis scoreとFib-4 index, FibroScan<sup>®</sup>502による肝硬度(liver stiffness:LS)と肝脂肪化度(controlled attenuation parameter:CAP)の比較検討を行った。

## 12) 運動療法および食事療法がSV-ratioおよびNAFLD病態に及ぼす影響

中年肥満男性 70名を対象とした3ヶ月の減量プログラムを実施した。運動療法の方法は, 有酸素運動を週3回(1回90分), また, 食事療法の方法は, 1日の摂取カロリーを1680kcal(1食560 kcal)に制限し, 週1回の講義と栄養指導を行った。

解析項目は, 体組成データ(体重, ウエスト周囲長, BMI, 体脂肪量, 内蔵脂肪断面積, SV-ratio), 肝機能関連データ(AST, ALT,  $\gamma$ -GT, LS値, CAP値), 糖脂質代謝関連データ(FBS, IRI, HOMA-IR, HbA1c, HDL-C, LDL-C, TG, FFAs), 肝線維化関連データ(HA, WFA-M2BP, NAFLD fibrosis score, Fib-4 index), アディポカイン・酸化ストレス・アポトーシス関連データ(hs-CRP, Ferritin, IL-6, Leptin, TNF- $\alpha$ , Adiponectin, TBARS, M30)の比較検討を行った。

## 第 3 節 統計解析

統計処理には統計解析ソフト「SPSS Statistics 23.0」(SPSS社USA)を用いた。対象者の各測定値は全て平均値  $\pm$  標準偏差(mean  $\pm$  SD)で示した。SV-ratioに関する層化抽出法(stratification analysis)の四分位(1st Quartile, 2nd Quartile, 3rd Quartile, 4th Quartile)における各疾患の頻度について, カイ二乗

( $\chi^2$ )検定を適用した。NAFLDの各病態因子に関するSV-ratioの四分位(1st Quartile, 2nd Quartile, 3rd Quartile, 4th Quartile)間の比較は、年齢、性別を共変量として、共分散分析(群間比較はBonferroni多重比較検定)を用いて解析を行った。NAFLD患者におけるLSおよびCAPと各NAFLD病態因子の関連については、単変量および多変量回帰分析を行った。また、SV-ratioによる肝線維化進展(12 kPa  $\leq$  LS値)および中等度肝脂肪化(260 dB/m  $\leq$  CAP値)の危険率の検討においては、年齢、性別、HOMA-IRを共変量としたロジスティック回帰分析により、オッズ比 (Odds ratio)と95%信頼区間 (confidence interval)を算出した。さらに、臨床介入データに関しては、ウィルコクソンの符号順位検定 (Wilcoxon signed-rank test)を用いて実施した。なお、統計的有意水準は 5%とした。

## 第 3 章

### 結 果

#### 第 1 節. 生活習慣病の有病率

SV-ratio 4群(Q1, Q2, Q3, Q4)における「SV-ratioの四分位階級における生活習慣病の有病率」を図8に示す.

NAFLDの割合は, Q1群 95.8%, Q2群 91.5%, Q3群 73.7%, Q4群 24.6%であり, SV-ratio Q1群は, Q2, Q3, Q4群と比較し, 有意に高率であった( $P < 0.01$ ) (図8-A). BMI 30以上の割合は, Q1群 41.5%, Q2群 26.3%, Q3群 11.9%, Q4群 1.7%であり, SV-ratio Q1群は, Q2, Q3, Q4群と比較し, 有意に高率であった( $P < 0.01$ ) (図8-B). 糖尿病の割合は, Q1群 55.9%, Q2群 34.2%, Q3群 17.8%, Q4群 6.8%であり, SV-ratio Q1群は, Q2, Q3, Q4群と比較し, 有意に高率であった( $P < 0.01$ ) (図8-C). 脂質異常症の割合は, Q1群 65.3%, Q2群 66.9%, Q3群 50.0%, Q4群 24.6%であり, SV-ratio Q1群は, Q3, Q4群と比較し, 有意に高率であった( $P < 0.01$ ) (図8-D). 高血圧の割合は, Q1群 38.1%, Q2群 28.0%, Q3群 25.4%, Q4群 4.2%であり, SV-ratio Q1群は, Q2, Q3, Q4群と比較し, 有意に高率であった( $P < 0.01$ ) (図8-E). さらに, 生活習慣病の割合は, SV-ratio Q4群~SV-ratio Q1群に移行するにしたがって有病率が増加していた.



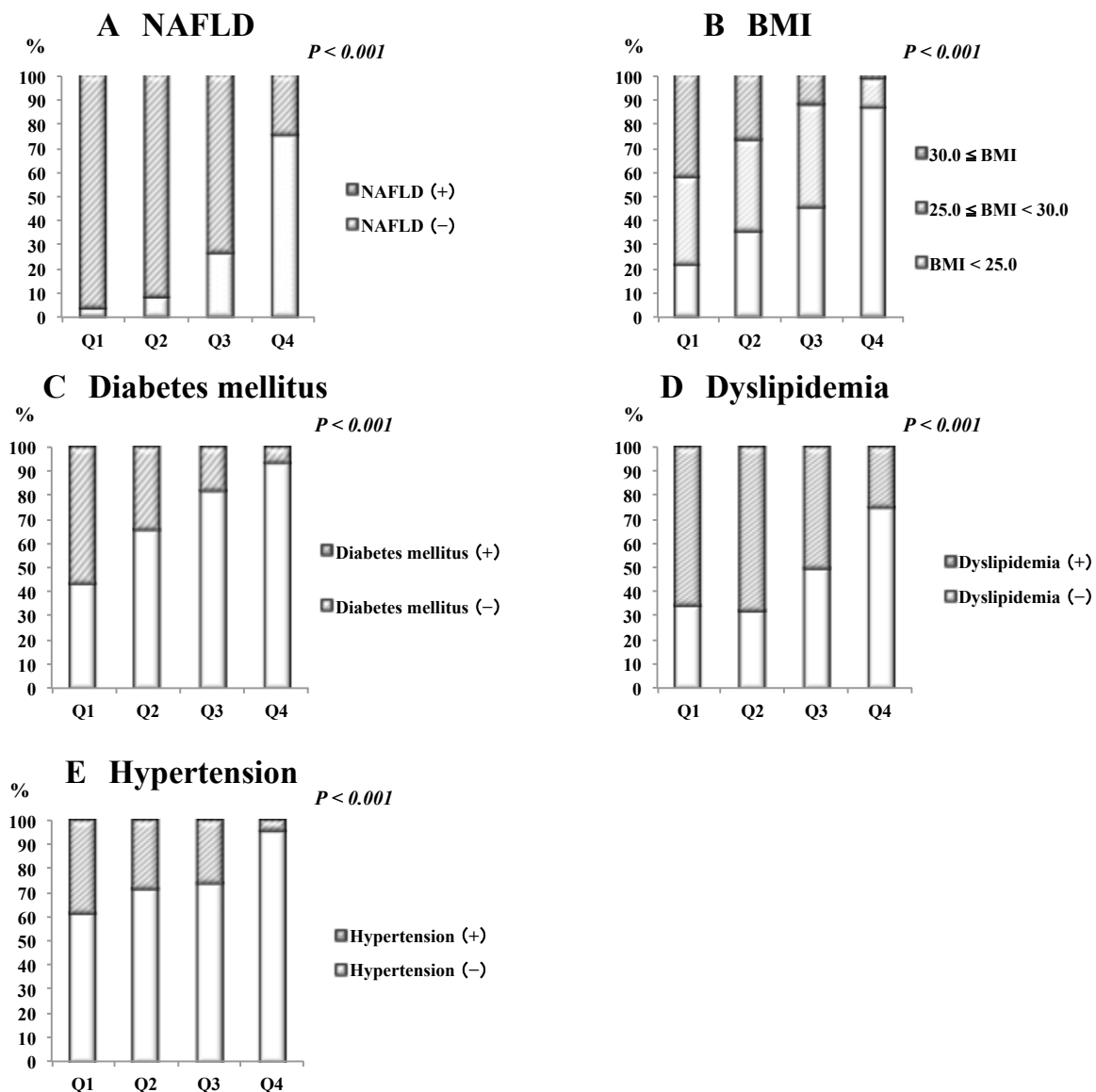


図8. 生活習慣病の有病率の割合

SV-ratioの四分位階級(Q1, Q2, Q3, Q4)における生活習慣病の有病率の割合の比較

## 第 2 節 身体能力および異所性脂肪蓄積の評価

### 1) 筋力(握力・膝伸展筋力)

全身の筋力を測定する指標として、先行研究では、GSが主として用いられている。そこで、本研究においても筋力の指標としてGSを測定した。また、肥満者やサルコペニア患者の移動能力および身体を支えるバランス能力等、下肢支持性を反映する筋力指標として、KESを測定した。

その結果、GSに関しては、有意差は認められなかった(図9-A)。一方、KESは、SV-ratio Q1群はQ3群、Q4群と比較し、有意に低値を示した( $P < 0.01$ ) (図9-B)。

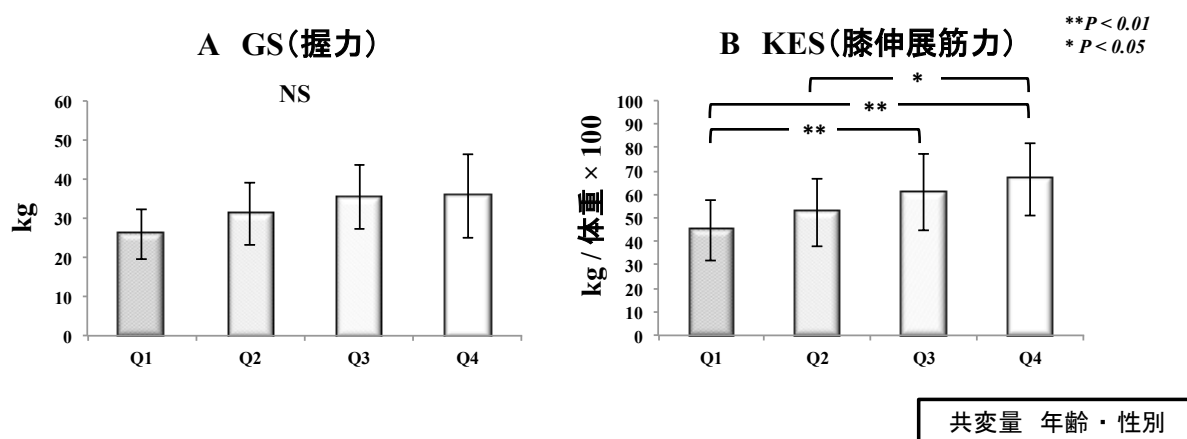


図9. 筋力(握力・膝伸展筋力)の評価

SV-ratioの四分位階級(Q1, Q2, Q3, Q4)における(A) 握力(GS), (B) 膝伸展筋力(KES)の比較, mean ± SD

## 2) 骨格筋脂肪蓄積(骨格筋細胞内脂肪・骨格筋細胞外脂肪), 肝内脂肪

IMCLに関して, SV-ratio Q1群はQ3群, Q4群と比較し, 有意に高値を示した( $P < 0.01$ ) (図10-A). また, EMCLに関して, SV-ratio Q1群はQ2群, Q3群, Q4群と比較し, 有意に高値を示した( $P < 0.01$ ) (図10-B). 同様に, IHLに関して, SV-ratio Q1群はQ3群, Q4群と比較し, 有意に高値を示した( $P < 0.01$ ) (図10-C).

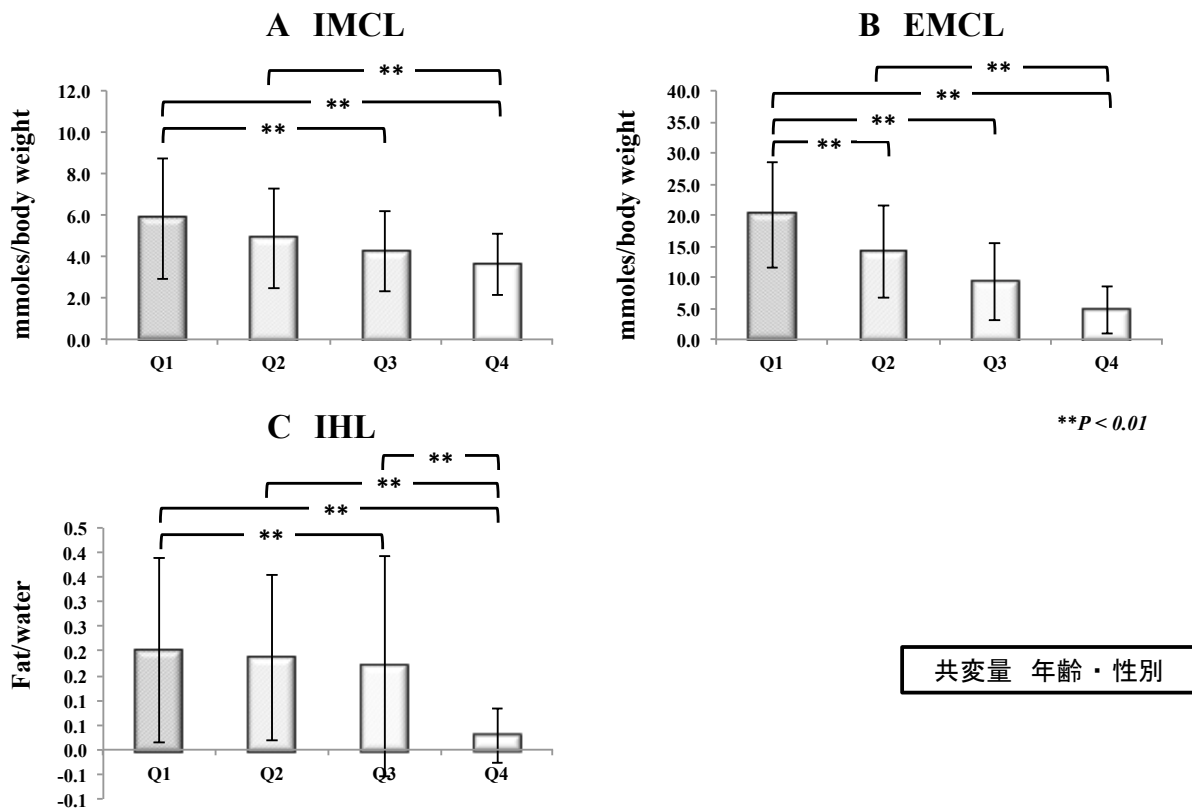


図10. 骨格筋脂肪蓄積(骨格筋細胞内脂肪・骨格筋細胞外脂肪), 肝内脂肪 SV-ratioの四分位階級(Q1, Q2, Q3, Q4)における(A) 骨格筋細胞内脂肪(IMCL), (B) 骨格筋細胞外脂肪(EMCL), (C) 肝内脂肪(IHL)の比較, mean ± SD

### 3) 肝の脂肪化と骨格筋脂肪蓄積の関連性

MRSによる肝の脂肪化であるIHLと骨格筋脂肪蓄積(IMCL, EMCL)の関連性において、IMCL( $r = 0.276, P < 0.001$ ) (図11-A), EMCL( $r = 0.214, P < 0.001$ ) (図11-B)であり、全てにおいて有意な正の相関を示した。

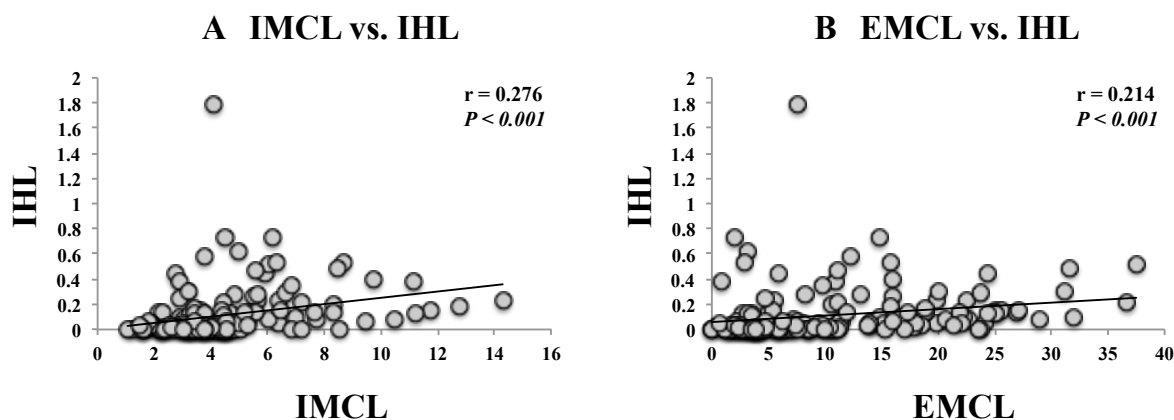


図11. 肝の脂肪化と骨格筋脂肪蓄積の関連性

(A) 骨格筋細胞内脂肪(IMCL)と肝内脂肪(IHL)の相関図, (B) 骨格筋細胞外脂肪(EMCL)と肝内脂肪(IHL)の相関図, mean  $\pm$  SD

### 第 3 節. 肝硬度および肝脂肪化度の評価

NAFLDの進展指標として、LS値は重要な指標である。また、NAFLDの罹患状態は超音波検査によるBモードおよびCAP値を測定することで可能となる。そこで、LS値およびCAP値を測定した結果、ともにSV-ratio Q1群はSV-ratio Q2, Q3, Q4群と比較し、有意に高値を示した( $P < 0.01$ ) (図12-A)。また、LS値12 kPa以上の患者の割合は、Q1群で20.3 %、Q2群で12.7 %、Q3群で5.1 %、Q4群で1.7 %であり、Q1群において有意に効率であった(図12-B)。CAP値 260 dB/m以上の患者の割合は、Q1群で66.7 %、Q2群で63.1 %、Q3群で46.1 %、Q4群で12.9 % (図12-C)、加えて、超音波検査におけるsteatosis grade 2・3の患者の割合も、Q1群で72.1 %、Q2群で66.9 %、Q3群で55.0 %、Q4群で17.8 %であり、いずれもQ1群において、有意に効率であった( $P < 0.01$ ) (図12-D)。

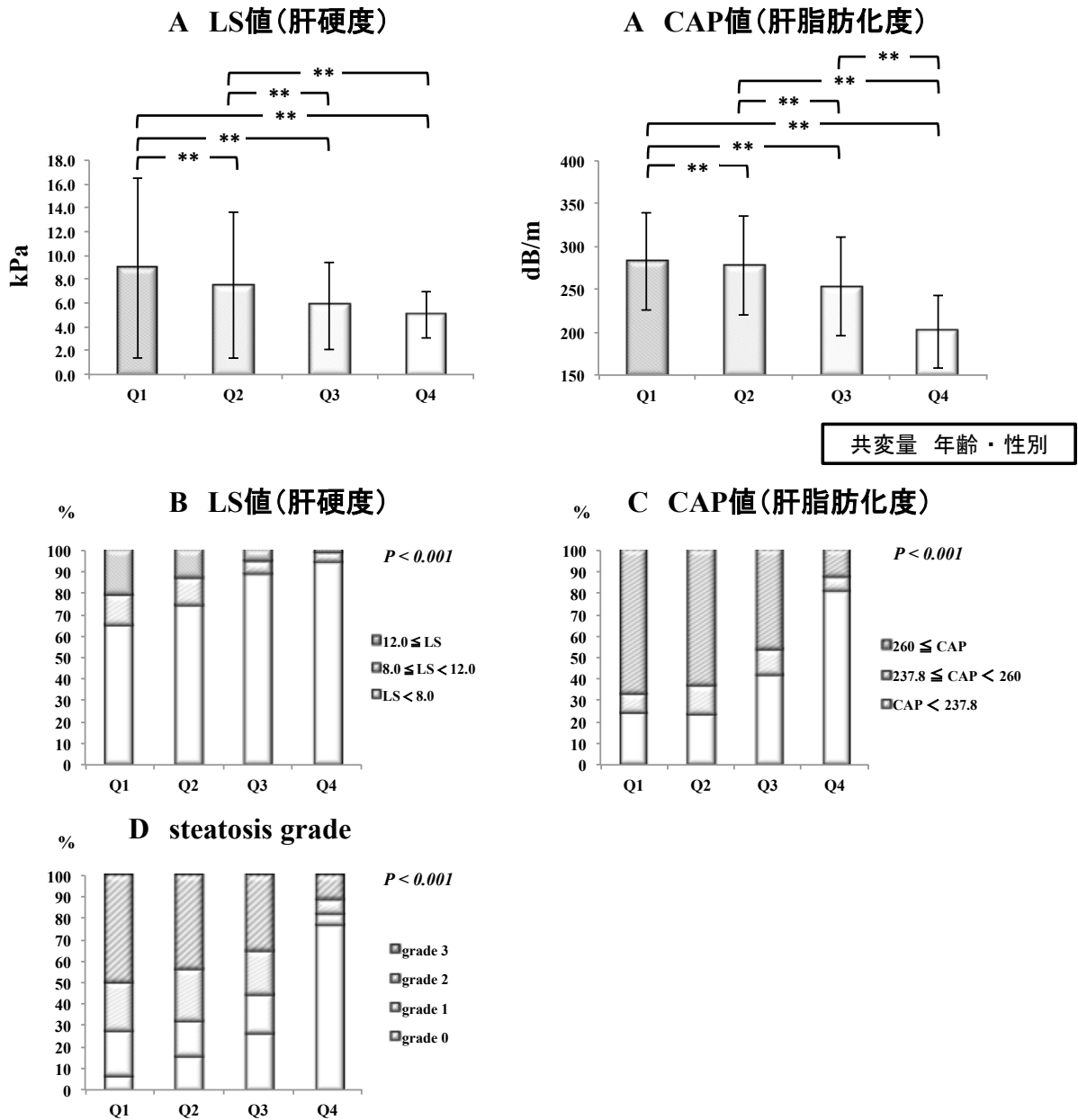


図12. 肝硬度(LS値)および肝脂肪化度(CAP値)の評価

SV-ratioの四分位階級(Q1, Q2, Q3, Q4)における(A) 肝硬度(LS値)と肝脂肪化度(CAP値), (B) 肝硬度(LS) 12 kPa以上の患者の割合, (C) 肝脂肪化度(CAP) 260 dB/m以上の患者の割合, (D) 超音波Bモードのsteatosis grade 2・3の患者の割合の比較, mean ± SD

## 第 4 節 肝機能の評価

### 1) 肝機能関連項目

AST, ALTに関して, SV-ratio Q1群はQ3群, Q4群と比較し, 有意に高値を示した( $P < 0.01$ ) (図13-A,B).  $\gamma$ -GTに関しては, SV-ratio Q1群は, Q4群と比較し, 有意に高値を示した( $P < 0.01$ ) (図13-C).

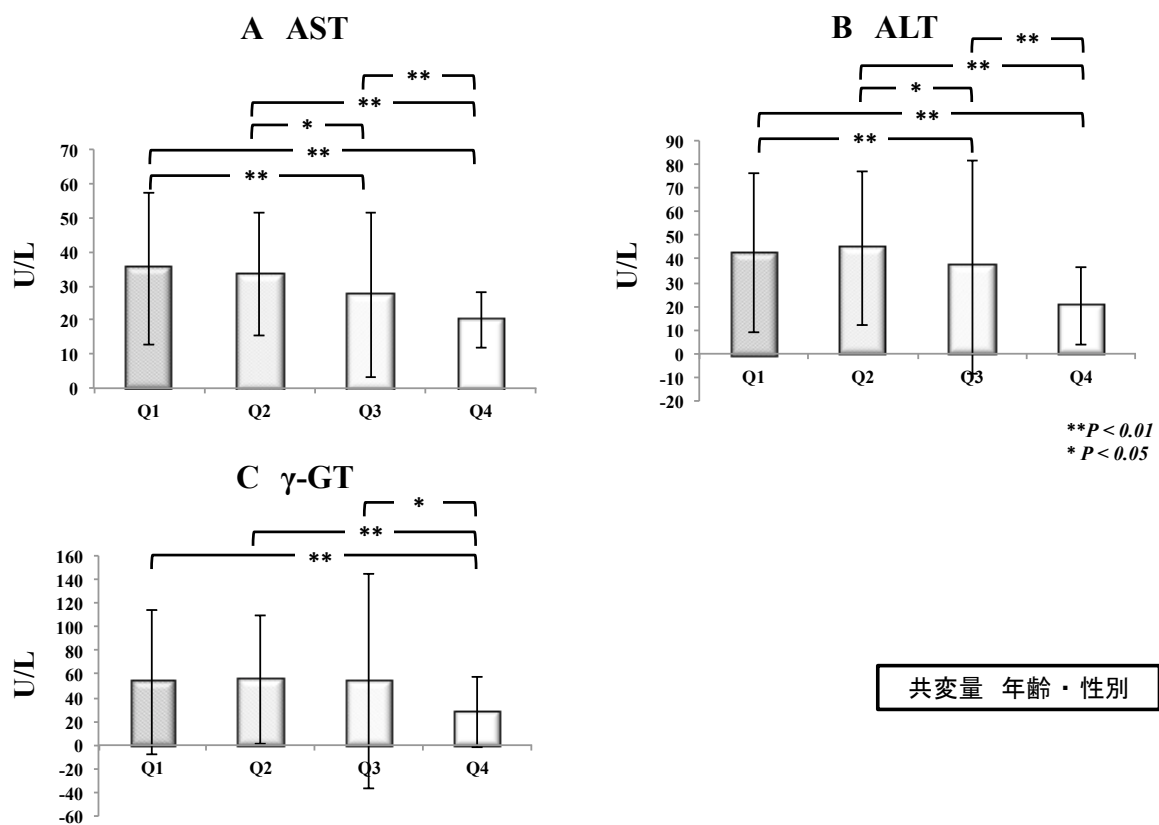


図13. 肝機能関連項目

SV-ratioの四分位階級(Q1, Q2, Q3, Q4)における(A) アスパラギン酸アミノ基転移酵素(AST), (B) アラニンアミノ基転移酵素(ALT), (C)  $\gamma$ -グルタミン酸転移酵素( $\gamma$ -GT)の比較, mean  $\pm$  SD

## 2) 肝線維化マーカー

NAFLD fibrosis scoreは、SV-ratio Q1群はQ2群, Q3群, Q4群と比較し、有意に高値を示した( $P < 0.01$ ) (図14-A)。また、WFA-M2BP, M30はSV-ratio Q1群はQ3群, Q4群と比較し、有意に高値を示した( $P < 0.01$ ) (図14-C,D)。Fib-4 index (図14-B), HA, Type IV collagen, 血小板には有意差は認められなかった。

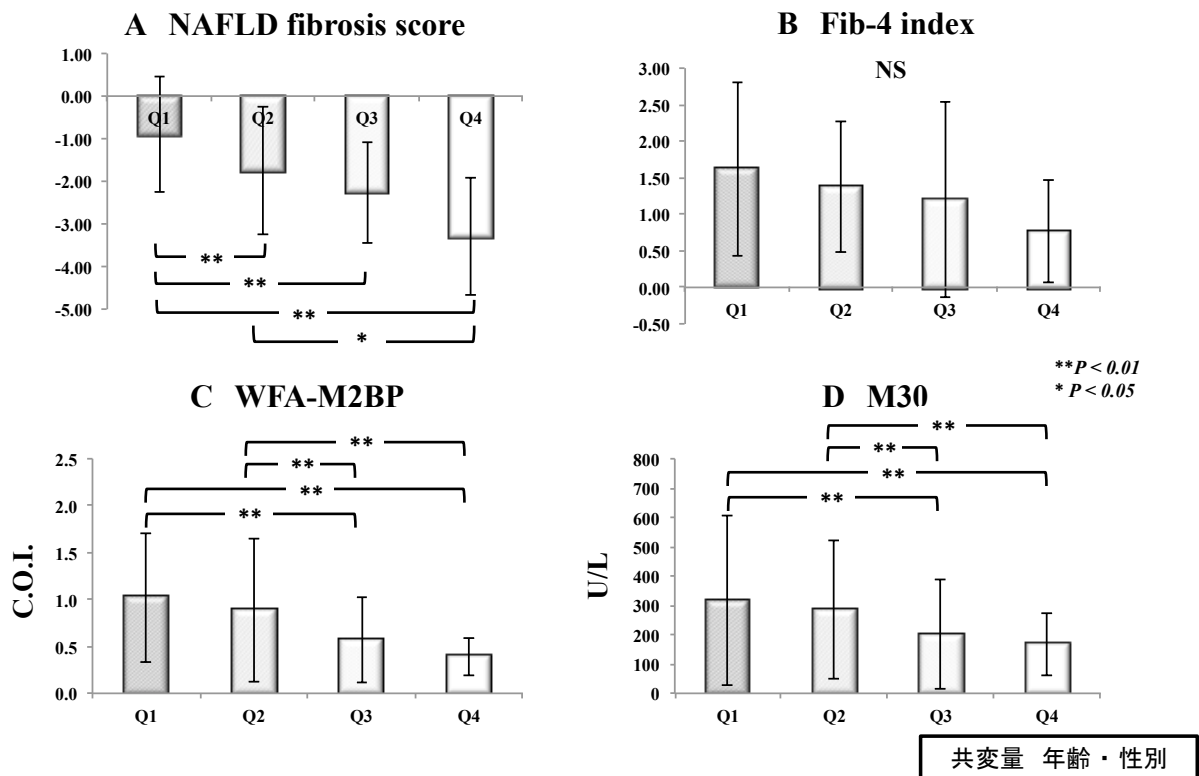


図14. 肝線維化マーカー

SV-ratioの四分位階級(Q1, Q2, Q3, Q4)における(A) 肝線維化指数 NAFLD fibrosis score, (B) 肝線維化指数 Fib-4 index, (C) 肝線維化マーカー WFA-M2BP, (D) アポトーシスマーカー M30の比較, mean  $\pm$  SD

### 3) Kupffer細胞貪食能

Kupffer細胞貪食能に関して、SV-ratio Q1群はQ2群、Q3群、Q4群と比較し、有意に低値を示した( $P < 0.01$ ) (図15-A)。また、Kupffer細胞貪食能の低下の割合はQ1群で35.5%、Q2群で22.7%、Q3群で10.8%、Q4群で6.5%とQ1群で有意に高率であった( $P < 0.01$ ) (図15-B)。

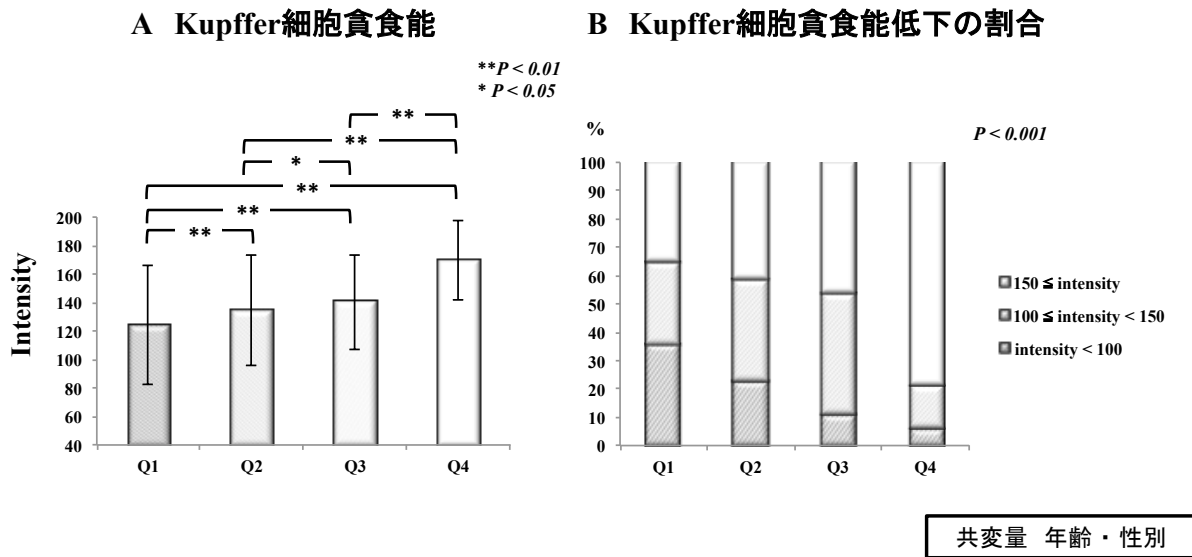


図15. Kupffer細胞貪食能の評価

SV-ratioの四分位階級(Q1, Q2, Q3, Q4)における(A) Kupffer細胞貪食能, (B) Kupffer細胞貪食能低下の割合の比較, mean ± SD



## 第 5 節 糖・脂質代謝の評価

### 1) 糖代謝関連項目

FBS, インスリン(IRI), HOMA-IR, HbA1cに関して, SV-ratio Q1群はQ2群, Q3群, Q4群と比較し, 有意に高値を示した( $P < 0.05$ ) (図16-A,B,C,D).

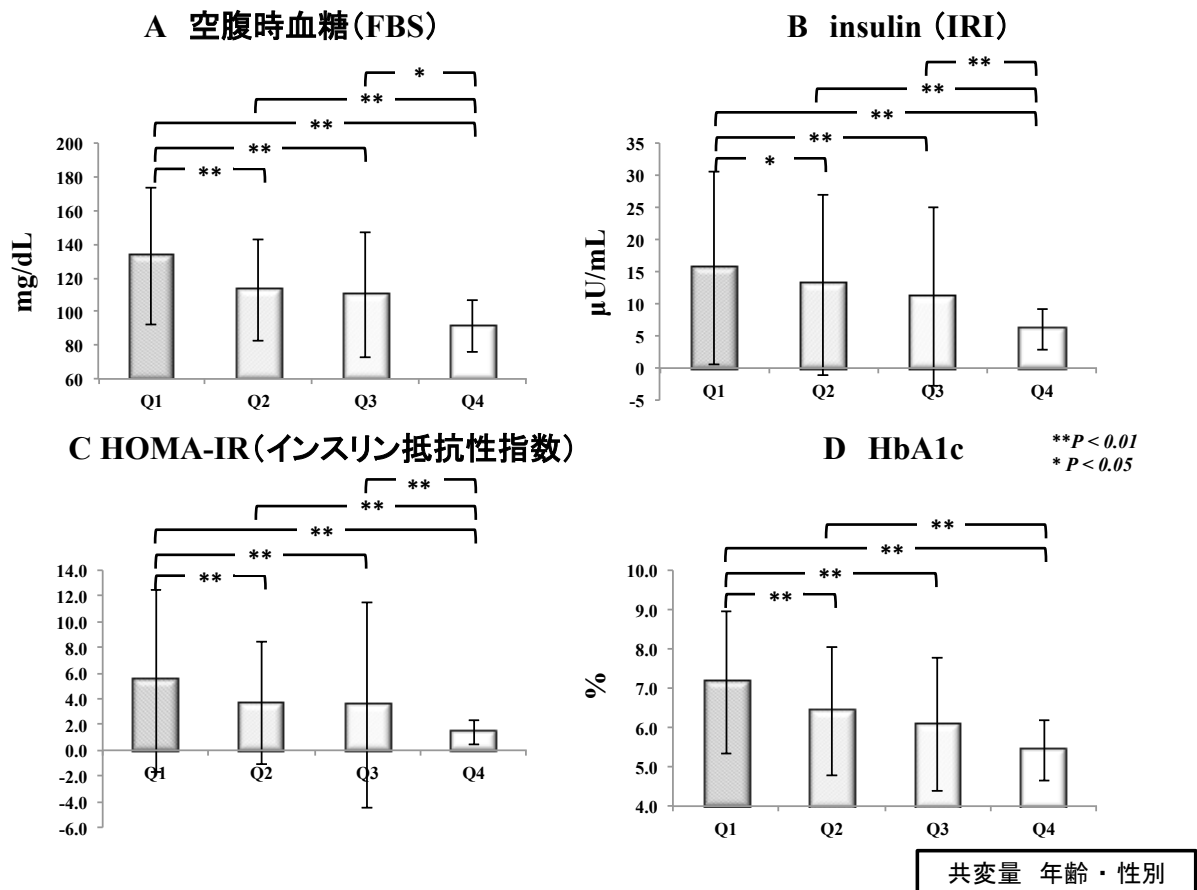


図16. 糖代謝関連項目

SV-ratioの四分位階級(Q1, Q2, Q3, Q4)における(A) 空腹時血糖(FBS), (B) insulin(IRI), (C) インスリン抵抗性指数(HOMA-IR), (D) HbA1cの比較, mean ± SD

## 2) 脂質代謝関連項目

HDL-Cに関して、SV-ratio Q1群はQ3群, Q4群と比較し、有意に低値を示した( $P < 0.01$ ) (図17-A)。また、LDL-C, FFAs TGに関して、SV-ratio Q1群はQ4群と比較し、有意に高値を示した( $P < 0.01$ ) (図17-B,C,D)。

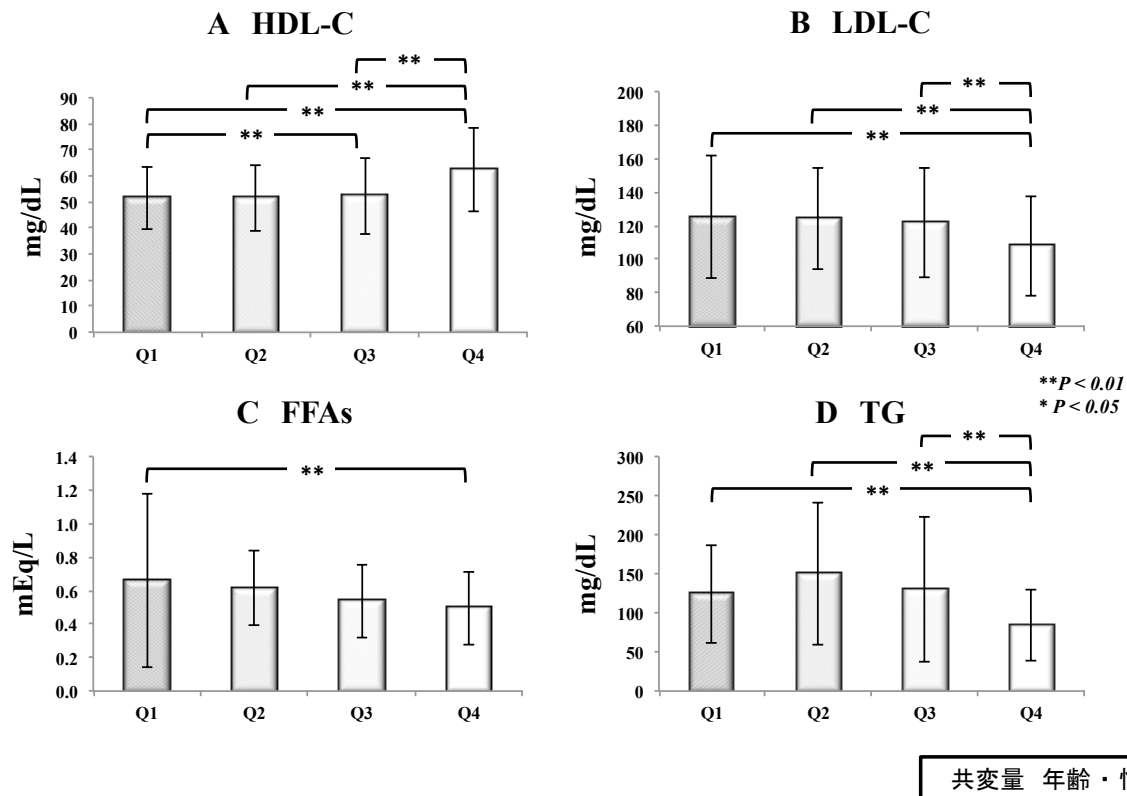


図17. 脂質代謝関連項目

SV-ratioの四分位階級(Q1, Q2, Q3, Q4)における(A) HDLコレステロール(HDL-C), (B) LDLコレステロール(LDL-C), (C) 遊離脂肪酸(FFAs), (D) 中性脂肪(TG)の比較, mean  $\pm$  SD

## 第 6 節 炎症・酸化ストレスの評価

hs-CRP, TBARS, LPSに関して, SV-ratio Q1群はQ3、Q4群と比較し, 有意に高値を示した( $P < 0.01$ )

(図18-B,C,D). Ferritinに関しては, 有意差は認められなかった(図18-A).

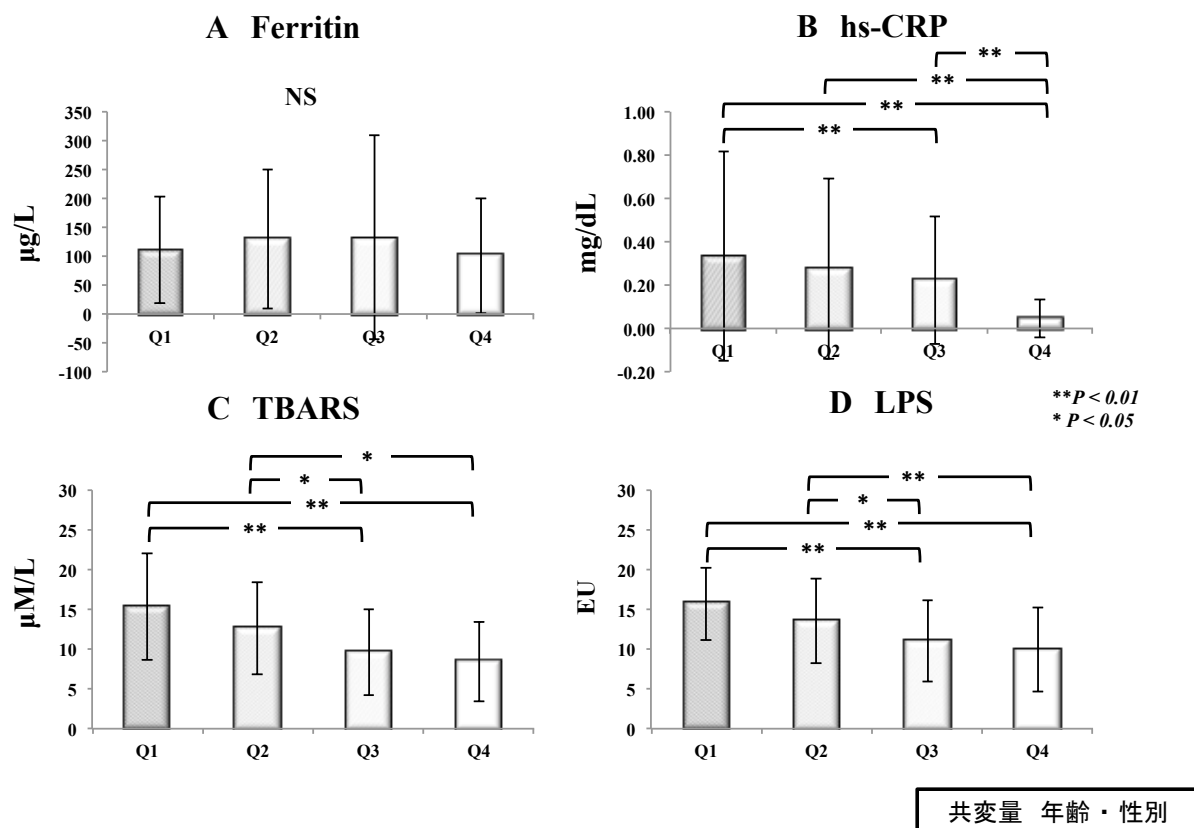


図18. 炎症・酸化ストレスの評価

SV-ratioの四分位階級(Q1, Q2, Q3, Q4)における(A) フェリチン(Ferritin), (B) 高感度C反応性タンパク(hs-CRP), (C) チオバルビツール酸反応性物質(TBARS), 菌体内毒素(LPS)の比較, mean  $\pm$  SD

## 第 7 節 アディポカインの評価

Leptin, IL-6は, SV-ratio Q1群はQ2群, Q3群, Q4群と比較し, 有意に高値を示した( $P < 0.05$ ) (図19-A,B). また, Adiponectinに関しては, SV-ratio Q1群はQ3, Q4群と比較し, 有意に低値を示した( $P < 0.01$ ) (図19-D). TNF- $\alpha$ に関しては, 有意差は認められなかった(図19-C).

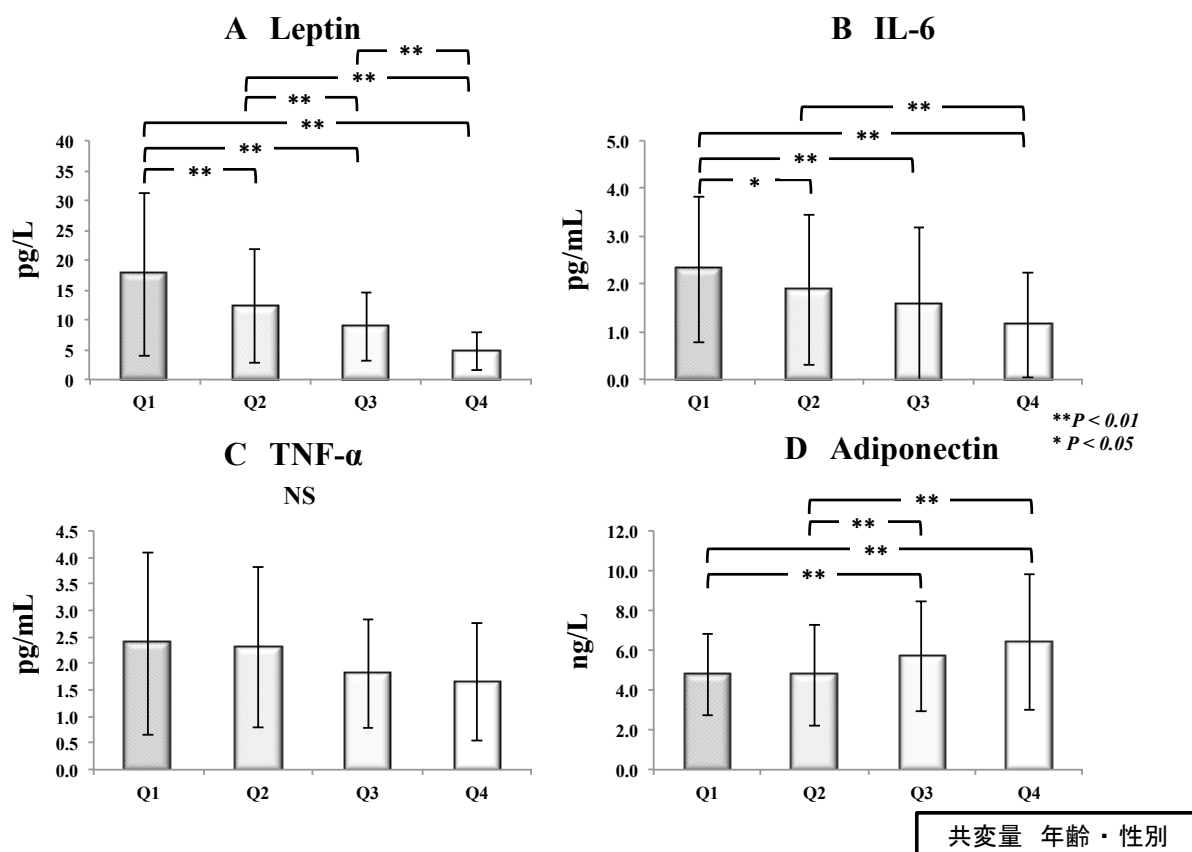


図19. アディポカインの評価

SV-ratioの四分位階級(Q1, Q2, Q3, Q4)における(A) レプチン(Leptin), (B) インターロイキン-6(IL-6), (C) 腫瘍壊死因子アルファ(TNF- $\alpha$ ), (D) アディポネクチン(Adiponectin)の比較, mean  $\pm$  SD

## 第 8 節 ヘパトカインの評価

FetuinA, FGF21に関しては, SV-ratio Q1群はQ4群と比較し, 有意に高値を示した( $P < 0.05$ ) (図20-A,B). Sepに関しては, 有意差は認められなかった(図20-C).

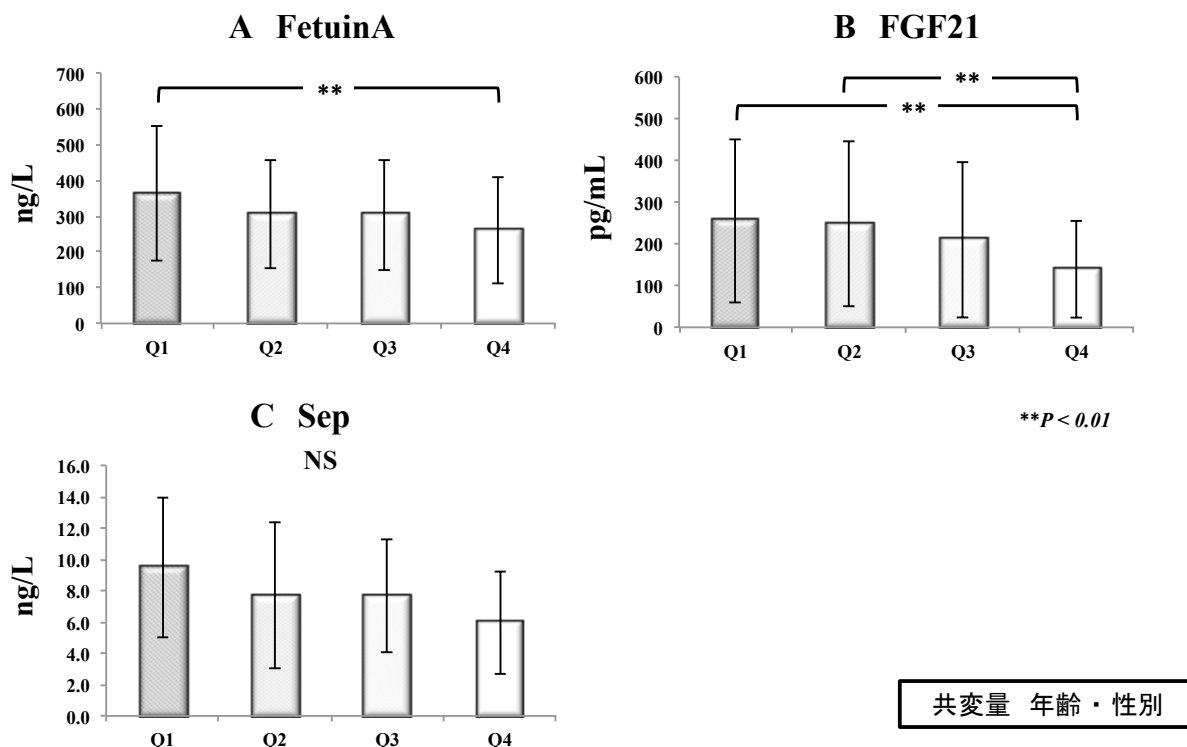


図20. ヘパトカインの評価

SV-ratioの四分位階級(Q1, Q2, Q3, Q4)における(A) フェチュインA (FetuinA), (B) 線維芽細胞増殖因子21 (FGF21), (C) セレノプロテインP (Sep)の比較, mean  $\pm$  SD

## 第 9 節 マイオカインの評価

MSTNに関しては, SV-ratio Q1群はQ2群, Q3群, Q4群と比較し, 有意に高値を示した( $P < 0.01$ ) (図21).

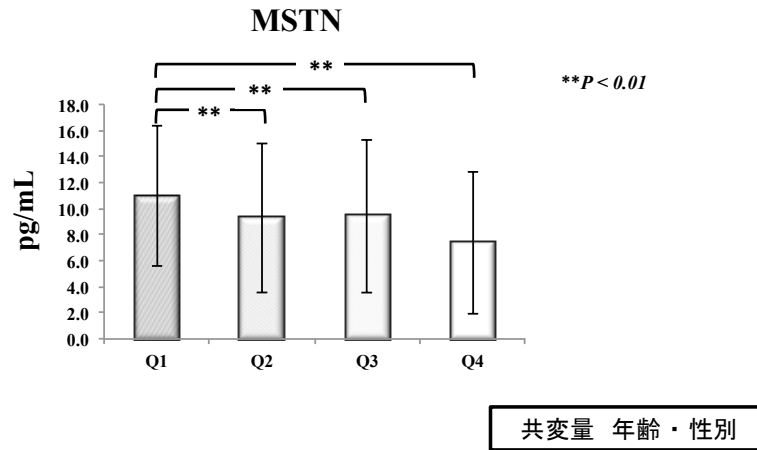


図21. マイオカインの評価

SV-ratioの四分位階級(Q1, Q2, Q3, Q4)におけるミオスタチン(MSTN)の比較, mean ± SD

## 第 10 節 NAFLDの病態関連因子との関連性

肝脂肪化がNAFLDの罹患状態の指標であることより、NAFLD病態因子の中から肝脂肪化に影響を及ぼす危険因子を探った。また、SV-ratioの差異による肝脂肪蓄積のリスク比を求めた。さらに、肝線維化進行がNAFLDの進展に寄与することより、同じくNAFLD病態因子の中から肝線維化に影響を及ぼす危険因子を探った。また、SV-ratioの差異による肝線維化進行のリスク比についても求めた。

### 1) 肝脂肪化度(CAP値)とNAFLD病態関連因子との関連性(表2)

CAP値を従属変数とした重回帰分析の結果、単変量解析では、44項目で相関を認め、関連因子として抽出された。さらに、多変量解析では、CAP値に影響する独立した因子として、SV-ratio, SFV, Kupffer細胞貪食能, Adiponectin, TGが抽出された。

表2. 肝脂肪化度(CAP値)とNAFLD病態関連因子の関連性

Parameter	Multivariate analysis			
	B	Std. Error	Beta	P value
<i>CAP measurement</i>				
SFV, kg	2.33	0.35	0.43	< 0.001
SV-ratio	-0.04	0.02	-0.12	0.035
Kupffer signal, intensity	-0.38	0.09	-0.25	< 0.001
Adiponectin, ng·L <sup>-1</sup>	-2.85	1.06	-0.14	0.008
TG, mg·dL <sup>-1</sup>	0.12	0.04	0.17	0.001

Abbreviations: CAP, controlled attenuation parameter; Kupffer signal, Kupffer phase signal intensity in contrast enhanced ultrasonography; SFV, somatic fat volume; SV-ratio, skeletal muscle mass to visceral fat area ratio; TG, triglyceride.

## 2) SV-ratioの低下が及ぼす中等度肝脂肪蓄積に対するリスクの増大(表3)

NAFLD患者を対象に, SV-ratioの四分位階級により, 中等度の肝脂肪蓄積の指標であるカットオフ値(260 dB/m)を超える症例に関してロジスティック回帰分析を行った. その結果, SV-ratio Q4群のリスクを1とした場合, SV-ratio Q1の相対リスクは1.89倍であった. また, SV-ratio Q4群~SV-ratio Q1群に移行するにしたがって肝脂肪蓄積のリスクが増大していた. 交絡因子による補正後においても結果は同等であった. すなわち, SV-ratioの低下は肝脂肪蓄積を提起するリスク因子であった.

表3. SV-ratioの低下が及ぼす中等度肝脂肪蓄積に対するリスクの検討

	Quartiles of SV-ratio				P for trend
	4 <sup>th</sup> Quartile	3 <sup>rd</sup> Quartile	2 <sup>nd</sup> Quartile	1 <sup>st</sup> Quartile	
<i>Moderate to severe steatosis</i>					
Unadjusted	1	1.37 (0.57 – 3.29)	1.81 (0.76 – 4.31)	1.89 (0.78 – 4.54)	0.119
Model 1	1	2.02 (0.80 – 5.11)	3.28 (1.26 – 8.51)	4.63 (1.66 – 12.9)	0.002
Model 2	1	2.01 (0.79 – 5.08)	3.57 (1.35 – 9.46)	5.68 (1.84 – 17.5)	0.002
Model 3	1	1.74 (0.68 – 4.41)	3.17 (1.18 – 8.47)	4.33 (1.36 – 13.8)	0.007

All 337 subjects (197 men and 140 women) with NAFLD were divided appropriately into the SV-ratio quartiles.

Model 1: adjusted for age.

Model 2: adjusted for age and gender.

Model 3: adjusted for age, gender, and HOMA-IR.



### 3) 肝硬度 (LS値) と NAFLD の病態関連因子との関連性 (表4)

LS値を従属変数とした重回帰分析の結果, 単変量解析では, 33項目で相関を認め, 関連因子として抽出された. さらに, 多変量解析では, LS値に影響する独立した因子として, SV-ratio, SFV, Leptin, HA, Type IV collagen, HOMA-IRが抽出された.

表4. 肝硬度 (LS値) と NAFLD の病態関連因子との関連性

Parameter	Multivariate analysis			
	B	Std. Error	Beta	P value
<i>LS measurement</i>				
SFV, kg	0.3	0.04	0.54	< 0.001
SV-ratio	0.02	0.01	0.18	0.002
Leptin, pg·mL <sup>-1</sup>	-0.13	0.04	-0.19	0.004
HA, ng·mL <sup>-1</sup>	0.05	0.01	0.49	< 0.001
Type IV collagen, ng·mL <sup>-1</sup>	0.04	0.01	0.23	< 0.001
HOMA-IR	0.44	0.14	0.19	0.002

Abbreviations: HA, hyaluronic acid; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; LS, liver stiffness; SFV, somatic fat volume; SV-ratio, skeletal muscle mass to visceral fat area ratio.

#### 4) SV-ratioの低下が及ぼす肝線維化進行に対するリスクの増大(表5)

NAFLD患者を対象に, SV-ratioの四分位階級により, 肝線維化進行の指標であるカットオフ値(12 kPa)を超える症例に関してロジスティック回帰分析を行った. その結果, SV-ratio Q4群のリスクを1とした場合, SV-ratio Q1群の相対リスクは3.64倍であった. また, SV-ratio Q4群~SV-ratio Q1群に移行するにしたがって肝線維化のリスクが増大していた. 交絡因子による補正後においても結果は同等であった. すなわち, SV-ratioの低下は中高度肝線維化の進展を提起するリスク因子であった.

表5. SV-ratioの低下が及ぼす肝線維化進行に対するリスクの検討

Quartiles of SV-ratio					
	4 <sup>th</sup> Quartile	3 <sup>rd</sup> Quartile	2 <sup>nd</sup> Quartile	1 <sup>st</sup> Quartile	P for trend
<i>Advanced fibrosis</i>					
<b>Unadjusted</b>	1	1.00 (0.19 - 5.25)	2.18 (0.47 - 10.1)	3.64 (0.81 - 16.4)	0.003
<b>Model 1</b>	1	1.30 (0.24 - 6.98)	3.11 (0.65 - 14.8)	6.47 (1.34 - 31.1)	< 0.001
<b>Model 2</b>	1	1.28 (0.24 - 6.88)	3.56 (0.74 - 17.2)	9.39 (1.81 - 48.7)	< 0.001
<b>Model 3</b>	1	1.11 (0.20 - 6.09)	3.23 (0.67 - 15.7)	7.83 (1.46 - 41.9)	0.001

All 337 subjects (197 men and 140 women) with NAFLD were divided appropriately into the SV-ratio quartiles.

**Model 1:** adjusted for age.

**Model 2:** adjusted for age and gender.

**Model 3:** adjusted for age, gender, and HOMA-IR.

## 第 11 節 SV-ratioが臨床経過に及ぼす影響

治療介入をしていないNAFLD患者において、2～5年の経過観察が可能であった患者48名に関して、SV-ratio、肝線維化マーカー、肝硬度および肝脂肪化度の比較結果を表6に示す。

解析対象全体では、SV-ratio (Baseline; 195.7, After; 185.0) の有意な低下とLS値 (Baseline; 7.4 kPa, After 8.6 kPa) の有意な増加が観察された。肝線維化マーカーおよび肝脂肪化度には変化を認めなかった。

より詳細に検討すると、調査開始時にQ1群に属していた患者は、LS値 (Baseline; 6.3 kPa, After 8.5 kPa) の増加が顕著に認められた。したがって、体組成の増悪は、肝の線維化の進展に寄与することが示唆された。

表6. SV-ratioが臨床経過に及ぼす影響

	Total			1 <sup>st</sup> Quartile			2 <sup>nd</sup> Quartile			3 <sup>rd</sup> Quartile		
	n = 48			n = 20			n = 22			n = 6		
	Baseline	After	Change	Baseline	After	Change	Baseline	After	Change	Baseline	After	Change
SV-ratio, g/cm <sup>2</sup>	195.7 ± 6.9	185.0 ± 6.6	-10.7**	152.1 ± 6.1	148.1 ± 6.7	-4.0	213.5 ± 4.2	199.5 ± 5.7	-14.0**	275.7 ± 7.5	255.4 ± 11.2	-20.3
ALB, g/dL	4.3 ± 0.0	4.3 ± 0.0	0.0	4.3 ± 0.1	4.3 ± 0.1	0.0	4.3 ± 0.1	4.3 ± 0.1	0.0	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	0.0
Platelet, ×10 <sup>9</sup> /L	217.2 ± 7.9	224.5 ± 9.3	7.3	221.2 ± 11.7	233.4 ± 14.1	12.2	211.8 ± 13.1	211.3 ± 14.5	-0.5	224.5 ± 15.3	244.5 ± 23.4	20.0
HA, ng/mL	54.5 ± 6.6	57.7 ± 7.5	3.2	59.0 ± 7.5	57.2 ± 8.4	-1.9	60.4 ± 12.7	67.5 ± 14.6	7.1	20.0 ± 1.8	27.2 ± 6.2	7.2
Type IV collagen, ng/mL	143.7 ± 6.4	146.5 ± 5.1	2.8	149.6 ± 7.3	151.9 ± 8.0	2.3	146.7 ± 12	147.4 ± 8.2	0.7	114.8 ± 5.6	126.7 ± 6.4	11.8
NAFLD fibrosis score	-1.0 ± 0.2	-1.0 ± 0.2	0.0	-0.9 ± 0.3	-0.9 ± 0.3	0.0	-0.9 ± 0.2	-0.9 ± 0.3	0.1	-1.6 ± 0.4	-1.7 ± 0.4	-0.1
Fib-4 index	1.6 ± 0.1	1.8 ± 0.2	0.1	1.6 ± 0.2	1.7 ± 0.2	0.2	1.9 ± 0.3	2.0 ± 0.3	0.1	1.0 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.1
LS, kPa	7.4 ± 0.8	8.6 ± 0.8	1.2*	6.3 ± 0.6	8.5 ± 1.2	2.2**	8.3 ± 1.3	8.9 ± 1.3	0.7	8.0 ± 3.1	7.7 ± 2.0	-0.3
CAP, dB/m	271.8 ± 5.8	282.9 ± 7.0	11.1	278.3 ± 10.2	287.2 ± 10.7	8.8	269.8 ± 7.7	282.9 ± 10.5	13.0	257.3 ± 15.5	268.5 ± 22.6	11.2

Values are presented as the means ± SE. Abbreviations: ALB, albumin; CAP, controlled attenuation parameter; HA, hyaluronic acid; LS, liver stiffness; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; SV-ratio, skeletal muscle mass to visceral fat area ratio.

## 第 12 節 運動療法および食事療法が SV-ratio および NAFLD 病態に及ぼす影響

中年肥満男性 70 名を対象とした 3 ヶ月の減量プログラムを実施し、解析した結果を表 7 に示す。運動療法および食事療法介入前後における SV-ratio (Baseline; 405.9, After; 745.6) の増加は肝脂肪蓄積の改善に加えて、肝の炎症・線維化の病態を改善した。また、肝機能障害 (AST, ALT,  $\gamma$ -GT), インスリン抵抗性指数 (HOMA-IR), アディポカイン, 炎症・酸化ストレスマーカー (hs-CRP, Ferritin, TBARS), 肝線維化・アポトーシスマーカー (NAFLD fibrosis score, WFA-M2BP, M30) の改善が認められた。

表7. 運動療法および食事療法がSV-ratioおよびNAFLD病態に及ぼす影響

	Exercise + Diet			P value
	Baseline	After	Change	
<i>Anthropometric characteristics</i>				
Weight, kg	84.2 ± 8.1	72.5 ± 7.6	-11.6	< 0.001
Waist circumference, cm	98.7 ± 5.5	86.4 ± 6.7	-12.2	< 0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.9 ± 2.3	24.9 ± 2.4	-4.0	< 0.001
Fat-Free Mass, kg	63.5 ± 6.2	58.6 ± 5.7	-4.9	< 0.001
VAT Area, cm <sup>2</sup>	170.3 ± 54.5	103.0 ± 49.4	-67.3	< 0.001
SV-ratio, g/cm <sup>2</sup>	405.9 ± 116.5	745.6 ± 476.7	339.7	< 0.001
<i>Hepatic abnormalities</i>				
CAP, dB/m	282.1 ± 42.9	199.6 ± 36.2	-82.5	< 0.001
LS, kPa	6.4 ± 2.9	5.3 ± 1.6	-1.1	< 0.001
AST, U/L	26.2 ± 12.3	19.8 ± 5.3	-6.4	< 0.001
ALT, U/L	35.9 ± 29.6	21.4 ± 10.6	-14.4	< 0.001
γ-GT, U/L	49.5 ± 31.6	23.3 ± 12.7	-26.2	< 0.001
<i>Insulin resistance and lipid profiles</i>				
FBS, mg/dL	96.5 ± 13.1	88.2 ± 8.0	-8.3	< 0.001
insulin (IRI), μU/mL	9.9 ± 6.9	4.9 ± 3.5	-5.0	< 0.001
HOMA-IR	2.4 ± 2.0	1.1 ± 0.9	-1.4	< 0.001
HbA1c, %	5.3 ± 0.5	5.1 ± 0.3	-0.2	< 0.001
HDL-C, mg/dL	49.8 ± 8.9	53.2 ± 11.3	3.4	< 0.001
LDL-C, mg/dL	123.7 ± 29.4	111.0 ± 27.9	-12.7	< 0.001
TG, mg/dL	170.6 ± 119.8	81.7 ± 49.9	-88.8	< 0.001
FFAs, mEq/L	0.51 ± 0.16	0.65 ± 0.20	0.1	< 0.001
<i>Markers of fibrosis</i>				
HA, ng/mL	27.5 ± 23.9	23.3 ± 12.1	-4.2	0.069
WFA-M2BP, C.O.I.	6.3 ± 0.3	6.0 ± 0.3	-0.3	< 0.001
NAFLD fibrosis score	0.09 ± 0.30	-2.17 ± 1.14	-2.3	< 0.001
Fib-4 index	1.02 ± 0.39	1.11 ± 0.47	0.1	< 0.001
<i>Marker of adipokines, oxidative stress and apoptosis</i>				
hs-CRP, mg/dL	0.84 ± 0.62	0.47 ± 0.43	-0.4	< 0.001
Ferritin, μg/L	181.9 ± 87.2	160.0 ± 87.5	-21.9	0.001
IL-6, pg/mL	1.5 ± 0.9	1.1 ± 0.8	-0.3	< 0.001
Leptin, pg/mL	7.6 ± 3.8	2.9 ± 1.7	-4.7	< 0.001
TNF-α, pg/mL	3.1 ± 2.8	2.1 ± 2.4	-1.0	< 0.001
Adiponectin, μg/ml	5.0 ± 2.4	5.7 ± 2.5	0.6	< 0.001
TBARS, μM/L	20.7 ± 6.8	17.6 ± 4.8	-3.1	< 0.001
M30, U/L	263.0 ± 135.3	203.3 ± 80.5	-59.7	< 0.001

Values are presented as the means ± SD. Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CAP, controlled attenuation parameter; FBS, fasting blood sugar; FFAs, free fatty acids; γ-GT, gamma-glutamyltransferase; HA, hyaluronic acid; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; LS, liver stiffness; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; SV-ratio, skeletal muscle mass to visceral fat area ratio; TBARS, thiobarbituric acid reactive substances; TG, triglyceride; TNF-α, tumor necrosis factor-α; VAT, visceral adipose tissue; WFA+M2BP, Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein.

## 第 4 章

### 考 察

#### 1. 結果の要約

本研究の結果を要約する。

1. SV-ratio (SMM/VFA) の低値群では、高値群と比較して、中高度肥満、IR、肝脂肪蓄積、脂質異常症、高血圧の割合が高率であったことより、SV-ratio の低下はDMや高血圧を含む生活習慣病およびNAFLDのリスクを増加させる因子であると推測された。
2. 肝では高いLS値 (肝硬度) と重度の脂肪化を示すケースの割合も高率であったことより、SV-ratio の低下はNAFLD肝病変の進展因子である可能性も示唆された。
3. 骨格筋においては、SV-ratio の低値群は高値群と比較して、MRSにより測定したIMCLおよびEMCLの蓄積の値が高値であった。GSの低下向およびKESの低下が観察され、SV-ratio の低下には身体能力の低下が随伴していた。
4. NAFLD病態因子に関しては、SV-ratio の低値群は高値群と比較して、肝機能障害、IR、炎症・酸化ストレス、アディポカイン不均衡 (IL-6, Leptinの増加とAdiponectinの減少)、ヘパトカイン不均衡 (FetuinA, FGF21の増加)、肝線維化、Kupffer細胞の異物貪食能力の低下が随伴していた。
5. 筋肉増殖の負の制御因子としての機能を担っているマイオカインの一種であるミオスタチン (MSTN) は、主に骨格筋で合成され、骨格筋の増殖を抑制することが知られている。MSTNの測定を行った結果、SV-ratio の低値群は高値群と比較して高値であり、筋肉量の減少 (サルコペニア) に関わっていることが示唆された。

#### 2. 肝脂肪化度 (CAP値) および肝硬度 (LS値) とNAFLDの病態関連因子との関連性

重回帰分析の結果からは、肝脂肪蓄積に影響する独立した因子として、SV-ratio, SFV, Adiponectin, TG, 造影超音波におけるKupffer細胞貪食能が抽出された (表2)。また、肝硬度に影響する独立した因子としてSV-ratio, SFV, Leptin, HOMA-IR, HA, Type IV collagenが抽出された (表4)。これらの結果よ

り, SV-ratioの低下は直接的に,あるいは間接的にIRの増悪,アディポカイン不均衡,肝機能障害の増悪を引き起こし,これらの病態因子が相互に作用することで,肝脂肪蓄積と肝線維化に関連するものと推測された. NAFLDの肝病態の形成には肝のみならず,骨格筋,内臓脂肪組織などの他臓器の異常との関連が存在するものと考えられる.

### 3. 肝脂肪化および肝線維化進行のリスク比

NAFLD患者を対象に, SV-ratioの四分位階級により,中等度の肝脂肪蓄積の指標であるカットオフ値(260 dB/m)を超える症例に関してロジスティック回帰分析を行った. その結果, SV-ratio Q4群のリスクを1とした場合, SV-ratio Q1の相対リスクは1.89倍(unadjusted)であった(表3). また,同様に,肝線維化進行の指標であるカットオフ値(12 kPa)を超える症例に関してロジスティック回帰分析を行った. その結果, SV-ratio Q4群のリスクを1とした場合, SV-ratio Q1群の相対リスクは3.64倍(unadjusted)であった(表5). さらに, SV-ratio Q4群~SV-ratio Q1群に移行するにしたがって肝脂肪化および肝線維化のリスクが増大していた. したがって, SV-ratioの低下は肝脂肪化のリスク因子であることに加えて,その肝線維化の進展因子でもあることが推測された.

本研究で得られた結果は,肥満が慢性肝疾患の増悪に関連する因子である報告(6),骨格筋の減少はNAFLDを含む慢性肝疾患の発症,進展や生命予後に関連する因子である報告(29,36-39),また,骨格筋減少の程度が肝移植患者の術後成績に影響する因子である報告(49)の内容に相違ないものである.

### 4. 体組成異常(骨格筋減少/内臓脂肪増加)

本研究におけるSV-ratio低値群は,サルコペニア肥満の病態を反映しているものと推測される. 日本肝臓学会のガイドラインでは, skeletal mass index (SMI)であるappendicular skeletal muscle mass (kg)/height (m<sup>2</sup>)の指標が用いられている. サルコペニアにおけるカットオフ値(SMI; men < 7.0 kg/m<sup>2</sup>, women < 5.7kg/m<sup>2</sup>, また, GS; men < 26kg, women < 18kg)を用いた場合,サルコペニアの基準に該当



する被験者はいなかった。これらの理由は、本論文における被験者の多くはNAFLDを有する肥満者であることが考えられる。最近の論文報告では、スポーツ医学や人体組成学の見地から、標準体重にある者の体組成と比較して、肥満者の体組成では骨格筋、脂肪、骨の全ての重量が多いことより、サルコペニアは肥満の随伴によりマスクされやすいことが指摘されている(50)。そこで我々は、骨格筋量を体組成(今回は、内臓脂肪量)で補正したSV-ratioという指標を用いた。

上記の指標である骨格筋減少/内臓脂肪増加(SV-ratio)の病態に関して考察する。骨格筋の評価は、筋量のみで評価を行うと筋の質や脂肪蓄積などが見逃される問題点がある。本研究では筋量に加えて、筋力の測定、さらにMRSによる筋脂肪の測定を実施した。これらの解析結果よりSV-ratioの低値群では筋量の減少のみならず、筋力の低下、筋への脂肪浸潤が生じていることが明らかとなった。すなわち、SV-ratioの低値群では、筋量と筋線維の減少、これらによる収縮力の低下、筋細胞内と筋細胞外における脂肪浸潤などの質的劣化が生じているものと推測された。また、MRSにより測定した筋細胞内と筋細胞外における脂肪浸潤の程度は肝の脂肪化の程度と相関しており(図11)、SV-ratio低値群は異所性脂肪蓄積の形成を促進する病態にあるものと推測された。また、肥満者におけるサルコペニアの診断やそれに関連する病態評価を検討する際には、骨格筋量に加えて体組成を考慮する必要があると示唆される。

## 5. インスリン抵抗性, 炎症, Leptin異常

サルコペニア肥満における筋の質的劣化の背景病態には、IR、炎症、Leptin 異常が重要な役割を演じると推測されている。本研究における SV-ratio 低値群においては、これら病態因子の増悪が確認されている(図 16)(図 18)(図 19)。IR は糖新生を亢進し筋タンパクの崩壊を加速し、下肢筋力や握力の低下にも関連する(51,52)。サルコペニア肥満には炎症が関与する。脂肪細胞で産生される炎症性サイトカインは骨格筋に作用し、筋量や筋力の減少をもたらす可能性がある。炎症性サイトカインの血中レベルと骨格筋量には負の相関関係がある(53)。特に IL-6 とその可溶性 IL-6 受容体に関しては、サルコペニア肥満において高値であることが報告されている(54)。IL-6 の増加は高齢者の筋力と移動能力の低下、また、IGF-1 の筋同化作用を阻害して筋タンパクの崩壊を促進し、さらに IR を増悪させる。

## 6. 高 Leptin 血症

サルコペニア肥満においては、サルコペニアや内臓型肥満に比して血中Leptin濃度が高値であることが報告されている(55)。また、この高Leptin血症の背景にはLeptin抵抗性の亢進が存在するものと考えられている(55)。Leptinは骨格筋に対して脂肪分解を促進する一方、インスリン感受性を改善する作用が知られている(56)。サルコペニア肥満におけるLeptin抵抗性は、Leptinの作用不足より筋量の減少に繋がりが、またAMPK経路を介した筋における脂肪酸酸化が低下することにより筋の脂肪蓄積を促進すると考えられる。血中Leptin濃度と大腿筋断面積の関係は男女ともに負の相関関係にあることが報告されている(54)。Leptin抵抗性はサルコペニア肥満における重要な病態であると考えられる。本研究の解析結果より、SV-ratio の体組成の変化はアディポカイン、マイオカイン、ヘパトカインの変動に関連しているように推測される。これらのサイトカインが脂肪細胞、筋細胞、肝細胞のクロストークを介してインスリン抵抗性を誘導し(57)、さらにNAFLD肝病変の発症と進展に関与している可能性がある。

SV-ratio低値群における肝硬度の高値、血中の肝線維化マーカー(WFA-M2BP)の高値、線維化予測値(NAFLD fibrosis scoreとFib-4 index)の高値が意味するものは、いずれも肝線維化の進展を予測するものである。SV-ratio低値群にはNASH症例が多く含まれるものと推測される。

先行研究(39)において、サルコペニアの程度と肝線維化の関連性が報告されているが、その背景病態に関しては十分に解明されていない。本研究において、SV-ratio 低値群には高 Leptin 血症が認められ、その背景には Leptin 抵抗性の亢進が存在するものと考えられている(55)。以前より Leptin は肝線維化を促進する因子として作用することが明らかとされている(58,59)。Leptin により線維化が促進される分子メカニズムの一つとしては、Leptin が類洞内皮細胞や Kupffer 細胞からの TGF- $\beta$  産生誘導を惹起することが指摘されている(60)。よって SV-ratio 低値群における高 Leptin 血症は肝線維化の形成に重要な役割を担っていると考えられる。

## 7. Kupffer 細胞貪食能

本研究の結果より、SV-ratio 低値群では、Sonazoid を用いた造影超音波検査において、Kupffer 相の

輝度値が有意に減少しており, Kupffer 細胞の異物貪食能力が低下しているものと推測された. Sonazoid は Kupffer 細胞に貪食される造影剤であり(61,62), 肝臓の機能診断に用いられてきた. 造影超音波検査は NASH の拾い上げに有用である(63). NASH 発症や肝線維の進展には腸内細菌分子の菌体内毒素(lipopolysaccharide : LPS)が重要な役割を果たすが, LPS に対する生体側の処理能力も重要である. SV-ratio の低値群では Kupffer 細胞の異物貪食能力の低下, LPS の増加, 肝硬度の増悪が認められた. その病態には, Kupffer 細胞の異物貪食能力の低下と自然免疫活性化による炎症性障害の蔓延が推測される. LPS は自然免疫担当細胞の Kupffer 細胞の Toll-like 受容体に認識され炎症シグナルが活性化される. さらに, SV-ratio の低値群における高 Leptin 血症は Kupffer 細胞 Toll-like 受容体の LPS に対する感受性を増大させ(64), 肝病変を進展させると推測される.

#### 8. NAFLD 患者における SV-ratio が臨床経過に及ぼす影響

解析対象全体では, SV-ratioの低下とLSの増加が観察された. また, より詳細に検討すると, 調査開始時にQ1群に属していた患者は, LSの増加が顕著に認められた. したがって, 体組成(SV-ratio : SMM/VFA)の異常はNAFLDにおける肝線維化進展のリスク増加に寄与すると推測される. しかし, 解析対象が48名のみのため, 今後, 症例数を増やし検討したいと考えている.

#### 9. 運動療法および食事療法が SV-ratio および NAFLD 病態に及ぼす影響

運動療法および食事療法介入前後におけるSV-ratioの増加は肝脂肪蓄積の改善に加えて, 肝の炎症・線維化の病態を改善した. また, 肝機能障害, インスリン抵抗性(HOMA-IR), アディポカイン, 炎症・酸化ストレスマーカー, 肝線維化・アポトーシスマーカーの改善が認められた. また, 過去に我々が実施した中年肥満男性を対象とした運動実践による減量介入試験の結果(65,66)について後ろ向きに解析すると, 運動介入前後におけるSV-ratioの増加は肝脂肪蓄積の改善に加えて, 肝の炎症・線維化の病態を改善した(data not shown). 一方, 食事療法ではSV-ratioの増加は認められず, むしろ減少した. 運動療法は食事療法と比較して, アディポカイン不均衡の改善に関する有意な差異は認めなかったが, ヘパトカインではIRにかかわるSep(67)の減少と抗肥満効果を発揮するFGF21(68)の増加を誘導した. さ

に、マイオカインでは、筋萎縮に關与するMSTN(66)の減少を誘導した。運動療法によるSV-ratioの改善は、これらの生理活性因子の変動を介してNAFLD病態の改善に繋がるものと推測する。

## 9. 本研究の長所・短所

本研究の長所は、これまでの先行研究(29,39)と比較して、NAFLDの診断、脂肪化と線維化の肝病変の評価に関して、従来から用いられてきた肝脂肪化および線維化の prediction models ではなく、ultrasonography, transient elastography, <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy (MRS)の画像診断機器を用いて、正確に肝病変の評価を実施した点にある。組織学的な評価のための肝生検は倫理的な課題より実施していない。

本研究の短所は、解析結果が生体電気インピーダンス(BIA)法による体組成の測定に基づくものである点である。BIA法による体組成の測定方法はゴールドスタンダードではない。しかしながら、安価であり簡便であり、再現性も高く、放射線被爆もない。最も臨床応用し易い測定法の1つである。BIA法で測定出来る体組成項目は、SMM, 除脂肪量, SFV, 体液量などであり、それぞれが数値化され、きめ細かい管理が可能となる。BIA法による内臓脂肪量の測定値は腹部CTスキャンで測定した内臓脂肪量と高い相関を示すことが報告されている(69)。腹部CTスキャンは内臓脂肪量の測定におけるゴールドスタンダードの1つである。

## 10. 将来展望

骨格筋減少と内臓脂肪増加の体組成異常は、NAFLDの発症リスクを増大し、さらに、肝病変を進展させる重要な因子であると考えられる。今後のNAFLD患者の日常管理においては、骨格筋の筋量維持に加えて筋量減少の予防を、また、内臓脂肪の減量に加えて肥満の予防を目的とした栄養管理、身体活動の増加、あるいは運動療法の実践が必要であると考えられる。NAFLD人口が急増している我が国においては、医療チームによる積極的な食事および運動療法のサポートによる体組成異常の改善や予防のもとに、肝臓リハビリテーションを展開していくことが今後における重要な課題である。

## 第 5 章

### 結 語

骨格筋減少と内臓脂肪増大による体組成の異常は、アディポカイン・ヘパトカイン不均衡、炎症・酸化ストレスの脆弱化、肝機能障害、Kupffer相輝度値の低下、インスリン抵抗性の増悪、身体能力の低下を引き起こし、肝脂肪化および肝線維化を進行させ、NAFLD発症と進展のリスク増大に関連することが示唆された。また、NAFLD患者の日常管理ではSV-ratioの改善に向けた栄養管理と運動実践は重要な課題であると考えられた。

## 謝 辞

本研究の遂行にあたり、懇切なるご指導・ご鞭撻を賜りました筑波大学医学医療系 医療科学類 正田純一教授に心より厚く御礼申し上げます。また、研究を遂行するにあたり、兵庫医科大学超音波センター・肝胆膵内科 飯島尋子教授、宝塚市立病院消化器内科 田中弘教部長、筑波大学医療科学類 磯辺智範教授、放射線診療科 岡本嘉一講師、平野雄二技師、体育学系 田中喜代次教授、検査部 上牧 隆副技師長、消化器内科 鈴木英雄准教授、健康スポーツクリニック外来(330外来)の方々に深く感謝致します。

本論文の作成にあたり、丁寧なご校閲とご指導ならびに、4年間の研究生生活を支えてくださった分子スポーツ医学研究室の皆様心より感謝申し上げます。

また、研究生生活において、公私ともに支えてくださり、かけがえのない時間を共有し合った友人、先輩、後輩に厚く御礼申し上げます。

最後に、今日まで学生生活を支え、見守り応援してくれた家族に心より感謝申し上げます。

## 参考文献

1. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL: Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012, 307(5):491-497.
2. 厚生労働省. 平成23年度国民健康・栄養調査. 2013  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h23-houkoku.html>
3. Tilg H: The role of cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases* 2010, 28(1):179-185.
4. van den Borst B, Gosker HR, Koster A, Yu B, Kritchevsky SB, Liu Y, Meibohm B, Rice TB, Shlipak M, Yende S *et al*: The influence of abdominal visceral fat on inflammatory pathways and mortality risk in obstructive lung disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2012, 96(3):516-526.
5. 公益社団法人日本人間ドック学会. 2011 年「人間ドックの現況」. 2011  
[http://www.ningen-dock.jp/wp/common/data/other/release/dock-genkyou\\_h23\\_2.pdf](http://www.ningen-dock.jp/wp/common/data/other/release/dock-genkyou_h23_2.pdf)
6. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS *et al*: Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011, 54(2):555-561.

7. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, Bensen B, Lichtman S, Wang J, Pierson RN: Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1990, 52(2):214-218.
8. Alexandersen A, Dalen K, Bronnick K: Prediction of driving ability after inconclusive neuropsychological investigation. *Brain injury* 2009, 23(4):313-321.
9. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C *et al*: NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002, 35(2):373-379.
10. Komeda T: Obesity and NASH in Japan. *Hepatology research* 2005, 33(2):83-86.
11. Eguchi E, Iso H, Tanabe N, Wada Y, Yatsuya H, Kikuchi S, Inaba Y, Tamakoshi A: Healthy lifestyle behaviours and cardiovascular mortality among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. *European heart journal* 2012, 33(4):467-477.
12. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR: Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver international* 2009, 29(1):113-119.
13. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M *et al*: The metabolic syndrome as a predictor of



- nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of internal medicine* 2005, 143(10):722-728.
14. Lopez-Suarez A, Guerrero JM, Elvira-Gonzalez J, Beltran-Robles M, Canas-Hormigo F, Bascunana-Quirell A: Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2011, 23(11):1011-1017.
  15. 奥平雅彦: 妊娠性急性脂肪肝. *肝胆脾* 1987, 15:1069-1974.
  16. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA: Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011, 140(1):124-131.
  17. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM: Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011, 34(3):274-285.
  18. Petta S, Muratore C, Craxi A: Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Digestive and liver disease* 2009, 41(9):615-625.
  19. Park JW, Jeong G, Kim SJ, Kim MK, Park SM: Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients. *Journal of*

*gastroenterology and hepatology* 2007, 22(4):491-497.

20. Day CP, James OF: Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998, 114(4):842-845.
21. Reddy JK, Rao MS: Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2006, 290(5):G852-858.
22. Bradbury MW: Lipid metabolism and liver inflammation. I. Hepatic fatty acid uptake: possible role in steatosis. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2006, 290(2):G194-198.
23. Cheung NW, Wong VW, McLean M: The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (hi-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes care* 2006, 29(4):765-770.
24. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW: Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine* 2005, 165(22):2644-2650.
25. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A: Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation* 2005, 112(14):2078-2080.
26. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H:  $\gamma$ -Glutamyltransferase

- as a risk factor for cardiovascular disease mortality. *Circulation* 2005, 112(14):2130.
27. Levinger I, Goodman C, Peake J, Garnham A, Hare DL, Jerums G, Selig S: Inflammation, hepatic enzymes and resistance training in individuals with metabolic risk factors. *Diabetic medicine* 2009, 26(3):220-227.
  28. Tilg H, Moschen AR: Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010, 52(5):1836-1846.
  29. Hong HC, Hwang SY, Choi HY, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM: Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology* 2014, 59(5):1772-1778.
  30. Srikanthan P, Karlamangla AS: Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011, 96(9):2898-2903.
  31. DeFronzo RA: From the Triumvirate to the Ominous Octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009, 58(4):773-795.
  32. Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS: Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PloS one* 2010, 5(5):e10805.

33. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M: Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *The American journal of medicine* 2006, 119(6):526 e529-517.
34. Nair KS: Aging muscle. *Am J Clin Nutr* 2005, 81(5):953-963.
35. Marcell TJ: Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2003, 58(10):M911-916.
36. Alameri HF, Sanai FM, Al Dukhayil M, Azzam NA, Al-Swat KA, Hersi AS, Abdo AA: Six minute walk test to assess functional capacity in chronic liver disease patients. *World journal of gastroenterology* 2007, 13(29):3996-4001.
37. Iritani S, Imai K, Takai K, Hanai T, Ideta T, Miyazaki T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M, Moriwaki H: Skeletal muscle depletion is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology* 2015, 50(3):323-332.
38. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, Nakagomi R, Kondo M, Nakatsuka T, Minami T *et al*: Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J ournal of hepatology* 2015, 63(1):131-140.
39. Lee YH, Jung KS, Kim SU, Yoon HJ, Yun YJ, Lee BW, Kang ES, Han KH, Lee HC,

- Cha BS: Sarcopaenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Journal of hepatology* 2015, 63(2):486-493.
40. 日本消化器病学会:NAFLD/非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)診療ガイドライン  
2014  
[https://www.jsge.or.jp/files/uploads/NAFLD\\_NASHGL2\\_re.pdf](https://www.jsge.or.jp/files/uploads/NAFLD_NASHGL2_re.pdf)
41. 斎藤 聡, 伝法 秀: Transient elastography (FibroScan)による肝硬度測定. *超音波医学* 2015, 42(4):477-485.
42. Miyatani M, Kanehisa H, Ito M, Kawakami Y, Fukunaga T: The accuracy of volume estimates using ultrasound muscle thickness measurements in different muscle groups. *European journal of applied physiology* 2004, 91(2-3):264-272.
43. Dupont AC, Sauerbrei EE, Fenton PV, Shragge PC, Loeb GE, Richmond FJ: Real-time sonography to estimate muscle thickness: comparison with MRI and CT. *Journal of clinical ultrasound* 2001, 29(4):230-236.
44. Kudo M, Shiina T, Moriyasu F, Iijima H, Tateishi R, Yada N, Fujimoto K, Morikawa H, Hirooka M, Sumino Y *et al*: JSUM ultrasound elastography practice guidelines: liver. *Journal of Medical Ultrasonics* 2013, 40(4):325-357.

45. Saito H, Tada S, Nakamoto N, Kitamura K, Horikawa H, Kurita S, Saito Y, Iwai H, Ishii H: Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatology research* 2004, 29(2):97-103.
46. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ: Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2009, 7(10):1104-1112.
47. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP *et al*: The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007, 45(4):846-854.
48. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y: Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology* 2014, 20(2):475-485.
49. Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ogura Y, Hata K, Ito T, Tomiyama K, Yagi S, Mori A and Uemoto S: Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013; 13(6): 1549-1556.
50. Johnson Stoklossa CA, Sharma AM, Forhan M, Siervo M, Padwal RS, Prado CM: Prevalence of Sarcopenic Obesity in Adults with Class II/III Obesity Using Different Diagnostic Criteria. *J Nutr Metab* 2017; 2017:7307618.

51. Abbatecola AM, Ferrucci L, Ceda G, Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, Barbieri M, Valenti G and Paolisso G: Insulin resistance and muscle strength in older persons. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2005; 60(10): 1278-1282.
52. Nomura T, Ikeda Y, Nakao S, Ito K, Ishida K, Suehiro T and Hashimoto K: Muscle strength is a marker of insulin resistance in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Endocrine Journal* 2007; 54(5): 791-796
53. Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, Atkinson HH, Penninx BWHJ, Lenchik L, Palla SL, Ambrosius WT, Tracy RP and Pahor M: Sarcopenia, obesity, and inflammation--results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 82(2): 428-434.
54. Schragger MA, Metter E. J, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F and Ferrucci L: Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *Journal of Applied Physiology* 2007; 102(3): 919-925
55. Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T: Leptin in sarcopenic visceral obesity: possible link between adipocytes and myocytes. *PloS ONE* 2011; 6(9): e24633
56. Dyck DJ: Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 2009; 34(3): 396-402.

57. Sell H, Dietze-Schroeder D and Eckel J: The adipocyte-myocyte axis in insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2006; 17(10): 416-422
58. Ikejima K, Honda H, Yoshikawa M, Hirose M, Kitamura T, Takei Y and Sato N: Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals. *Hepatology* 2001; 34(2):288-297.
59. Honda H, Ikejima K, Hirose M, Yoshikawa M, Lang T, Enomoto N, Kitamura T, Takei Y and Sato N: Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. *Hepatology* 2002; 36(1):12-21
60. Ikejima K, Takei Y, Honda H, Hirose M, Yoshikawa M, Zhang Y, Lang T, Fukuda T, Yamashina S, Kitamura T and Sato N: Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122(5): 1399-1410.
61. Iijima H, Moriyasu F, Tsuchiya K, Suzuki S, Yoshida M, Shimizu M, Sasaki S, Nishiguchi S and Maeyama S: Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology Research* 2007; 37(9): 722-730
62. Yong EC, Ki WK: Contrast-enhanced ultrasonography: advance and current status in abdominal imaging. *Ultrasonography* 2015; 34(1): 3-18.



63. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN and Sheridan MJ: The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123(3): 745-750.
64. Imajo K, Fujita K, Yoneda M, Nozaki Y, Ogawa Y, Shinohara Y, Kato S, Mawatari H, Shibata W, Kitani H *et al*: Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling. *Cell Metabolism* 2012; 16(1): 44-54
65. Oh S, Shida T, Yamagishi K, Tanaka K, So R, Tsujimoto T and Shoda J: Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Hepatology* 2015; 61(4): 1205-2015
66. Yarasheski KE, Bhasin S, Sinha-Hikim I, Pak-Loduca J, Gonzalez-Cadavid NF: Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60-92 year old women and men with muscle wasting. *The Journal of Nutrition Health and Aging* 2002; 6(5): 343-348
67. Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S, Ishikura K, Ando H, Takeshita Y, Ota T *et al*: A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metabolism* 2010; 12(5): 483-495
68. Kharitonov A1, Larsen P. FGF21 reloaded: challenges of a rapidly growing field. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2011; 22(3):81-86

69. Ogawa H, Fujitani K, Tsujinaka T, Imanishi K, Shirakata H, Kantani A, Hirao M, Kurokawa Y, Utsumi S: InBody 720 as a new method of evaluating visceral obesity. *Hepatogastroenterology* 2011; 58(105):42-44

## 図表一覧

- 図1. デジタル身長計 (KDS)
- 図2. 体組成計 InBody 720
- 図3. デジタル握力計 (TKK5401)
- 図4. 膝伸展筋力測定装置 (ミュータスF-1)
- 図5. 3-Tesla MR装置
- 図6. 肝エラストグラフィ (FibroScan<sup>®</sup> 502)
- 図7-1. 腹部超音波装置 (Aplio 400)
- 図7-2. 造影超音波におけるKupffer相輝度値の画像
- 図8. 生活習慣病の有病率の割合
- 図9. 筋力 (握力・膝伸展筋力) の評価
- 図10. 骨格筋脂肪蓄積 (骨格筋細胞内脂肪・骨格筋細胞外脂肪), 肝内脂肪
- 図11. 肝の脂肪化と骨格筋脂肪蓄積の関連性
- 図12. 肝硬度 (LS値) および肝脂肪化度 (CAP値) の評価
- 図13. 肝機能関連項目
- 図14. 肝線維化マーカー
- 図15. Kupffer細胞貪食能の評価
- 図16. 糖代謝関連項目
- 図17. 脂質代謝関連項目
- 図18. 炎症・酸化ストレスの評価
- 図19. アディポカインの評価

図20. ヘパトカインの評価

図21. マイオカインの評価

## 表

表1. MRSのデータ測定条件

表2. 肝脂肪化度(CAP値)とNAFLD病態関連因子の関連性

表3. SV-ratioの低下が及ぼす中等度肝脂肪蓄積に対するリスクの検討

表4. 肝硬度(LS値)とNAFLDの病態関連因子との関連性

表5. SV-ratioの低下が及ぼす肝線維化進行に対するリスクの検討

表6. SV-ratioが臨床経過に及ぼす影響

表7. 運動療法および食事療法がSV-ratioおよびNAFLD病態に及ぼす影響