

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	松林 泰弘
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 882 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Role of fatty liver in the association between obesity and reduced hepatic insulin clearance (肥満と肝インスリンクリアランス低下との関連における脂肪肝の役割)
論文審査委員	主査 教授 成田 一衛 副査 准教授 高村 昌昭 副査 教授 曾根 博仁

### 博士論文の要旨

#### 背景

不適切な高インスリン血症は、体重増加、糖脂質代謝異常や血管障害を引き起こし、糖尿病の病態形成及び合併症発症と関連することが示唆されている。従って 2 型糖尿病患者の診療では、不適切な高インスリン血症の是正にも目を向けることが重要と考えられる。末梢血中のインスリンレベルは、全身のインスリン感受性、膵からのインスリン分泌量、そして肝インスリンクリアランス(Hepatic insulin clearance: HIC)により調節されている。HIC の低下は高インスリン血症の主要因の一つであり、HIC 低下を来す要因を検討することで上記の不適切な高インスリン血症の病態の解明につながると考えられる。肥満、脂肪肝の両者は併存することが多く、HIC を低下させる病態として知られている。肥満が HIC を低下させる機序として脂肪肝を介する機序が推察されているが、肥満を有さない脂肪肝患者が多く存在することや、逆に代謝失調をあまり来さない Metabolically healthy obesity といった肥満患者の存在も報告されている。つまり、2 型糖尿病患者において肥満と HIC の関係に脂肪肝の有無が与える影響について検討することでこの 3 つの関連が明らかとなるが、これまでに十分な検討はなされていない。また日常臨床では患者個々における不適切な高インスリン血症とそれに伴うインスリン感受性の変化を簡便に把握できる指標が必要不可欠であるが、既存の指標は測定が煩雑である点が問題である。

#### 目的

HIC と既存のインスリン感受性指標との関連について検討し、HIC が高インスリン血症の新たなマーカーになり得るかを検証すること、及び肥満と HIC の関係において脂肪肝が果たす役割について詳細に検討することを目的とした。

#### 方法

食事負荷試験を行ったトホグリフロジン国内第Ⅲ相単独療法試験 003JP(プラセボ対照単独療法二重盲検比較試験)、004JP(単独療法長期投与オープンラベル試験)のベースラインデータを併合解析した。HIC に関しては、膵から門脈内に C-peptide(CPR)とインスリン(IRI)は同量分泌され肝を通過し末梢に出現するが、この際、IRI は肝で一部クリアランスされるのに対し CPR は肝では代謝を受けない為、空腹時血中 CPR/IRI: HIC<sub>CIR</sub> は HIC の簡便な指標になるとされており(Diabetes 1984; 33:

486-94)、これを用いた。また BMI $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>を肥満と定義した。脂肪肝の有無は Fatty Liver index; FLI (BMC Gastroenterol. 2006; 6: 33)を用いて推定し、男性:FLI $\geq$ 35、女性:FLI $\geq$ 20 を脂肪肝 (+)と定義した。脂肪肝 (+): 266 例(男性 170 例, 平均 55.6 歳)、脂肪肝 (-): 153 例(男性 109 例, 平均 61.1 歳)を解析対象とした。脂肪細胞インスリン抵抗性(Adipose tissue insulin resistance; Adipo-IR)の指標として空腹時遊離脂肪酸 $\times$ IRI を用いた(Nutrients, 2015; 7: 9453-74)。群間比較は Student's t-test 及び Fisher's exact test を用い、HIC<sub>CIR</sub> と種々のパラメータとの関係については Pearson's product-moment correlation coefficient を用い解析を行った。

#### 結果

HIC<sub>CIR</sub>は HbA1c、空腹時血糖とは有意な相関を認めない一方で、BMI ( $r = -0.45, p < 0.001$ )、Adipo-IR ( $r = -0.59, p < 0.001$ )と有意な負相関を認めた。また、インスリン感受性指標である Matsuda index ( $r = 0.76, p < 0.001$ )、iHOMA2%S と強い正相関を示した。脂肪肝有無別での検討では、脂肪肝(+)は脂肪肝(-)に比し、有意差をもって HIC<sub>CIR</sub>、インスリン感受性指標は低値( $p < 0.001$ )であった。HbA1c は同程度であった。肥満及び脂肪肝の有無別で HIC<sub>CIR</sub> を評価したところ、いずれか単独合併により HIC<sub>CIR</sub> は低下し、共に合併することでさらに低下することが有意に示された。ただし脂肪肝(-)で肥満のみ合併した場合、肥満による HIC<sub>CIR</sub> の有意な低下は認めなかった。BMI と HIC<sub>CIR</sub>、BMI と Adipo-IR との相関分析では、脂肪肝(+)ではそれぞれ有意な負の相関を認めたが、脂肪肝(-)ではいずれも有意な相関は認めなかった。食事負荷後の HIC(食事負荷各時点の CPR/IRI)は、脂肪肝(+)は脂肪肝(-)に比し全てのポイントで低値となり、食事負荷後早期の HIC 低下率は脂肪肝を有することで有意に減弱した。

#### 考察

今回の検討から以下の2つの主要な知見が得られた。

##### ①HIC<sub>CIR</sub> が優れた全身のインスリン感受性を反映するマーカーになり得るかについて

HIC<sub>CIR</sub> は既存の全身におけるインスリン感受性指標と強く正相関し、全身のインスリン感受性を反映する優れた指標になり得ることが示された。既存の指標は食事負荷試験や特殊なプログラムが必要だが、HIC<sub>CIR</sub> は簡便に評価できる点で優れていると考えられた。

##### ②肥満と HIC 低下との関連における脂肪肝の役割について

脂肪肝に肥満が合併することで、相加的に HIC の低下を認めた一方、脂肪肝 (-) では BMI 増加に伴う HIC の有意な低下は認めなかった。先行研究において Adipo-IR は NAFLD、NASH の病理組織学的変化を反映するとされていることから、本研究において BMI と HIC 及び Adipo-IR との相関を脂肪肝の有無別に検討したところ、脂肪肝(+)においてのみ BMI の増加に伴い HIC が低下し、Adipo-IR が増加する有意な相関を認めた。脂肪肝(+)における BMI の増大は脂肪肝の進展を反映し、結果 HIC の低下に関連するが、脂肪肝(-)では BMI の増加は脂肪肝進展とリンクせず、結果として HIC とも関連しないことが推察された。脂肪肝は肥満より強く HIC 低下に関連し、食事による HIC の動態にも影響を与えることが示唆された。

最後に本研究の限界について述べる。第一に脂肪肝の判定に関しては、画像検査所見や病理組織学的データはなく FLI を用いた推定であること。第二に HIC<sub>CIR</sub> が様々な介入が行われた際のインスリン感受性の変化を捉える指標になるかどうかは更なる検証を要すること。第三に脂肪肝を有さない肥満患者の人数が少なかったことが挙げられる。

#### 結論

HIC<sub>CIR</sub> は 2 型糖尿病患者の全身のインスリン感受性をサロゲートできる指標になり得る可能性

が示唆された。また  $HIC_{CIR}$  は脂肪肝の発症・進展、個々における不適切な高インスリン血症の存在を的確に捉えることが可能な指標としても期待される。 $HIC_{CIR}$  と糖尿病合併症発症との関連も今後検討すべき課題であると考ええる。

#### 審査結果の要旨

不適切な高インスリン血症は、糖尿病の病態形成及び合併症発症と関連する。末梢インスリン値の主要な調節因子の一つである Hepatic insulin clearance: HIC の低下は高インスリン血症の主要因の一つであり、2型糖尿病、肥満、脂肪肝は HIC 低下の要因として知られる。肥満、脂肪肝の両者は多くの場合併存し、肥満は脂肪肝を介して HIC を低下させる機序が推察されるが、2型糖尿病患者において肥満と HIC の関係に脂肪肝の有無が与える影響は明らかでない。また日常臨床では患者個々における不適切な高インスリン血症の存在を正確かつ簡便に把握できる指標が必要不可欠だが、既存の指標は測定が煩雑である点が問題である。そこで申請者らは、HIC(空腹時血中 CPR/IRI 比を使用)が高インスリン血症の新たなマーカーになり得るかを検証し、更に肥満と HIC の関係において脂肪肝が果たす役割について検討を行った。

Drug naïve な2型糖尿病患者 419 例 [脂肪肝 (+): 266 例(男性 170 例, 平均 55.6 歳)、脂肪肝 (-): 153 例(男性 109 例, 平均 61.1 歳)] を対象に解析を実施した結果、①HIC は既存のインスリン感受性指標である Matsuda index ( $r=0.76$ ,  $p<0.001$ )等と強い正相関を示した。②肥満及び脂肪肝の有無別で HIC を評価したところ、いずれか単独合併により HIC は低下し、共に合併することでさらに低下することが有意に示された。ただし脂肪肝(-)で肥満のみ合併した場合、肥満による HIC の有意な低下は認めなかった。③BMI と HIC との相関分析では、脂肪肝(+)でのみ有意な負の相関を認めた。④食事負荷後の HIC(食事負荷各時点の CPR/IRI)は、脂肪肝(+)は脂肪肝(-)に比し全てのポイントで低値となり、食事負荷後早期の HIC 低下率は脂肪肝を有することで有意に減弱した。

脂肪肝の存在は肥満(BMI)より強く HIC 低下に影響し、食事による HIC の動態にも影響することを明らかにした点は新規性があり、また HIC が2型糖尿病患者の全身のインスリン感受性をサロゲートできる指標になり得ることを示したことは日常臨床においても有益性が高く、博士論文としての価値を認める。