<症例報告>

四肢の脂肪組織が萎縮した非アルコール性脂肪肝炎に
Pioglitazone 治療が奏効した1例

中山 晴夫* 池谷 伸一 岡本 大祐 駒沢 大輔
渡部 敬之 伊藤 広道 土佐 正規 大楽 尚弘
池田 智之 高橋 誠一 樋渡 信夫

要旨：症例は46歳女性。27歳時に肝障害を認め肝生検で単純性脂肪肝と診断される。44歳より高血圧、高脂血症、脂肪肝の治療をうけるが肝機能改善せず精査紹介となる。BMI 15.8 kg/m²と低体重を認め飲酒歴や拒食症の既往はない。体幹部に比較し顔面や四肢の皮下脂肪が少なく、幼少時よりい瘦を認めた。肝生検にてBrunt分類 stage 3小葉改染傾向のある非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) と診断された。19年間で単純性脂肪肝から進行したNASHへと進展した。Pioglitazone 15 mg 治療開始後に肝機能は正常化し、2年後の肝生検でも炎症や線維化は改善した。肥満を認めない脂肪肝の原因に遺伝的因子が考えられ、最初単純性脂肪肝と診断されても本症例のように進行する例もあり注意が必要である。また、肥満のないNASHでもPioglitazone 治療によりインスリン抵抗性や組織学的改善効果を認めた。

索引用語： NASH 非肥満 脂肪萎縮症 Pioglitazone

はじめに

我が国の糖尿病、肥満、メタボリック症候群の増加とともにNAFLD (Nonalcoholic fatty liver disease) が増加している¹⁾。しかし、BMI<23と肥満を認めない症例でも2.7%に脂肪肝を認め¹⁾、肥満を伴うNAFLDとは病態を異にする疾患概念も提唱されている²⁾。脂肪組織が欠如する疾患である脂肪萎縮症 (Lipodystrophy) はインスリン抵抗性、糖尿病、脂肪肝を呈しNAFLDと類似した病態を認めるが、近年、原因遺伝子の解明がすすみ遺伝子異常によって表現型が異なることがわかってきた^{3)~5)}。

肥満から低体重までNAFLDの病因は多岐にわたり、その病態や治療法に関してまだ全体像は明確ではない。NASH (Nonalcoholic steatohepatitis) の治療薬の一つであるPioglitazone治療は、当院の検討でも生化学的、組織学的にも長期効果を認めた⁶⁾。今回、BMI 15.8 kg/m²と低体重の単純性脂肪肝患者が19年後に進行した

NASHとなり、Pioglitazone治療により2年後に組織学的にも改善した1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：46歳、女性。

既往歴：27歳当院の肝生検にて脂肪肝と診断される。44歳より高血圧、高脂血症で近医にて治療を受ける。

家族歴：血族結婚なく、両親、妹1人、子供1人に糖尿病など特記すること無し。

現病歴：幼少時よりい瘦を認め、20歳以降も体重は約35 kg前後で変化なかった。1990年27歳時GOT 119 IU/l、GPT 130 IU/lと肝障害を認め当院に紹介される。肝生検で単純性脂肪肝と診断される。2010年近医にてスタチン治療でも肝機能改善せずAST 153 IU/l、ALT 120 IU/lと上昇したため当院紹介となる。月経も現在まで認めている。

生活習慣歴：拒食症の既往はなく、以前より体の割には食事摂取量が多いと周囲から言われた。管理栄養士による食事摂取調査では平均約1600 Kcalをとり偏食はなかった。職業は保育士で勤務時間中の運動量は多

いわき市立総合磐城共立病院消化器内科

*Corresponding author: h.nakayama@sun.email.ne.jp

<受付日2013年8月19日><採択日2013年11月17日>

Table 1 Laboratory data on admission.

WBC	5200 / μ l	TG	96 mg/dl	Anti-HCV	(-)
RBC	483×10^4 / μ l	LDL-cho	124 mg/dl	HBsAg	(-)
Hb	12.5 g/dl	BS	95 mg/dl	Anti-HIV	(-)
Ht	38.5 %	HbA1c (JDS)	5.6 %	ANA	80×
Plt	27×10^4 / μ l	IgG	1247 mg/dl	Anti-AMA	(-)
		IgA	335 mg/dl		
PT	100 %	IgM	90 mg/dl	GH	0.44 ng/dl
				LH	8.4 mIU/ml
AST	225 IU/l	Ferritin	333 ng/ml	FSH	23.3 mIU/ml
ALT	206 IU/l	TSH	3.91 μ IU/ml	ACTH	13.9 pg/ml
ALP	251 IU/l	FT4	0.93 ng/dl	PRL	12.2 mg/ml
TTT	1.1 M-U			E2	43.1 pg/ml
ZTT	6.7 K-U	S-Cu	138 μ g/dl	F-Testosterone	≤ 0.5 pg/ml
T.Bil	0.9 mg/dl	U-Cu	≤ 10 μ g/dl		
D.Bil	0.4 mg/dl	Ceruloplasmin	29 mg/dl	Adeponectin	3.1 ng/ml
γ -GTP	174 IU/l			TNF- α	1.3 pg/ml
TP	7.8 g/dl	Type IV collagen	198 ng/ml	Leptin	11.9 ng/ml
Alb	4.6 g/dl	Hyalonic acid	16.3 ng/ml		

く、飲酒歴は機会飲酒程度である。

現症：身長 151 cm、体重 36 kg、BMI 15.8 kg/m²、胸囲 74 cm、腹囲 70.5 cm と体幹部に比較し、顔面や四肢の皮下脂肪量が少なかった。下肢の筋肉肥厚や黒色表皮腫は認めない。

入院時検査成績 (Table 1)：AST 225 IU/l、ALT 208 IU/l、 γ -GTP 174 IU/l と肝障害を認め、TG 96 mg/dl、T-cho 189 mg/dl、BS 95 mg/dl、HbA1c 5.6% と正常であった。各種ホルモン検査は正常で、レプチンは 11.9 ng/ml と正常で (女性 < 5 ng/ml が低レプチン血症)、アディポネクチンは低値を示した。

臨床経過 (Fig. 1)：採血および肝生検による各種肝疾患の鑑別診断の結果、NASH と診断した。2010 年 4 月に糖尿病と高インスリン血症改善を目的に Pioglitazone 治療を開始する。肝機能は徐々に改善し 6 カ月後には ALT が正常化した。治療開始 2 年後には体重が 1.5 kg 増加した。

治療前後の生化学的変化 (Table 2)：Pioglitazone 治療 2 年後にはアディポネクチンは 3.1 μ g/ml から 8.6 μ g/ml と増加し、レプチンや TNF α は 2 年間で変化を認めなかった。フェリチンは 332.8 ng/ml から 79.1 ng/ml と改善し、IV 型コラーゲンも改善した。また、HOMA-IR は 3.54 から 1.28 と正常化しインスリン抵抗性が改善した。

糖負荷試験 (Fig. 2)：血糖は 2 時間値 271 mg/dl と糖尿病型を呈したが、Pioglitazone 治療 2 年後には 2 時間値 138 mg/dl と正常型に改善した。IRI は 2 時間値 758 μ U/ml と著明な高インスリン血症と遅延過剰反応を示したが、治療 2 年後には 2 時間値 123 μ U/ml と改善した。

治療前後の肝組織：27 歳時の肝組織は (Fig. 3)、大滴性脂肪滴のみで炎症細胞浸潤や線維化を認めず単純性脂肪肝であった。しかし、46 歳時の肝組織は (Fig. 4)、著明な肝細胞周囲線維化と一部結節傾向を呈する Brunt 分類 (stage 3, Grade 2) の NASH へと進行していた。Pioglitazone 治療 2 年後の肝生検では (Fig. 5)、炎症性細胞浸潤や肝細胞風船様膨化が著明に改善した、線維化においても線維性架橋が線状に狭小化し、肝細胞周囲線維化も著明な改善を認めた。NAFLD activity score 6 点から 3 点に改善した。

治療前後の腹部 CT 脂肪面積：BMI 15.8 kg/m² とるい瘦を呈し、顔面や四肢に皮下脂肪が欠如しているにもかかわらず臍周囲部 CT でも内臓脂肪および皮下脂肪を認めた (Fig. 6)。Pioglitazone 治療前後の変化をみると内臓脂肪面積が 79.9 cm² から 73.5 cm² と減少し、逆に皮下脂肪面積は 105.9 cm² から 132.6 cm² と増加した。その結果、内臓脂肪/皮下脂肪面積比は 0.75 から 0.55 と減少し、臍周囲部の総脂肪面積は増加したが内臓脂肪が

Fig. 1 Clinical course.

Table 2 Comparison of various parameters at pretreatment and after 2 years of pioglitazone therapy

	Pretreatment	Posttreatment (2 years)
ALT (IU/l)	225	39
AST (IU/l)	206	20
TG (mg/dl)	96	70
HDL (mg/dl)	59	81
LDL (mg/dl)	124	130
HbA1c (JDS) (%)	5.6	5.5
HOMA-IR	3.54	1.28
Ferritin (ng/ml)	332.8	79.1
Adeponectin (μg/ml)	3.1	8.6
TNF-α (pg/ml)	1.3	0.8
Leptin (ng/ml)	11.9	11.7
Type IV collagen (ng/ml)	198	127
Hyalonic acid (ng/ml)	16.3	17.6

ら皮下脂肪へシフトする脂肪組織のリモデリングを認めた。

考 察

NASH はメタボリックシンドロームを背景に、環境因子や遺伝因子が病態進行に複雑に関与している。近年、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) 技術などの急速

な進歩により、PNPLA3 など NASH の発症・進展に関わる NASH 感受性遺伝子や遺伝子多型が多数検討されている^{7)~9)}。その中で肥満のない NASH と遺伝子多型の関連では Phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase (PEMT) があげられる。この酵素はコリン合成に関与し、肥満がなくてもこの機能性遺伝子多型性をもった人は NASH になりやすいと報告されている⁸⁾¹⁰⁾。しかし、NASH/NAFLD の遺伝子背景は複数の遺伝子多型性に関与すると考えられ、非肥満の NASH の原因を調べるのは難しい¹¹⁾。

本症例の NAFLD/NASH を引き起こす病因として、2 次性の病因から低体重と関係する疾患を検索すると、脂肪組織の著しい減少を来す脂肪萎縮症 (Lipodystrophy) があげられる。この希少疾患の病態は脂肪貯蔵組織が全身性あるいは部分的に欠如し、それに伴うアディポサイトカインの分泌不全、代償性に肝臓や筋肉などへ異所性脂肪蓄積をおこし、インスリン抵抗性が顕著となり糖尿病、高中性脂肪血症、脂肪肝などの代謝異常をおこす疾患である。特に先天性部分性脂肪萎縮症 (FPLD) は、四肢の脂肪組織が欠如し、体幹部を中心に時に顔、顔に脂肪が沈着するのが特徴であり³⁾⁴⁾、本症例と類似している。先天性部分性脂肪萎縮症は LMNA, PPARγ, AKT2 等の遺伝子異常が報告されているが、半数以上は遺伝子異常が不明といわれている⁵⁾。これら非定型的な脂肪萎縮症は、未知の複数の遺伝子異常の組み合わせで脂肪分布と欠損量、そしてレプチン濃度

Fig. 2 75 g oral glucose tolerance test; Plasma glucose and insulin concentration was improved significantly after 2 yrs treatment with pioglitazone.

Fig. 3 Liver histology at the age of 27 years. (a) it showed marked panacinar macrovesicular steatosis. (E.M. stain, ×40) (b) it showed simple steatosis without lobular inflammation (H.E. stain, ×200) and (c) it showed no fibrosis. (Silver stain, ×100)

とさまざまな病態をとるが⁵⁾, 臨床的に最も問題となるのは脂肪萎縮性糖尿病である³⁾⁴⁾. 本症例は進行性肝疾患が一番の問題であるが, 本症例の病因を考えた場合, 先天性部分性脂肪萎縮症の病態に近い非定型な脂肪萎縮症が背景にあると考えられた.

NASH のほとんどが肥満を背景にしているため治療は食事や運動療法が基本となるが, 肥満のない NASH

治療を論じた報告は少ない. 本症例はメタボリックシンドロームの患者同様に, 低アディポネクチン血症と高レプチン血症のインスリン抵抗性およびレプチン抵抗性を示している. 先天性全身性脂肪萎縮症の糖脂質異常はレプチン不足が原因であり, 脂肪萎縮症に近年レプチン補充治療が行われ有用性が示されている⁴⁾¹²⁾. 特に NASH を合併した例でも組織学的改善効果を認め

Fig. 4 Liver histology at the age of 46 years. (a) it had advanced to NASH with stage 3 on Brunt criteria. (E.M. stain, $\times 40$) (b) it showed moderate lobular inflammation, ballooned degeneration and Mallory body. (H.E. stain, $\times 200$) (c) it showed marked pericellular fibrosis and bridging fibrosis. (Silver stain, $\times 100$)

Fig. 5 Liver histology at the age of 48 years after 2 years of treatment. (a) steatosis and fibrosis was improved markedly. (E.M. stain, $\times 40$) (b) lobular inflammation and hepatocyte ballooning was also improved. (H.E. stain, $\times 100$) (c) it showed significant improvement of pericellular fibrosis and bridging fibrosis. (Silver stain, $\times 100$)

Fig. 6 Computed tomography analysis of fat area demonstrated that pioglitazone therapy decreased visceral adipose tissue and increased subcutaneous adipose tissue.

Table 3 Clinical characteristic and efficacy of pioglitazone therapy in patients with familial partial lipodystrophy

Age/Sex (Ref.No.)	Genetic abnormality	Lack of fat deposition	Before treatment/After treatment				
			Body weight (kg)	HbA1c (%)	ALT (IU/l)	Leptin (ng/ml)	Adeponectin (μg/ml)
25/F ¹⁴⁾	Lamin A/C	leg, arm	85/83	6.2/5.7	54/32	6.6/10.4	-/-
54/F ¹⁵⁾	Lamin A/C	leg, arm	69/70	7.8/5.2	52/41	4.0/2.0	-/-
40/F ¹⁶⁾	ND	leg, arm	44/69	10.4/6.3	32/26	-/-	-/-
46/F ¹⁷⁾	ND	leg, buttock	62/71	11.2/6.1	-/-	10.4/-	3.5/21.7
36/F ¹⁸⁾	ND	leg, arm, face	32/35	5.1/5.1	45/25	3.6/6.6	2.4/12.3

ND: not detected mutations which are known to be associated with FPLD

ている¹³⁾。また、インスリン抵抗性を改善する目的で脂肪萎縮症に Pioglitazone 治療が試みられ、本症例に近似する先天性部分性脂肪萎縮症に対する治療報告を Table 3 にまとめた^{14)~18)}。多くの症例はインスリンなど各種治療抵抗性であったが、Pioglitazone 治療により体重が増加するにもかかわらず糖代謝の劇的な改善を認めた。非定型的な脂肪萎縮症である症例 3~5 では 3~25 kg と体重増加した。この体重増加は体幹で脂肪量が増え、四肢の脂肪萎縮している部位では変化が無いことが CT、

MRI, DEXA scan にて確認されている^{16)~18)}。これは Pioglitazone 治療が残存している前駆脂肪細胞に分化増殖を促しインスリン抵抗性を改善させ、各種代謝異常を是正させたとしている。Pioglitazone は脂肪分化に関わる核内転写因子である PPAR-γ 作動薬である。細胞レベルでは TNFα, FFA, レジスチンなどを放出する大型脂肪細胞を apoptosis に誘導し、前駆脂肪細胞に働きアディポネクチンをだす小型脂肪細胞へと分化増殖をおこさせる¹⁹⁾。臓器レベルでは、内臓脂肪量が減少し、逆

Table 4 Prognosis of simple steatosis in nonobese patients

Case No.	Sex	1st biopsy		2nd biopsy		Follow up Period (yr)
		Age (BMI)	Histology	Age (BMI)	Histology	
1 ^{a)}	F	42 (22)	SS	68 (20)	LC + HCC	26
2 ^{a)}	M	20 (23)	SS	46 (23)	LC + HCC	26
3 ^{b)}	F	27 (16)	SS	46 (16)	F3	19

^{a)}: Patient presented in reference No. 16 ^{b)}: our case SS: Simple Steatosis

に皮下脂肪量が増加するという脂肪組織のリモデリングをおこす²⁰⁾。本症例は治療前からの食事摂取量 1600 cal を継続するように栄養指導したが体重が 1.5 kg 増加した。本症例も報告同様に顔および四肢の皮下脂肪組織の欠如したところには変化がなかったが、体幹部の CT 検査では皮下脂肪量が増加し内臓脂肪量が減少した (Fig. 6)。また、Pioglitazone はサイトカインレベルでも、PPAR γ の主要な標的遺伝子であるアディポネクチンを増加させ、NF κ -B を阻害することで TNF- α を抑制する。その結果、インスリン感受性を増大させ、脂肪分解の抑制、FFA の肝臓への流入を抑え、肝臓での脂質取り込みや脂肪合成を抑制する²¹⁾²²⁾。本症例でも生化学検査およびインスリン抵抗性が著明に改善しアディポネクチンの増加を認めた。脂肪萎縮症に対する Pioglitazone 治療の報告では組織学的改善効果が検討されていないが、本症例では脂肪滴や小葉内炎症も著明に改善した。また、肝線維化において Pioglitazone は動物実験モデルで肝星細胞に作用し線維化を抑制したと報告されている²³⁾。肥満を伴う欧米の NASH 症例では線維化改善は難しいとされているが²⁴⁾、本症例では線維性架橋や肝細胞周囲線維化の著明な改善を認めた。今回、肥満を伴わない NASH 症例において Pioglitazone 治療の直接的な薬理学的効果を明確に観察することができた。

つぎに、本症例は単純性脂肪肝 (simple steatosis) と診断されてから 19 年目の肝生検で小葉改染傾向をしめす NASH へと進行した。従来、単純性脂肪肝は非進行性で肝臓関連死は少なく、心臓血管関連死の関係で論じられてきた²⁵⁾。近年、単純性脂肪肝から NASH へ進行する報告が散見され²⁶⁾、両者を予後が異なる別な疾患ととらえる考え方が見直されている。当院の複数回肝生検した中で、単純性脂肪肝から進行した症例が本症例を含め 3 例認めた (Table 4)。2 例は初回の生検時 BMI 22, 23 kg/m² といずれも肥満を認めない症例が 26 年後に肝癌を合併した肝硬変へと進展した²⁷⁾。特に、症例

1 は 68 才時 BMI 20 kg/m² となり burn out NASH へと変化した²⁷⁾。これまで肥満を伴わない脂肪肝が進行するか検討した報告はない。小児 NAFLD の予後をみた検討でも単純性脂肪肝から肝硬変に進行した症例が報告されている²⁸⁾。非肥満症例や小児の単純性脂肪肝をみた場合、この 3 症例のように長期的に進行することもあり注意が必要である。

以上、肥満のない NASH/NAFLD は、遺伝因子が背景にあり多くはインスリン抵抗性が病態に関与すると考えられる。また、治療においても、生活習慣因子を排除できるため NASH の発症機序や治療薬の効果を考えるうえで重要な疾患モデルと考えられる。Vos らは、1,777 人の生検症例のなかで 2.8% に肥満のない NAFLD (BMI < 30 kg/m²) を認めインスリン抵抗性を有する若い男性に多く、原因不明肝疾患の主要な病因として新たな疾患概念 “lean-NAFLD” を提唱している²⁾。本邦においては肥満を伴わない NAFLD 症例が多く、今後本邦での lean-NAFLD の病態を多数例で明らかにしていく必要がある。

文 献

- 1) 日本肝臓学会編, 「NASH・NAFLD の診療ガイド」 文光堂, 東京, 2010
- 2) Vos B, Moreno C, Nagy N, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD): a major cause of cryptogenic liver disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74: 389—394
- 3) Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004; 350: 1220—1234
- 4) 海老原健, 日下部徹, 中尾一和. 我が国における脂肪萎縮症の現況. *肥満研究* 2011; 17: 15—20
- 5) Hegele RA, Joy TR, Al-Attar SA, et al. Lipodystrophies: windows on adipose biology and metabolism. *J Lipid Res* 2007; 350: 1433—1444

- 6) 中山晴夫, 岩橋成壽, 小島敏明, 他. NASH に対する Pioglitazone 治療の長期効果. 肝臓 2009 ; 50 : 555—564
- 7) Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of 1148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 1883—1894
- 8) 小野正文, 西原利治. NASH 関連遺伝子. 肝胆膵 2010 ; 60 : 907—913
- 9) 岡上 武. 脂肪肝炎関連遺伝子. 肝胆膵 2012 ; 65 : 887—891
- 10) Dong H, Wang J, Li C, et al. The phosphatidylethanolamine N-methyltransferase gene V175M single nucleotide polymorphism confers the susceptibility to NASH in Japanese population. *J Hepatol* 2007; 46: 915—920
- 11) 堀田紀久子. どのような人が NASH になりやすいか—疾患感受性遺伝子の観点から. 診断と治療 2011 ; 99 : 119—122
- 12) Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002; 346: 570—578
- 13) Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, et al. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. *Hepatology* 2005; 41: 753—760
- 14) Moreau F, Boullu-Sanchis S, Vigouroux C, et al. Efficacy of pioglitazone in familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type: a case report. *Diabetes & Metabolism* 2007; 33: 385—389
- 15) Collet-Gaudillat C, Billon-Bancel A, Beressi JP, et al. Long-term improvement of metabolic control with pioglitazone in a woman with diabetes mellitus related to Dunnigan syndrome: A case report. *Diabetes & Metabolism* 2009; 35: 151—154
- 16) Sleilati GG, Leff T, Bonnett JW, et al. Efficacy and safety of pioglitazone in treatment of a patient with an atypical partial lipodystrophy syndrome. *Endocr Pract* 2007; 13: 656—661
- 17) Iwanishi M, Ebihara K, Kusakabe T, et al. Clinical characteristics and efficacy of pioglitazone in a Japanese diabetic patient with an unusual type of familial partial lipodystrophy. *Metabolism* 2009; 58: 1681—1687
- 18) 佐々木悠, 大久保久美子, 富永博之, 他. LMNA (LaminA/C), PPAR γ 遺伝子に変異を認めず感音性難聴, 成長障害を認める Köbberling 型の先天性部分型リポistroフィーの長期観察例—チアゾリジン誘導体の効果を中心として—. 糖尿病 2008 ; 51 : 849—860
- 19) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) deficiency and PPAR γ agonist improve insulin resistance. *J Biol Chem* 2001; 276: 41245—41254
- 20) Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2784—2791
- 21) Tiikkainen M, Hakkinen A-M, Korshennikova E, et al. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2169—2176
- 22) Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator activated receptors. *Lancet* 1999; 354: 141—148
- 23) Galli A, Crabb DW, Ceni E, et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro. *Gastroenterology* 2002; 122: 1924—1940
- 24) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675—1685
- 25) Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: Is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology* 2010; 51: 373—375
- 26) Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865—873
- 27) 堤康一郎, 中山晴夫, 境 吉孝, 他. NASH および脂肪肝を背景に 26 年の経過で肝硬変から肝細胞癌を発症した 2 例. 日消誌 2007 ; 104 : 690—697
- 28) Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58: 1538—1544

Pioglitazone therapy could improve histology of a lean patient with advanced nonalcoholic steatohepatitis. A case report

Haruo Nakayama*, Shiniti Ikeya, Daisuke Okamoto, Daisuke Komazawa,
Takayuki Watanabe, Hiromiti Itou, Masanori Tosa, Naohiro Dairaku,
Toshiyuki Ikeda, Seiiti Takahashi, Nobuo Hiwatashi

A 46-year-old female who was treated for hypertension, hypertriglicemia, was admitted to our hospital in 2010 due to elevation of serum liver enzyme. She was thin on BMI 15.8 (kg/m²), and had no history of alcoholic abuse and anorexia. Compared to her trunk, she has loss of subcutaneous fat in her face and limbs. In 1990 when she was 27 years old, liver biopsy was performed, and showed simple steatosis. Nineteen years later, her Liver histology had advanced to NASH with stage 3 on Brunt criteria. Pioglitazone therapy was started with a dose of 15 mg. Liver biopsy was performed after 2 years of treatment. Pioglitazone therapy has improved aminotransferase level and histology including steatosis, lobular inflammation and fibrosis. This case suggest that pure simple steatosis with nonobese patient may be progressed to advanced NASH, and pioglitazone therapy can lead to the improvement in biochemical and histological features of nonobese NASH.

Key words: NASH nonobese lean pioglitazone

Kanzo 2014; 55: 57—65

Department of Gastroenterology, Iwaki Kyoritsu General Hospital

*Corresponding author: h.nakayama@sun.email.ne.jp