

消P-357

健診における NAFLD の現状と早期介入に
むけたリスクファクターの検討出雲市立総合医療センター・内科¹⁾、鳥根大・光学医療診療部²⁾
○楠 真帆¹⁾、結城 美佳¹⁾、小林 祥也¹⁾、高橋 芳子¹⁾、駒澤 慶
憲¹⁾、平 稔弘¹⁾、佐藤 秀一²⁾

【目的】非アルコール性脂肪性肝疾患 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) は、肝臓におけるメタボリックシンドロームの表現型であることが知られている。今回は特に糖尿病との関係に注目して、いずれの表現型がより早期に指摘可能となるのか、そこに関わる因子と共に検討し、健診の現場での早期介入に生かすことを目的とした。【方法】当院健診センターで2011年に腹部超音波検査で脂肪肝を指摘された患者のうちアルコール摂取量20g/日以下の者をNAFLD群、脂肪肝を認めずかつアルコール摂取量20g/日以下のものをnon-NAFLD群と便宜的に定義した。2011年と2013年時の糖尿病の有無と、肥満、脂質異常症、高血圧等の既往、食習慣、生活習慣との関連を調べた。【成績】2011年の健診受診者（総数3453例）の中で、腹部超音波検査をうけた1975例のうち、2013年に追跡が可能であった1122例（平均年齢50.0±9.18歳、M:F=728:394）について検討した。2011年に脂肪肝を指摘された390例のうち、NAFLD群は276例（平均年齢49.1±8.80歳、M:F=195:81）で、そのうち糖尿病有りは25例、糖尿病無しは251例であった。一方、脂肪肝を指摘されなかった732例のうち、non-NAFLD群は527例（平均年齢50.2±8.80歳、M:F=232:295）で、糖尿病有りは6例、糖尿病無しは521例であった。2013年に脂肪肝と糖尿病を指摘されたのは、それぞれNAFLD糖尿病有り群で22/25例と25/25例、NAFLD糖尿病無し群で196/251例と9/251例、non-NAFLD糖尿病有り群で3/6例と6/6例、non-NAFLD糖尿病無し群で59/521例と2/521例であり、脂肪肝が先行する傾向がみられた。詳細な検討と共に文献的考察を加え発表する。

NAFLD

糖尿病

消P-358

NASH マウスモデル Tipelukast 治療における
炎症および細胞増殖関連物質の遺伝子発現の
解析

Medicinova

○松田 和子、岩城 裕一

【目的】Tipelukastは経口の新規小分子化合物で非選択性PDE阻害作用、5-Lipoxygenase (5-LO) 阻害作用、ロイコトリエン (LT) 受容体拮抗作用などによる抗炎症効果があることが知られている。NASHマウスモデルを用いてTipelukastの治療効果を検討した結果、肝炎の軽減、肝線維化の改善を認め、治療効果の可能性が示された。とともに、炎症および細胞増殖関連物質の遺伝子発現について、mRNAを指標として発現解析を行ったので報告する。【方法】Streptozotacinと高脂肪食によって引き起こされたマウスNASHモデルにTipelukastを10mg/kg、30mg/kgおよび100mg/kgを1日1回、3週間、経口的に投与した。肝臓の線維化像あるいは炎症像は組織学的に解析された。炎症や線維化に関与する α -SMA、TNA- α 、CCR2、MCP-1、Collagen Type 1、TIMP1のmRNAが測定し、比較検討した。RNAは、RNaiso (Takara Bio) によって抽出した肝臓から抽出された。【成績】組織標本の検討から、投与量依存的な治療効果傾向が認められた。更に、炎症や線維化に関与する6物質のmRNAの発現を比較検討した結果、Vehicle群においては6物質のすべての発現が顕著にアップレギュレートしていたが、Tipelukast治療群では、CCR2、MCP-1、Collagen Type 1、TIMP1の4物質のmRNAの発現がダウンレギュレーションしていた。【結論】CCR2、MCP-1、Collagen Type 1、TIMP1のmRNA発現がダウンレギュレーションしていた結果は、TipelukastがNASHマウスモデルに対して治療効果がある可能性を示唆する一方、 α -SMAおよびTNA- α の発現がVehicleと同様にアップレギュレーションしていた結果は肝炎が持続的であったことを示唆しており、Tipelukastの治療効果のメカニズムについて理解するためには、詳細な継続モニターが必要であると考えられた。

NASH

Tipelukast

消P-359

非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) 患者
に対する糖質制限食指導の試み北里大北里研究所病院・消化器内科¹⁾、北里大北里研究所病院・栄養科²⁾、北里大北里研究所病院・糖尿病センター³⁾
○清水 清香¹⁾、泉 妃咲²⁾、高橋 千恵子²⁾、内田 淳一²⁾、熊谷 直樹¹⁾、土本 寛二¹⁾、山田 悟³⁾、常松 令¹⁾

【背景】NAFLDの治療基本は食事・運動療法による体重減量であり、その成否は患者がその治療法を実践できるかどうかにか委ねられる。現在本邦で一般的に行われているNAFLD患者に対する食事指導は、総カロリー制限もしくは脂質制限だが、アメリカでは糖質制限も試みられ、一定の成果が報告されている。そこで我々は、治療アドヒアランスの向上を期待し、本邦のNAFLD患者に対する糖質制限食指導の効果を検証する。【方法】当院倫理委員会の承認を経て、同意を得られた肝障害を有するNAFLD患者10人を対象に、6か月間の糖質制限食指導（糖質1日摂取量130g）を行った。登録時および2.46ヶ月後に、身体計測・血液検査・アンケートおよび栄養調査/指導を行った。【成績】脱落例は認めなかった。指導後6ヶ月で1日糖質摂取量は19.9%、203.4±69.9gから147.0±45.3gへと有意に減少した。脂質および蛋白質の1日摂取量の変化は有意差なく、1日総摂取カロリーは有意差はないものの1808.7±442.4kcalから1550.8±346.7kcalへと減少傾向を認めた。体重は6.9%減少し、ペーシングからの変化は-5.0±2.4kgであった。ASTは53.8±36.1U/Lから34.9±29.9U/Lへ、ALTは92.6±78.8U/Lから50.0±65.2U/Lへ、 γ -GTPは81.7±42.4から50.3±34.7U/Lへいずれも有意な改善を認めた。LDLコレステロールと中性脂肪に関しては有意な変化がなかった。脳心血管障害等の有害事象は認めなかった。アンケートでは、「実践するのが困難」「具体的にどうすればよいかわからない」「食べ物や食事の楽しみを奪われたと感じる」「続けられない」「同じ病気の患者さんに勧めたい」の項目が指導前に比べて有意に改善した。【結論】肝障害を有するNAFLD患者に対する糖質制限食指導により、体重減量、肝機能改善効果を認めた。脂質プロファイルの悪化は認めず、有害事象も認めなかった。アドヒアランスも良好で、糖質制限食指導の有用性が示唆された。

NAFLD

糖質制限

消P-360

PBC に対する治療効果と予後に関連する因
子の検討

奈良県総合医療センター・消化器内科

○藤永 幸久、中谷 敏也、才川 宗一郎、澤田 保彦、永松 晋
作、下里 直隆、松尾 英城、菊池 英光

【目的】PBCの予後は門脈圧亢進症 (PH) や肝細胞癌 (HCC) などの合併症に規定される。薬物治療で一定の効果も認めるも、予後不良の場合がある。今回、Ursodeoxycholic acid (UDCA) やBezafibrate (BF) の治療効果と予後関連因子につき検討した。【方法】対象は1994年から2012年までに組織学的・臨床的にPBCと診断した32例（男4、女28、平均年齢57.8歳、観察期間中央値9年35ヵ月）、肝生検施行は21例でScheuer 1/2/3/4期が8/8/5/0例、合併症(6例)はHCC 2例、PH 6例（胃食道静脈瘤/GVAE/PHG: 4/1/1）(重複あり)であった。治療はUDCA、BFを用い、各種肝機能・PLTの経時的推移と合併症の関係につき検討した。【結果】全体でみるとALT、ALP、 γ -GTPは治療3ヶ月後に有意に低下したが(P<0.05)、T.Bil・PLTは有意な変化を認めなかった。UDCA単剤投与(20例)ではALT、 γ -GTPは治療3ヶ月後に有意に低下した(P<0.05)。UDCA単剤では効果不十分でBFを追加した10例は、AST、ALP、 γ -GTPは治療3ヶ月後に有意な低下を認めた(P<0.05)。以上よりUDCA・BFの単剤または併用による治療効果を確認できたが、予後不良な合併症を6例に認めた。肝生検を施行した5例はScheuer 2/3期が2/3例であった。単変量解析により予後不良例に寄与する因子は診断時症候性であること、治療1年後のALT・T.Bil・ALP・ γ -GTP高値が抽出された。診断時症候の有無とその後PLT推移は、無症候性ではその後のPLTに変化はないが、症候性で低下傾向を示した。診断時PLTを15万以上/未満に分類すると、6ヵ月後死亡確率（日本肝移植適応研究会の予後予測式による）は15万未満で治療3年後より有意に上昇した(P<0.05)。合併症を発生した6例中、4例は診断時PLT15万未満であった。【結論】PBCはUDCA投与により肝機能の改善を認めたが、治療抵抗例にはBFが有効であった。予後不良例では病理的に病期が進行している傾向があった。診断時症候性であることとPLT低値は予後不良に関与する可能性が示唆された。

原発性胆汁性肝硬変

血小板