

論文内容要旨

The association of lifestyle-related diseases and histological severity of NAFLD

(NAFLD の組織像と生活習慣病の関連性について)

1) Efficacy of rosuvastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study.

(NASH における HMG-CoA 還元酵素阻害剤の有効性について)

Hepatology Research 42: 1065-1072, 2012.

2) Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients.

(NAFLD の線維化進行には 2 型糖尿病が関与する，日本人におけるラージコホート研究)

Journal of Gastroenterology, 2013, in press.

主指導教員：茶山 一彰教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

副指導教員：北台 靖彦准教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田妻 進教授

(病院 総合診療医学)

中原 隆志

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、生活習慣病の消化器表現型として位置付けられ、非アルコール性脂肪肝から、肝硬変への進展や肝癌合併を惹起する非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を包括する広範な疾患概念である。近年、わが国では非 B 非 C 型肝癌が増加し、NASH 起因の肝癌が関与している可能性が高い。本邦における糖尿病患者の死因の中で肝癌死 (8.6%) と肝硬変死 (4.7%) を合わせ糖尿病患者の 13.3% が肝疾患関連死であることが報告され、糖尿病の死因のターゲット臓器 1 位を占めており、NAFLD の臨床・研究の重要性を裏付けることとなった。

また近年、NAFLD の死因が肝臓死に加え心血管イベントによるものが多いことが判明しており、NAFLD 治療における脂質異常管理が診療上非常に重要な意味をもつと考えられる。HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるスタチンは脂質異常改善作用のほか、抗炎症・抗線維化・抗酸化作用等の多面的作用を有し、抗動脈硬化のみならず肝臓の炎症や線維化にも作用する可能性が示唆される。そこで、脂質異常症を伴う NASH 治療における HMG-CoA 還元酵素阻害剤の有効性とその位置づけについて検討した。脂質異常症を伴う NASH19 症例 (男性 8 例, 女性 11 例, 年齢 20~65 歳) を対象に、2 年間ロスバスタチン 2.5mg/日の投与を行い、治療前後における臨床検査所見・組織学的変化について検討した。その結果、当治療により血清脂質プロファイルの改善、トランスアミナーゼの改善、組織学的改善を認めた。組織所見は、NAFLD activity score (NAS) 改善が 33%, 不変 33%, 増悪 33% で、線維化改善が 33%, 不変 56%, 悪化 11% であった。NASH の自然史では、線維化改善は 21%, 不変 41%, 悪化 38% と報告されており、脂質異常症合併 NASH に対するロスバスタチンは動脈硬化性疾患予防のみならず肝線維化抑制にも有用と考えられた。

このように合併する疾患の加療は NASH に有効であった。そのほか NASH は、高血圧、糖尿病、肥満などの生活習慣病を合併していることが知られ、その個々の因子に対する治療の有用性が報告されている。しかしながら、本邦での合併症の頻度やそれらと NASH の組織学的重症度との関連性を調べた大規模臨床研究はない。そこで、2001-2012 年 12 月までに組織学的に診断された NAFLD1365 例 (男性 706 例, 女性 656 例) を対象とし、生活習慣病の合併頻度と組織学的所見を比較検討した。男性は各年代均一に認め、女性は 50 歳以降の症例が多かった。線維化 stage は、男性では F0/1/2/3/4; 22.6/34.1/26.7/14.5/2.1 (%), 女性では F0/1/2/3/4; 16.2/31.7/23.9/21.6/6.6 (%) であった。男女とも年齢が線維化進展の促進因子であり、女性では 60 歳以上でその傾向を強く認めた。この性差は、閉経による女性ホルモンの影響があると考えられた。また、BMI が高くなるにつれ線維化進展例が多い傾向を認めた。男性では線維化が進行するにつれて肥満割合が増加し、女性においては F1stage 以上で約 70% が肥満症例であった。生活習慣病の合併頻度は、脂質異常症 65.7% (高 TG 血症 45.3%, 高 LDL 血症 37.5%, 低 HDL 血症 19.5%), 高血圧 39.9%, 糖尿病 47.3%, IGT (耐糖能異常) 14.3% であり、全体の 60% 以上に糖代謝異常を認めた。高血圧と線維化との関連では、女性では関連性を認めなかったが、男性では肝硬変を除いて、線維化進展に伴い高血圧合併率上昇を認めた。生活習慣病因子に年齢と性別を加え、線維化進展に関連する因子の解析から、年齢 ($p < 0.0001$), 性別 ($p < 0.0001$), BMI ($p = 0.0045$), 高血圧 ($p = 0.0197$), 高 TG 血症 ($p < 0.0001$), 高 LDL 血症 ($p = 0.0129$), DM ($p < 0.0001$), 高尿酸

血症 ($p=0.0031$) が抽出された。多変量解析では、年齢 ($p < 0.0001$, $OR=1.036$, $95\%CI=1.021-1.051$), 高 TG 血症 ($p=0.034$, $OR=0.663$, $95\%CI=0.453-0.970$), DM ($p < 0.0001$, $OR=2.387$, $95\%CI=1.603-3.553$) が抽出された。脂質異常症は線維化進展に伴い減少傾向にあった。多変量解析では線維化進展と高 TG 血症との間に負の相関を認めたが、これは肝硬変に近づくにつれて肝での脂質代謝能が低下することに起因すると考えられた。糖尿病は線維化進展に伴い合併率が上昇し (F3 \leq では 8 割以上に糖代謝異常), 線維化進展に与える影響は OR2.4 倍であった。

NAFLD に糖代謝異常を高頻度に認めることが知られているが、線維化進展との関連性は明らかになっていない。基礎研究では、高血糖、高インスリンが connective tissue growth factor の発現が亢進を介して線維化を促進する重要な因子の一つであることが知られている。今回の臨床検討で、線維化進展に伴い糖尿病合併率が増加することが明らかとなった点が重要な知見である。NAFLD 進展には、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧などの生活習慣病が関与しているという報告があるが、肝線維化に影響を及ぼすか否かは実証されていない。それ故、合併疾患が NASH 進展にそれぞれどの程度影響するかを検証することは治療方針を決定する上で有用であると考えられる。また、NAFL と NASH の臨床学的な相違を報告する論文は数多くあるが、線維化重症度別の変化を述べた報告は非常に少ない。さらに、病理学的データを有する NAFLD1365 例の本研究は現時点で、最多症例のコホート研究である。

NAFLD 進展抑制には、生活習慣病全体の管理・治療を行うことが重要と考えられるが、本コホート研究から、各種合併症の中で、糖代謝管理が特に線維化進展抑制に重要である可能性が示唆された。