

第 34 回

アルコール医学生物学研究会学術集会

Japanese Society for Biomedical Research on Alcohol

(JASBRA)

プログラム・抄録集

会期：平成 27 年 1 月 23 日（金）・24 日（土）

会場：ホテルグリーンパーク津

〒514-0009 三重県津市羽所町 700

会長 竹井 謙之

三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学

〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174

TEL：059-231-5017 / FAX：059-231-5223

E-Mail：jasbra@clin.medic.mie-u.ac.jp

第 34 回アルコール医学生物学研究会学術集会開催にあたって

第 34 回アルコール医学生物学研究会学術集会は、平成 27 年 1 月 23 ～ 24 日、三重県津市で開催されます。ご承知の通り本学術集会は「アルコール代謝と肝」研究会時代からの長い歴史があります。今回、このように伝統ある本学術集会を担当させていただくことを光栄に存じます。

アルコール医学生物学は、時代の最新技術と概念を取り込んで自らの発展を促したのみならず、新しいパラダイムの萌芽を育み、広く医学生物学を涵養する「最先端研究室」の役割を果たしてきました。アルコール性肝障害から多くを学び、その研究成果を継承・発展させた NASH はその最たる例でしょう。

一方、中枢・神経系を含む諸器官・多臓器にわたる病態連繋という視点でアルコールの影響を考察しようとする「システム医科学」への展開も注目されます。

昨年のアルコール健康障害対策基本法制定をうけて、今後アルコール医科学への関心は高まり、研究支援の環境整備も進むと思われまふ。このような新しい時代の息吹と学際領域拡大の胎動を感じつつ、アルコール医学生物学を発展させていくことは本会の大きな役割だと信じます。

本学術集会では、松崎松平先生に「アルコール性臓器障害の研究史を振り返って—今後の研究方向を考えるために」というタイトルで特別講演をお願いしております。また「NASH と ASH：病態解明の最先端」というテーマでシンポジウムを企画しました。アルコール性肝障害と NASH の相同性と差異への洞察、そこから生まれる新しい情報に焦点をあてた活発な議論を期待しています。

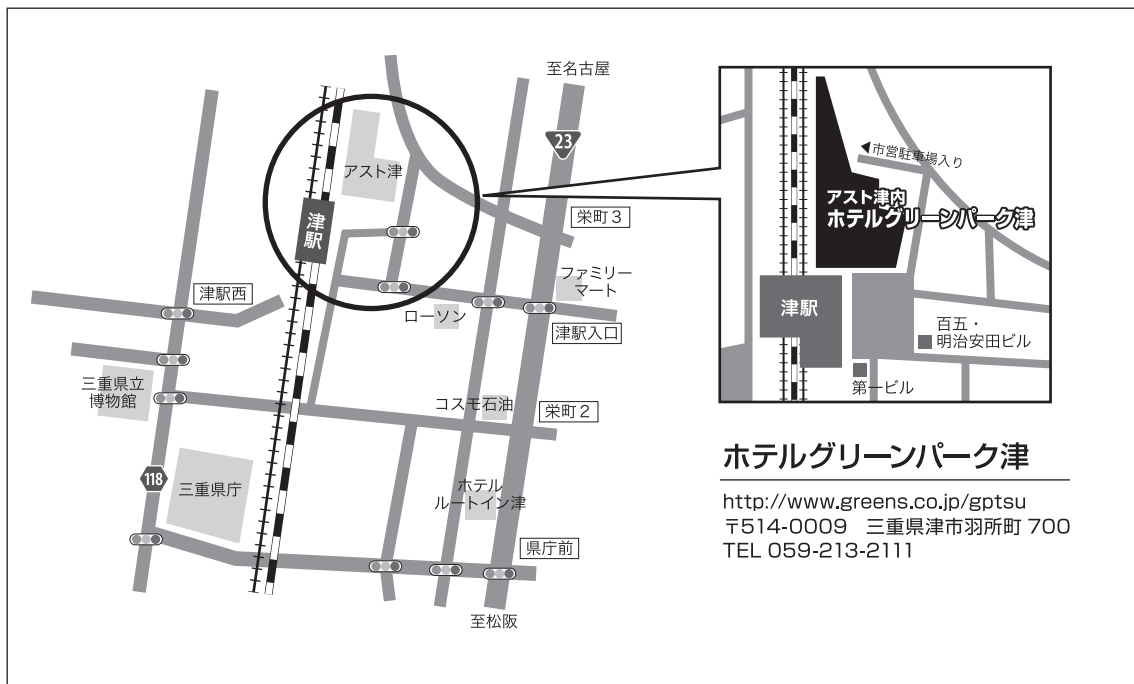
また、今回はシンポジウム 13 題、一般演題 30 題と多くの演題応募を頂きました。会員の方々に厚く御礼申し上げます。学術集会が充実したものになるよう、多くの先生方のご参加をお待ちしております。

第 34 回アルコール医学生物学研究会学術集会

会長 竹井謙之

三重大学消化器内科学

交通の案内



- 電車でお越しの場合

大阪 近鉄特急約 90 分 津駅 東口より徒歩 1 分 ホテルグリーンパーク津
 名古屋 近鉄特急約 50 分 津駅 東口より徒歩 1 分 ホテルグリーンパーク津

- 飛行機でお越しの場合

中部国際空港セントレア 高速船 45 分 津なぎさまち バス 10 分
 津駅 東口より徒歩 1 分 ホテルグリーンパーク津

- お車でお越しの場合

大阪方面 松原 JCT 西名阪自動車道 25 分 天理 IC 国道 25 号線 60 分
 伊勢関 IC 伊勢自動車道 10 分 津 IC 車で 15 分 ホテルグリーンパーク津

名古屋方面 名古屋西 JCT 東名阪自動車道 45 分

伊勢関 IC 伊勢自動車道 10 分 津 IC 車で 15 分 ホテルグリーンパーク津

お知らせのご案内

1. 参加者の皆様へ

- (1) 学会会場 ホテルグリーンパーク津
- (2) 総合案内 平成 27 年 1 月 23 日 (金) 午前 8:30 より
※参加費 5,000 円をお支払いの上、名札をご記入、ご着用ください。
(お支払いは現金のみとさせていただきます。)
- (3) 入会希望 入会ご希望の場合は、事務局受付にお申し出ください。
- (4) プログラム 1 冊 1,000 円で販売致します。

2. 座長・演者の先生方へ

- (1) 座長の先生方へ
 - ご担当セッション開始時刻の 15 分前までに「次座長席」(講演会場内前方右側)にご着席ください。
 - 各セッション、各講演の持ち時間に従い、時間厳守にご協力ください。一般演題の持ち時間は発表 7 分、質疑 4 分、計 11 分です。
- (2) 演者の先生方へ
 - 発表には PC のみ使用できます。「発表データ作成時のお願い」をご参照ください。
 - 講演開始時刻の 30 分前までに「映写席」(講演会場内後方)にご発表データ (USB メモリまたは PC) をお持ちいただき、試写をおすすめください。「映写席」での発表データの修正はご遠慮ください。
 - 講演開始時刻の 10 分前までに「次演者席」(講演会場内前方左側)にご着席ください。
 - 時間厳守にご協力ください。一般演題の持ち時間は 11 分 (発表 7 分 + 質疑 4 分) です。終了 1 分前に黄ランプ、終了時に赤ランプが点灯します。
 - 発表時には演台上のマウスとキーボードを使用し、ご自身で操作していただきます。レーザーポインターもご用意しております。

<発表データ作成時のお願い>

- USB メモリによりご発表データをお持ち込みいただく場合：
 - Windows 8 以下で作成したデータで、動画がない場合にのみ対応可能です。Macintosh で作成された場合、動画をご使用の場合は、必ずご自身の PC をご持参ください。
 - 当日用意する PC は Windows 7 で、Windows XP 以降 Windows 8 以下の環境に対応しています。
 - アプリケーションは Microsoft PowerPoint 2003/2007/2010/2013 を搭載しています。
 - 画面解像度は XGA (1024×768 ドット) です。
 - 文字化けや文字ずれを極力避けるため、フォントは OS 標準のものをご使用ください。
例：Century、Century Gothic、Times New Roman、MS 明朝、MS ゴシックなど
 - ファイル名は「セッション名、演題番号、演者名」としてください。
 - お預かりしたご発表データは、学会終了後、責任をもって消去いたします。

●PC を持参される場合：

○利用機種、OS、アプリケーションに制限はありませんが、D-sub15 ピンによるモニター出力が必要です。事務局で D-sub15 ピンの接続ケーブルをご用意いたしますので、ご持参いただく PC から D-sub15 ピンへの変換コネクタが必要な場合には各自でご用意ください。D-sub15 ピン以外では接続できません。



○動画がある場合、再生できることを必ずご確認ください。本体のモニターに動画が表示されても外部出力画面には表示されない場合がありますので、発表に使用する PC の外部出力にモニターを接続してご確認ください。また、別の PC で作成された動画は再生できない場合がありますのでご注意ください。

○音声出力はご使用いただけません。

○スクリーンセーバー、ウイルスチェック、ならびに省電力設定はあらかじめ解除しておいてください。

○電源ケーブルを必ずご持参ください。試写から実写までのスタンバイ期間も PC は立ち上げたままとなりますので、バッテリーでのご使用はトラブルの原因となります。

○何らかのトラブルによりお持ちいただいた PC が作動しないことがあります。必ずバックアップデータを USB メモリにてご持参ください。バックアップデータは Windows 対応のものに限ります。

○PC の画面解像度は XGA (1024×768ドット) です。

* プロジェクターへの投影解像度は XGA (1024×768ドット) ですので、ワイド設定で作成されたデータは、上下に空白が生じて投影されます。

* 解像度は下記の方法でご設定ください。

Windows XP の場合：デスクトップ画面でマウスを右クリック → プロパティ → 設定 → 画面の解像度を 1024×768 に合わせる。

Windows 7/8 の場合：デスクトップ画面でマウスを右クリック → 画面の解像度を 1024×768 に合わせる。

○発表終了後、必ず「映写席」にて PC をお受け取りください。

(3) 雑誌掲載について

「アルコールと医学生物学 vol.34」掲載のため和文原稿を発表当日、総合受付に提出して下さい。「アルコールと医学生物学」投稿規定をご参照ください。原稿の CD-R の提出もお願い致します。

「アルコールと医学生物学」投稿規定

【 原 稿 】

1. 各年度のアルコール医学生物学研究会において発表され、運営委員会で妥当と認められた論文を掲載する。
2. 著者（共著者を含む）は本研究会の会員でなければならない。
3. 原稿はその年度の学術集会の会長宛に、定められた期限内に送付しなければならない。
4. 原稿は表紙、本文、図、表、文献で構成される。

5. 表紙には論文題名、著者名およびその所属を日本語および英語の両方で記載する。
6. 本文の記述には新かなづかいを用い、度量衡は C.G.S. 単位に限る。文中の外国人名、化学品名（薬品名は一般名を用いること）などは原語（必ずタイプ）あるいは片カナを用い、大文字は固有名詞、ドイツ語名詞の頭文字および文頭に用いられている外国語の最初の文字に限る。

【図・表・写真】

7. 図・表・写真は白黒で、そのまま印刷できるほど明瞭なものでなければならない。カラー印刷、あるいはトレーシングを必要とする場合にはその実費を徴収する。
8. 図・表・写真の内容とその説明は日本語または英語のいずれかに統一し、本文中にその挿入箇所を朱書で指定する。

【文献】

9. 文献の記載順序は引用順とし、引用番号順に配列する。文献枚数は原稿枚数に含まれる。
10. 雑誌の場合は、引用番号、著者名（筆頭者を含めて最初の3名までとし、4名以上は他または et al とする）、論文題名、雑誌名、巻、頁（始—終）、西暦年号の順に記載する。雑誌名の略号については邦文文献は日本医学図書館協会編、日本医学雑誌略名表による、外国文献については Index Medicus 所載のものに準ずる。外国文献は必ずタイプすること。

（例）足立順子、溝井泰彦、福永龍繁、他：テトラヒドロイソキノリン尿中排泄量に対するアルコールの影響、アルコール代謝と肝、7：32-41，1998。

（例）Popper H, Lieber CS : Histogenesis of alcoholic fibrosis and cirrhosis in the baboon. Am J Pathol. 98 : 695-716, 1980.

11. 単行本の場合には、引用番号、著者名、（雑誌に準ずる）、題名、書名、版数、編者名、発行所、発行地、西暦年号、頁、（始—終）の順に記す。

（例）Harada S, Agarwal DP, Goedde HW : Aldehyde dehydrogenase : Its genetic implications with alcoholism. In : Biomedical Aspect of Alcohol and Alcoholism. (Ed) by Kameda T, Kuriyama K, Suwaki H, Gendaikaikakushitsu Publishing, Tokyo. 1988, pp.47-52.

（例）堤幹宏，高田昭：アルコール性肝線維症。「アルコール性肝障害．本邦における臨床とその特徴」竹内重五郎編、朝倉書店、東京、1988，PP.78-89.

【掲載料金】

12. 掲載料金は、刷り上り6頁（図・表・写真を含めて400字詰め原稿用紙約18枚に相当）までは無料とするが、それを越えた分には印刷実費を徴収する。
13. 別刷りは有料とする。

3. 懇親会

- (1) 日 時 平成27年1月23日（金）19:30
- (2) 会 場 ホテルグリーンパーク津「葵・橘・藤・萩」
- (3) 参加申込 総合受付にて参加費5,000円をお支払いの上、ご参加ください。

日 程 表

平成 27 年 1 月 23 日 (金)

- 08:30 開場
- 09:10 - 09:15 開会の辞
会長：竹井謙之 (三重大学 消化器内科学)
- 09:15 - 09:48 一般演題 1
座長：藤宮龍也 (山口大学医学部 法医学教室)
- 09:48 - 10:32 一般演題 2
座長：福永龍繁 (東京都監察医務院)
- 10:32 - 11:16 一般演題 3
座長：大熊誠太郎 (川崎医科大学 薬理学教室)
- 11:16 - 12:00 一般演題 4
座長：池嶋健一 (順天堂大学医学部 消化器内科)
- 12:15 - 13:05 ランチョンセミナー (共催：エーザイ株式会社・エーディア株式会社)
「NAFLD/NASH の診断と治療～その問題点を中心に～」
演者：橋本悦子 (東京女子医科大学 消化器内科)
座長：西原利治 (高知大学 消化器内科学)
- 13:10 - 15:59 シンポジウム「NASHとASH：病態解明の最先端」
司会：中島 淳 (横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学教室)
藤田尚己 (三重大学 消化器内科学)
- 16:10 - 17:00 アフタヌーンセミナー (共催：日本新薬株式会社)
「アルコール依存症の診断と薬物治療」
演者：樋口 進 (久里浜医療センター)
座長：竹井謙之 (三重大学 消化器内科学)
- 17:00 - 17:20 教育講演
Alcohol clamping method
演者：Vijay Ramchandani (NIAAA)
座長：樋口 進 (久里浜医療センター)
- 17:20 - 18:04 一般演題 5
座長：渡辺勲史 (東海大学医学部附属八王子病院 消化器内科)
- 18:10 - 18:40 総会
- 18:40 - 19:30 特別講演「アルコール性臓器障害の研究史を振り返って
ー今後の研究方向を考えるために」
演者：松崎松平 (東海大学医学部附属東京病院)
座長：竹井謙之 (三重大学 消化器内科学)
- 19:30 会員懇親会
グリーンパーク津 6 階「葵・橘・藤・萩」

平成 27 年 1 月 24 日（土）

- 08:00 開場
- 08:30 - 09:14 一般演題 6
座長：鈴木通博（川崎市立多摩病院）
- 09:14 - 09:47 一般演題 7
座長：土島 睦（金沢医科大学 肝胆膵内科）
- 10:00 - 10:50 モーニングセミナー（共催：大塚製薬株式会社）
「肝硬変の包括的なマネジメント」
演者：白石光一（東海大学医学部附属大磯病院 消化器内科）
座長：渡辺純夫（順天堂大学医学部 消化器内科）
- 10:50 - 11:34 一般演題 8
座長：大竹孝明（旭川医科大学臨床消化器・肝臓学診療連携講座）
- 11:50 - 12:40 ランチョンセミナー（共催：MSD 株式会社）
「C 型肝炎に対する最新の 3 剤療法
ー蓄積されたエビデンスと今後の治療戦略ー」
演者：中牟田誠（国立病院機構九州医療センター）
座長：高後 裕（旭川医科大学消化器・血液腫瘍制御内科学）
-

12:45 - 12:55 表彰式

12:55 - 13:00 閉会の辞
会長：竹井謙之（三重大学 消化器内科学）

シンポジウム

第1日目 平成27年1月23日(金)

13:10 - 15:59 シンポジウム「NASHとASH：病態解明の最先端」

司会：中島 淳（横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学教室）

藤田尚己（三重大学消化器内科学）

S-01. NASH 病態に対する最近の考え方

○ 米田政志

愛知医科大学内科学講座（消化器内科）

S-02. NASHと脂肪毒性、miR-122について

○ 中尾一彦¹⁾、赤澤祐子²⁾、宮明寿光¹⁾

1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器内科学

2) 長崎大学原爆後障害医療研究施設 腫瘍・診断病理学研究分野

S-03. NASH/NAFLDにおける肝 microRNA-27b の臓器移行を介した肥満形成メカニズム

○ 結束貴臣¹⁾、本多 靖¹⁾、小川祐二¹⁾、留野 渉¹⁾、今城健人¹⁾、

馬渡弘典¹⁾、藤田浩司¹⁾、米田正人¹⁾、斉藤 聡¹⁾、酒井英子²⁾、

水口裕之²⁾、和田孝一郎³⁾、中島 淳¹⁾

1) 横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学教室

2) 大阪大学大学院 薬理学研究科

3) 島根大学医学部 薬理学

S-04. NASH 病態における鉄代謝研究の新たな展開

○ 大竹孝明^{1,2)}、長谷部拓夢¹⁾、中嶋駿介¹⁾、澤田康司¹⁾、田中宏樹²⁾、

佐々木勝則^{2,3)}、藤谷幹浩¹⁾、高後 裕¹⁾

1) 旭川医科大学臨床消化器・肝臓学診療連携講座

2) 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野

3) 旭川医科大学消化管再生修復医学講座

S-05. 脂肪性肝炎の病態基盤としての肝内自然免疫系の変化

○ 池嶋健一、横川順子、新井久美子、今 一義、山科俊平、渡辺純夫

順天堂大学医学部消化器内科

S-06. 経口糖負荷試験における耐糖能異常からみた非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の肝線維化進展評価

○ 日野啓輔¹⁾、仁科惣治¹⁾、兵庫秀幸²⁾、川中美和³⁾、阿部雅則⁴⁾、

山下智省⁵⁾、佐藤秀一⁶⁾

1) 川崎医科大学肝胆膵内科学 2) 広島大学病院消化器・代謝内科

3) 川崎医科大学総合内科学2 4) 愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学

5) 下関医療センター消化器内科 6) 島根大学医学部附属病院第2内科

S-07. 臍切除後 NAFLD 発症に関する因子の検討

○ 片山和宏¹⁾、末吉弘尚¹⁾、高橋秀典²⁾

- 1) 大阪府立成人病センター肝胆膵内科
- 2) 大阪府立成人病センター外科

S-08. ASH と NASH：病態の差異

○ 湊 貴浩、林 伸彦、中村彰伸、道上洋二、平川祐希、角田真弘、松江泰弘、
齊藤 隆、福村 敦、尾崎一品、利國信行、土島 睦、堤 幹宏
金沢医科大学肝胆膵内科

S-09. NAFLD 肝における脂質代謝関連遺伝子の発現：AFLD との比較

○ 中牟田誠¹⁾、国府島庸之¹⁾、樋口野日斗¹⁾、吉本剛志¹⁾、福泉公仁隆¹⁾、
遠城寺宗近²⁾

- 1) 国立病院機構九州医療センター消化器内科
- 2) 福岡大学健康管理センター

S-10. ヒト好中球ペプチド-1 は ASH および NASH 動物モデルの病態進展に寄与する

○ 宇都浩文、指宿りえ、井戸章雄

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学

S-11. 脂肪肝に対する肥満と飲酒の影響について

○ 小野正文¹⁾、江口有一郎²⁾、兵庫秀幸³⁾、西原利治¹⁾

- 1) 高知大学医学部消化器内科学
- 2) 佐賀大学医学部肝疾患医療支援学講座 肝疾患センター
- 3) 広島大学医学部消化器・代謝内科

S-12. Voxel-Based Morphometry を用いたアルコール性肝障害患者の脳画像解析

○ 岩佐元雄¹⁾、諸岡留美¹⁾、吉川恭子¹⁾、宮地洋英¹⁾、杉本龍亮¹⁾、
田中秀明¹⁾、石田聡²⁾、長谷川浩司¹⁾、小林由直¹⁾、竹井謙之¹⁾

- 1) 三重大学消化器内科学
- 2) 桑名西医療センター内科

S-13. アルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝疾患における発癌

○ 橋本悦子、谷合麻紀子、徳重克年

東京女子医科大学 消化器内科

一般演題 第1日目 平成27年1月23日(金)

09:15 - 09:48 一般演題1

座長：藤宮龍也（山口大学医学部 法医学教室）

1. SIAM 現象へのアルコール代謝関連酵素の関与の検討（第一報）

○ 白鳥彩子、中川 碧、劉金耀、劉旭、藤宮龍也

山口大学大学院医学系研究科 法医・生体侵襲解析医学分野

2. 飲酒によるヘマトクリット値の変動－ALDH2 遺伝子多型による違い－

○ 大嶋俊二¹⁾、長谷場健²⁾、神田智正¹⁾、大野曜吉²⁾

1) アサヒグループホールディングス株式会社 イノベーション研究所

2) 日本医科大学法医学教室

3. アルコール依存症男性の血算（赤血球・白血球・血小板）の断酒後の変化とアルコール・アセトアルデヒド代謝酵素の遺伝子多型との関連

○ 横山 颯¹⁾、水上 健¹⁾、松井敏史²⁾、木村 充¹⁾、松下幸生¹⁾、樋口 進¹⁾、丸山勝也¹⁾、横山徹爾³⁾

1) 国立病院機構久里浜医療センター

2) 杏林大学高齢診療科

3) 国立保健医療科学院生涯 健康促進部

09:48 - 10:32 一般演題2

座長：福永龍繁（東京都監察医務院）

4. マウス心筋細胞への慢性アルコール摂取の影響

○ 小澤周二¹⁾、池松和哉²⁾、池村真弓¹⁾、村瀬壮彦²⁾、中川泰久¹⁾、清藤佑馬¹⁾、那谷雅之¹⁾

1) 三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻基礎医学系講座法医学科学分野

2) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻社会医療科学講座法医学分野

5. 凝固系因子による血管内皮細胞および肝細胞の炎症応答に及ぼすエタノールの作用

○ 中村知瑞¹⁾、ダレッサンドロ・ガバザ・コリナ²⁾、岩佐元雄³⁾、戸田雅昭²⁾、北川義徳¹⁾、ガバザ・エステバン²⁾、竹井謙之³⁾

1) サントリービジネスエキスパート株式会社 品質保証本部・安全性科学センター

2) 三重大学大学院医学系研究科 病態解明医学講座 免疫学

3) 三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学

6. マウスにおけるアルコールと動脈硬化誘発食が腹部大動脈中の単球走化性蛋白質-1と内皮細胞修復遺伝子発現へもたらす影響

○ 劉金耀、高瀬 泉、白鳥彩子、劉旭、藤宮龍也

山口大学大学院医学系研究科 法医・生体侵襲解析医学分野

7. 血小板の異なるメカニズムを介するカルシウム流入および凝集能へのレスベラトロールの作用

○ 丸茂幹雄、若林一郎

兵庫医科大学 環境予防医学講座

10:32 – 11:16 一般演題 3

座長：大熊誠太郎（川崎医科大学 薬理学教室）

8. エタノール誘発報酬効果の逆耐性形成における type 1 1,4,5-trisphosphate receptors (IP₃Rs-1) の関与

○ 黒川和宏、水野晃治、大熊誠太郎

川崎医科大学 薬理学教室

9. アルコール依存症モデルにおける NKCC1 の役割

○ 水野晃治、黒川和宏、大熊誠太郎

川崎医科大学薬理学教室

10. アルコール性障害が関与する難治性うつ病の病態基盤－血中・脳中 BDNF 値の変動解析から－

○ 古瀬研吾¹⁾、木川昌康¹⁾、辻野華子¹⁾、岩本 倫¹⁾、石井貴男¹⁾、田山真矢^{1,2)}、
鵜飼 渉¹⁾、橋本恵理¹⁾、河西千秋¹⁾、齋藤利和^{1,2)}

1) 札幌医科大学医学部神経精神医学講座

2) 幹メンタルクリニック・北仁会精神医学研究所

11. Lieber-DeCarli モデルラットを用いたアルコール性小脳障害のプロテオーム解析

○ グリミレ アブライティ¹⁾、澤井 撰¹⁾、佐藤 守¹⁾、山田真子¹⁾、曾川一幸²⁾、
野村文夫¹⁾

1) 千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学

2) 麻布大学生命環境科学部

11:16 – 12:00 一般演題 4

座長：池嶋健一（順天堂大学医学部 消化器内科）

12. 慢性飲酒による肝虚血再灌流障害への影響の検討

○ 林 伸彦、齊藤 隆、中村彰伸、道上洋二、平川祐希、角田真弘、湊 貴浩、
松江泰弘、福村 敦、尾崎一晶、利國信行、土島 睦、堤 幹宏

金沢医科大学肝胆膵内科

13. パルミチン酸単独が引き起こす肝臓における炎症細胞浸潤と線維化に関する検討

○ 小川祐二、本多 靖、結束貴臣、留野 渉、今城健人、馬渡弘典、藤田浩司、
齊藤 聡、中島 淳

横浜市立大学大学院肝胆膵消化器病学教室

14. L- カルニチンによる脂質代謝制御と脂肪性肝炎の抑制効果－高脂肪食負荷マウスを用いた検討－

○ 今 一義、池嶋健一、渡辺純夫
順天堂大学医学部消化器内科

15. ニコチンによるオートファジー抑制と肝細胞内脂質代謝変化

○ 山科俊平、泉 光輔、稲見義宏、青山友則、内山 明、今 一義、池嶋健一、
佐藤信紘、渡辺純夫
順天堂大学医学部消化器内科

17:20 – 18:04 一般演題 5

座長：渡辺勲史（東海大学医学部附属八王子病院 消化器内科）

16. 入院患者にみるアルコール性肝疾患の現状

○ 尾下正秀
大阪警察病院 内科

17. アルコール性肝硬変と C 型肝硬変の比較：門脈圧亢進を伴う Child-Pugh A 症例での検討

○ 榎本平之、西口修平
兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科

18. アルコール性および非アルコール性非 B 非 C 肝臓の臨床像

○ 尾下正秀
大阪警察病院 内科

19. 本邦におけるアルコール性肝臓の実態と飲酒量による肝臓がんへの影響

○ 堀江義則¹⁾、山岸由幸²⁾、海老沼浩利²⁾、金井隆典²⁾

1) 国際医療福祉大学 山王病院 消化器内科

2) 慶應義塾大学医学部消化器内科

12:15 – 13:05 ランチョンセミナー（共催：エーザイ株式会社・エーディア株式会社）

「NAFLD/NASH の診断と治療～その問題点を中心に～」

演者：橋本悦子（東京女子医科大学消化器内科）

座長：西原利治（高知大学消化器内科学）

13:10 – 15:59 シンポジウム「NASHとASH：病態解明の最先端」

司会：中島 淳（横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学教室）

藤田尚己（三重大学消化器内科学）

- 16:10 – 17:00** アフタヌーンセミナー（共催：日本新薬株式会社）
「アルコール依存症の診断と薬物治療」
演者：樋口 進（久里浜医療センター）
座長：竹井謙之（三重大学消化器内科学）
- 17:00 – 17:20** 教育講演
Alcohol clamping method
演者：Vijay Ramchandani (NIAAA)
座長：樋口 進（久里浜医療センター）
- 18:10 – 18:40** 総会
- 18:40 – 19:30** 特別講演「アルコール性臓器障害の研究史を振り返って
—今後の研究方向を考えるために」
演者：松崎松平（東海大学医学部附属東京病院）
座長：竹井謙之（三重大学消化器内科学）
- 19:30 –** 会員懇親会
第1日目の総括：佐藤信紘（順天堂大学理事・名誉教授）
グリーンパーク津6階「葵・橘・藤・萩」

一般演題 第2日目 平成27年1月24日(土)

08:30 - 09:14 一般演題 6

座長：鈴木通博（川崎市立多摩病院）

20. アルコール性肝障害の急性期における Fibroscan 肝硬度の意義

○ 菊池真大^{1) 2)}、堀江義則³⁾、菊池美穂¹⁾、高橋正彦¹⁾、梅田瑠美子²⁾、塩澤宏和²⁾、西崎泰弘²⁾、山岸由幸⁴⁾、加藤眞三⁴⁾、金井隆典⁴⁾

- 1) 国立病院機構東京医療センター 消化器科
- 2) 東海大学医学部附属東京病院 消化器内科
- 3) 国際医療福祉大学山王病院 消化器内科
- 4) 慶應義塾大学消化器内科

21. アルコール性肝障害と NAFLD における MRI の Star Map を用いた肝内鉄沈着の検討

○ 今城健人、本多 靖、結束貴臣、小川祐二、中島 淳
横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学教室

22. 非アルコール性脂肪性肝疾患における Xenon CT の診断能の検討

○ 重福隆太¹⁾、高橋秀明^{1,4)}、吉田良仁¹⁾、末谷敬吾¹⁾、中野弘康¹⁾、田村知大¹⁾、平石哲也¹⁾、野口陽平¹⁾、服部伸洋¹⁾、中原一有¹⁾、池田裕喜¹⁾、松永光太郎¹⁾、松本伸行¹⁾、奥瀬千晃^{1,2)}、佐瀬茂³⁾、伊東文生¹⁾、鈴木通博^{1,2)}

- 1) 聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科
- 2) 川崎市立多摩病院 消化器・肝臓内科
- 3) 安西メディカル（株）
- 4) 札幌しらかば台病院

23. 簡便なバイオマーカーを用いた糖尿病内科医からの NAFLD/NASH 患者リクルート

ー IGT/DM 合併 NAFLD 438 症例における多施設検討ー

○ 結束貴臣¹⁾、米田正人¹⁾、本多 靖¹⁾、小川祐二¹⁾、今城健人¹⁾、藤田浩司¹⁾、角田圭雄²⁾、兵庫秀幸³⁾、川口 巧⁴⁾、小野正文⁵⁾、中島 淳¹⁾、江口有一朗⁶⁾

- 1) 横浜市立大学大学院肝胆膵消化器病学教室
- 2) 京都府立医科大学消化器内科
- 3) 広島大学消化器・代謝内科
- 4) 久留米大学内科学講座
- 5) 高知大学消化器内科学
- 6) 佐賀大学医学部肝疾患医療支援学講座

09:14 – 09:47 一般演題 7

座長：土島 睦（金沢医科大学 肝胆膵内科）

24. アルコール肝障害患者の腸内フローラに関する分子生物学的検討

- 谷合麻紀子、五十嵐悠一、児玉和久、小木曾智美、鳥居信之、徳重克年、橋本悦子

東京女子医科大学 消化器内科

25. 飲酒時の尿中エストロゲン量の変動に関する検討

- 池嶋健一¹⁾、田村圭香²⁾、福原京子¹⁾、今 一義¹⁾、山科俊平¹⁾、渡辺純夫¹⁾

- 1) 順天堂大学医学部消化器内科
2) 日本放送協会 制作局 科学・環境番組部

26. 肥満 NAFLD と非肥満 NAFLD における遺伝子多型の検討

- 本多 靖¹⁾、結束貴臣¹⁾、小川祐二¹⁾、留野 渉¹⁾、今城健人¹⁾、馬渡弘典¹⁾、藤田浩司¹⁾、米田正人¹⁾、斉藤 聡¹⁾、兵庫秀幸²⁾、越智秀典²⁾、茶山一彰²⁾、上野隆登³⁾、堀田紀久子⁴⁾、中島 淳¹⁾

- 1) 横浜市立大学大学院肝胆膵消化器病学教室
2) 広島大学病院分子病態制御内科学
3) 久留米大学病院先端癌治療研究センター
4) 京都大学大学院医学研究科 ファーマコゲノミクスプロジェクト

10:50 – 11:34 一般演題 8

座長：大竹孝明（旭川医科大学臨床消化器・肝臓診療連携講座）

27. 人間ドック受診者における適正飲酒の検討

- 本多 靖¹⁾、結束貴臣¹⁾、小川祐二¹⁾、留野 渉¹⁾、今城健人¹⁾、馬渡弘典¹⁾、藤田浩司¹⁾、米田正人¹⁾、斉藤 聡¹⁾、郡司俊秋²⁾、中島 淳¹⁾

- 1) 横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学教室
2) NTT 東日本関東病院 予防医学センター

28. 少量の飲酒は脂肪肝の発症を抑制する

- 小嶋清一郎¹⁾、伊藤裕幸¹⁾、高清水眞二¹⁾、白井孝之¹⁾、市川仁志¹⁾、永田順子¹⁾、水上 創¹⁾、白石光一²⁾、松崎松平³⁾、渡辺勲史¹⁾

- 1) 東海大学医学部附属八王子病院 消化器内科
2) 東海大学医学部附属大磯病院 消化器内科
3) 東海大学医学部附属東京病院 消化器内科

29. 日本人女性における飲酒と肥満度および血糖レベルとの関連性

- 下村智子、若林一郎

兵庫医科大学環境予防医学講座

30. 溶血性貧血を合併した重症アルコール性肝硬変にカルニチンが有効であった一例

○ 白石光一¹⁾、中原史雄¹⁾、後町成輔¹⁾、出口隆造¹⁾、峯 徹哉²⁾

- 1) 東海大学医学部附属大磯病院消化器内科
 - 2) 東海大学医学部内科学系消化器内科
-

10:00 – 10:50 モーニングセミナー（共催：大塚製薬株式会社）

「肝硬変の包括的なマネジメント」

演者：白石光一（東海大学医学部附属大磯病院消化器内科）

座長：渡辺純夫（順天堂大学医学部 消化器内科）

11:50 – 12:40 ランチオンセミナー（共催：MSD 株式会社）

「C 型肝炎に対する最新の 3 剤療法

－蓄積されたエビデンスと今後の治療戦略－」

演者：中牟田誠（国立病院機構九州医療センター）

座長：高後 裕（旭川医科大学消化器・血液腫瘍制御内科学）

12:45 – 12:55 表彰式

12:55 – 13:00 閉会の辞

会長：竹井謙之（三重大学消化器内科学）

ランチオンセミナー

平成 27 年 1 月 23 日（金）12:15 ～ 13:05

「NAFLD/NASH の診断と治療 ～その問題点を中心に～」

演者：橋本悦子（東京女子医科大学 消化器内科）
座長：西原利治（高知大学 消化器内科学）

共催：エーザイ株式会社・エーディア株式会社

ランチオンセミナー

平成 27 年 1 月 24 日（土）11:50 ～ 12:40

「C 型肝炎に対する最新の 3 剤療法
－蓄積されたエビデンスと今後の治療戦略－」

演者：中牟田誠（国立病院機構九州医療センター）
座長：高後 裕（旭川医科大学 消化器・血液腫瘍制御内科学）

共催：MSD 株式会社

アフタヌーンセミナー

平成 27 年 1 月 23 日（金）16:10 ～ 17:00

「アルコール依存症の診断と薬物治療」

演者：樋口 進（久里浜医療センター）

座長：竹井謙之（三重大学 消化器内科学）

共催：日本新薬株式会社

モーニングセミナー

平成 27 年 1 月 24 日（土）10:00 ～ 10:50

「肝硬変の包括的なマネジメント」

演者：白石光一（東海大学医学部附属大磯病院 消化器内科）

座長：渡辺純夫（順天堂大学医学部 消化器内科）

共催：大塚製薬株式会社

特別講演

平成 27 年 1 月 23 日（金）18:40 ～ 19:30

「アルコール性臓器障害の研究史を振り返って
－今後の研究方向を考えるために」

演者：松崎松平（東海大学医学部附属東京病院）

座長：竹井謙之（三重大学 消化器内科）

アルコール性臓器障害の研究史を振り返って —今後の研究方向を考えるために

東海大学東京病院 消化器肝臓病内科 松崎松平（東海大学名誉教授）

最近、今回の会長 竹井謙之教授を中心に編集された著書「NASH・アルコール性肝障害の診療をきわめる：基本から最前線まで」が文光堂より出版された。執筆陣には肝臓病学を代表する研究者や臨床医の名前が揃い、最新知見も含め重要なポイントが簡潔に記述されている。序文にあるごとく、両疾患分の研究と臨床を密接に関連づけるべきという竹井教授の明確な考えの下に企画された著書である。本研究会 JASBRA は肝のみならずアルコールの全臓器への作用に関する研究会である。しかし本書が目指す今後の肝臓研究の方向性への提案は、アルコール研究全般の在り方に共通することであろう。

近年の本研究会を振り返ると、研究の新しい展開や見直しの必要性が主題として掲げられることが多い。しかし活性化の呼び掛けや企画の努力にも拘らず、十分な活性化効果が上がっていないのがアルコール研究の近年の実情と思われる。

一方、NAFLD や NASH の研究発表は年々増加し、一般の関心は本家であった ASH とは完全に主客逆転の状態となっている。従来重視度が低かった NAFLD が、糖尿病や動脈硬化性疾患など生活習慣病や発がんとの関連において新たな脚光を浴びつつある。以前とは異なる視点からの研究により、脂肪肝研究に新たな展開が生まれてきたことの意義は大きい。しかしこの流れは消化器・肝臓病研究者から発したものではなく、肥満や糖尿病研究グループに主導権を取られていることは、肝臓研究者にとっては残念と言わざるを得ない。しかし学会を賑わせている NAFLD、NASH 関連演題の内容に関しては、時代の流れに乗った類似演題や論文も多いと感じさせられる。また研究レベルとしては優れている研究とは言え、肝臓専門家の観点からは何か違和感のある研究も少なくない。自ら肝生検組織像を観察し、栄養代謝や肝循環、免疫異常や合併症等の検査や治療に取り組む肝臓病臨床の実態が、発表内容から感じられないものもある。特に臨床研究では、発生原因が曖昧なままでデータが論じられている場合も多い。文頭の著書にも「薬剤起因による“NASH”は NASH ではない？」（小野、西原）や「two-hit theory vs. multiparallel theory」（寺井、坂井田）など現在の曖昧な点や既定通念への討議も行われている。

一方、アルコール性肝障害は、基礎、臨床の両面において、既に世界における長年の科学研究の蓄積により高いレベルで詳細に解明されている。発生原因はアルコールとアセトアルデヒド、それらの代謝に伴う活性酸素（ROS）発生と Redox Shift による慢性代謝変化ときわめて明快である。アルコールという化学物質による代謝、循環、内分泌、脳神経機能、発がんなど全臓器の病態がある程度まで判明している点では、NASH 研究の比ではないと言えよう。また今後は技術の進歩により一層興味ある科学的研究が可能になるであろう。今後は蓄積されたアルコール性肝障害の科学知見を活かしてこそ、NAFLD や NASH の研究をより早く生活習慣病や老化の対策に活かすことに繋がるのと思われる。

またアルコールの医療における影響は、病気との関係のみならず、代謝、栄養、薬剤効果、手術への影響等々全臨床分野において求められる知識であろう。医療施設における適切な臨床指導やコンサルテーションに応じられる医師の育つことを期待したい。

教育講演

平成 27 年 1 月 23 日（金）17:00 ~ 17:20

Alcohol clamping method

演者：Vijay Ramchandani (NIAAA)

座長：樋口 進（久里浜医療センター）

Exposure-Response Relationship for Alcohol and Risk for Alcohol Use Disorder

Vijay A. Ramchandani, Ph.D.

Section on Human Psychopharmacology, NIAAA, NIH, USA.

It is well-recognized that alcohol use disorder has a tremendously negative global impact on health, work, family, and relationships in affected individuals, and a substantial burden on society as a whole. There is an urgent need to understand the risk factors for development of alcohol problems as well as to advance treatments for this debilitating disorder. Research on the clinical pharmacology, i.e., the pharmacokinetics and pharmacodynamics of alcohol, and a better understanding of the sources of variability, both genetic and environmental, that contribute to the risk of developing alcohol use disorder, is critical to achieving this goal. Moreover, an improved understanding of the brain systems underlying the effects of alcohol can lead to the development of novel pharmacotherapeutic agents for the treatment of alcohol use disorder.

Dr. Ramchandani's presentation will focus on research advances in evaluating genetic and environmental determinants of variability in the clinical pharmacology of alcohol in humans. His presentation will include examples of his own research that utilize novel intravenous alcohol administration paradigms to provide a platform of highly controlled alcohol exposure, combined with behavioral, neuroendocrine, electrophysiological, and functional imaging measures, towards his overall goal of understanding the relationship between the acute and adaptive response to alcohol and risk factors for the development of alcohol use disorder.

シンポジウム

演題 S-01 ~ S-13

平成 27 年 1 月 23 日（金）13:10 ~ 15:59

「NASH と ASH：病態解明の最先端」

司会：中島 淳（横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学教室）
藤田尚己（三重大学 消化器内科学）

S-01. NASH 病態に対する最近の考え方

○ 米田政志

愛知医科大学内科学講座（消化器内科）

New Aspect of the Pathogenesis for NASH

Masashi Yoneda

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Aichi Medical University

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は過度のアルコール摂取がないにもかかわらずアルコール性肝障害と類似の病理所見を呈する疾患群として 1980 年に報告されたが、その病態は十分に解明されていない。一般に肥満、特に内臓肥満を元とするインスリン抵抗性が大きく関与することからメタボリックシンドロームの肝臓での表現型と考えられている。NASH の発症・進展には 1998 年に Day らが提唱した two-hit theory は広く受け入れられてきた。それまでの臨床経過の観察から、まず肝細胞に脂肪沈着が起こること（first hit）で脂肪肝（steatosis、NAFL）が発症し、そこに肝細胞障害、炎症・線維化を起こさせる種々の要因が加わることで（second hit）で NASH に進展するという仮説である。この仮説は時系列で NASH の発症を理解する上で解りやすく first hit として過食、肥満、運動不足などによるインスリン抵抗性が、second hit として酸化ストレス、炎症性サイトカイン、過酸化脂質などが想定されていた。しかし、肝脂肪化と炎症が同時あるいは炎症が肝脂肪化に先行することも想定される様になり、NASH の発症・進展においてこの two-hit theory では説明しきれない病態があることが明らかになってきた。そこで 2010 年に Tilg らは multiple parallel hits hypothesis を提唱した。すなわち腸管や脂肪組織由来のサイトカインやアディポカイン、腸内細菌由来成分といったものが段階的ではなく並行して作用して炎症・脂肪変性を起こすというものである。実際に first hit と second hit を明確に区別することは困難であり、複数の因子が同時に関連しながら肝に作用して NASH の発症・進展に関与すると考えた方が自然であり、最近では multiple parallel hits hypothesis が支持される傾向にある。NASH 発症に関与する要因としてはアディポサイトカインの分泌異常、インスリン抵抗性、酸化ストレス、腸内細菌異常や遺伝的要因も考えられており、これらが複合的に作用しているものと想定される。本シンポジウムでは、これら NASH 病態に対する最近の考え方を概説する。

S-02. NASHと脂肪毒性、miR-122について

○ 中尾一彦¹⁾、赤澤祐子²⁾、宮明寿光¹⁾

1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器内科学

2) 長崎大学原爆後障害医療研究施設 腫瘍・診断病理学研究分野

Impact of lipotoxicity and miR-122 in NASH development

Kazuhiko Nakao¹⁾, Yuko Akazawa²⁾, Hisamitsu Miyaaki¹⁾

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

2) Department of Tumor and Diagnostic Pathology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University

【目的】

- ① NASHの病態進展に、飽和遊離脂肪酸による肝細胞障害いわゆる脂肪毒性の関与が注目されている。我々は、飽和遊離脂肪酸による肝細胞障害に対する不飽和遊離脂肪酸、並びにXBP-1活性化阻害剤であるトヨカマイシンの影響を検討した。
- ② 近年、miR-122ノックアウトマウスはNASHを発症し肝癌が発生することが報告された。そこで、NAFLD患者肝組織、血清中のmiR-122発現量と肝脂肪化、肝線維化の関連について検討を行った。

【方法】

- ① 培養ヒト肝癌細胞並びに初代培養ラット肝細胞を用い、飽和遊離脂肪酸：パルミチン酸による小胞体ストレス（CHOP誘導、JNKリン酸化）、アポトーシス誘導、肝細胞脂肪沈着に対する、不飽和遊離脂肪酸：パルミトレイン酸、並びにトヨカマイシンの影響を検討した。ファーストフード食によるマウスNASHモデルを用いてトヨカマイシン投与の影響を検討した。
- ② NAFLD、67症例の肝生検組織ならびに血清中のmiR-122発現量をReal time PCRで測定し、両者の相関、並びに肝脂肪化、線維化との関連を検討した。

【結果】

- ① パルミチン酸は培養肝細胞においてCHOP、JNKリン酸化を誘導し、アポトーシスを誘導し、明らかな脂肪毒性を示した。パルミトレイン酸、並びにトヨカマイシンをパルミチン酸と同時に添加すると、これらの変化はキャンセルされ、脂肪毒性は抑制された。一方、肝細胞脂肪沈着に関しては、パルミトレイン酸は脂肪滴の増加、トヨカマイシンは脂肪滴

の減少を来した。マウス NASH モデルに於いて、トヨカマイシン投与マウスは脂肪肝が軽減していた。

- ② 肝組織中と血清中の miR-122 の発現量は有意な相関を示した。miR-122 の発現量は肝脂肪化の強い症例で有意に高く、線維化進展例では有意に低いことが明らかとなった。

【結語】

- ① 不飽和遊離脂肪酸ならびにトヨカマイシンは、飽和遊離脂肪酸による脂肪毒性を軽減し肝保護的に働くことが明らかとなった。
- ② 血清中 miR-122 は、NASH 進展のバイオマーカーとなる可能性が示された。

S-03. NASH/NAFLD における肝 microRNA-27b の臓器移行を介した

肥満形成メカニズム

○ 結束貴臣¹⁾、本多 靖¹⁾、小川祐二¹⁾、留野 渉¹⁾、今城健人¹⁾、馬渡弘典¹⁾、藤田浩司¹⁾、米田正人¹⁾、斉藤 聡¹⁾、酒井英子²⁾、水口裕之²⁾、和田孝一郎³⁾、中島 淳¹⁾

- 1) 横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学教室
- 2) 大阪大学大学院 薬理学研究科
- 3) 島根大学医学部 薬理学

The Mechanism of obese formation via the organ shift of hepatic microRNA-27b in NASH/NAFLD

Takaomi Kessoku¹⁾, Yasushi Honda¹⁾, Yuji Ogawa¹⁾, Wataru Tomeno¹⁾, Kento Imajo¹⁾, Hironori Mwatari¹⁾, Koji Fujita¹⁾, Masato Yoneda¹⁾, Satoru Saito¹⁾, Eiko Sakai²⁾, Hiroyuki Mizuguchi²⁾, Koichiro Wada³⁾, Atsushi Nakajima¹⁾

- 1) Department of Gastroenterology, Yokohama City University Graduate School of Medicine
- 2) Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
- 3) Department of pharmacology, Shimane University Graduate School of Medicine

【目的】 microRNA (miR) は、発生や分化に重要な役割を呈しており、その生合成として、ゲノムから切り出された Primary-miR (Pri) は、核や細胞質に存在する酵素により切り取られ、miR を形成する。また、エクソソームは、血清などすべての体液に存在する球形物質で、miR を内包し、細胞間を行き来している。NASH/NAFLD は、肝臓におけるメタボリックシンドローム (MS) の表現型として知られており、我々は、昨年の本学会で、ヒト NASH 患者における網羅的遺伝子解析の結果、肝 miR-27b (27b) が有意に亢進していることを示し、機能解析の結果から、肝 27b 過剰発現は、単独で NASH/NAFLD 病態をきたすことを報告した。さらに肝 27b 過剰発現は同時に肥満を呈していた。そこで我々は、27b を介した MS の病態解明について、肝・内臓脂肪間ネットワークの検討を中心に行った。

【方法、結果、考察】 C57/B6J マウスを用いて、普通食負荷マウス (BD 群) と高脂肪負荷マウス (HFD 群) における経時的な肝・内臓脂肪 27b の発現を調べたところ、HFD 群において共に有意な亢進を示した。しかしながら、HFD 群で肝 Pri-27b は有意な亢進を示してい

たが、驚くべきことに内臓脂肪 Pri-27b の亢進は認めなかった。したがって我々は、肝臓から内臓脂肪へ 27b が伝播しているのではないかと仮説を立て、HFD 群血清エクソソーム中の 27b を測定したところ、有意な亢進を認めた。また、脂肪組織に対する 27b の Direct な役割を検討するために、3T3L1 細胞を用いて、27b をトランスフェクションしたところ、有意な脂肪蓄積をきたした。さらに、我々は、肝細胞特異的 27b 過剰発現マウスを用いて検討したところ、著明な内臓脂肪量の増加を呈していた。

【結語】 HFD 負荷において、肝 27b が誘導され、肝では NAFLD 病態の形成を行う。27b は、血清エクソソームを介して内臓脂肪に伝播し、肥満病態に関与している可能性が示唆された。

S-04. NASH 病態における鉄代謝研究の新たな展開

○ 大竹孝明^{1,2)}、長谷部拓夢¹⁾、中嶋駿介¹⁾、澤田康司¹⁾、田中宏樹²⁾、
佐々木勝則^{2,3)}、藤谷幹浩¹⁾、高後 裕¹⁾

- 1) 旭川医科大学臨床消化器・肝臓学診療連携講座
- 2) 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野
- 3) 旭川医科大学消化管再生修復医学講座

Development of iron metabolism study in NASH pathogenesis

Takaaki Ohtake^{1,2)}, Takumu Hasebe¹⁾, Shunsuke Nakajima¹⁾, Koji Sawada¹⁾,
Hiroki Tanaka²⁾, Katsunori Sasaki²⁾³⁾, Mikihiro Fujiya¹⁾, Yutaka Kohgo¹⁾

- 1) Department of Clinical Gastroenterology and Hepatology on Co-operative Network, Asahikawa Medical University
- 2) Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Department of Medicine, Asahikawa Medical University
- 3) Department of Gastrointestinal Immunology and Regenerative Medicine, Asahikawa Medical University

【目的】 NAFLD に合併する肝内鉄過剰は酸化ストレスによって肝硬変、肝癌への進展に関与する。ALD や C 型肝炎においては、鉄代謝調節因子ヘプシジン発現低下が合併する 2 次性鉄過剰症の原因と指摘されているが、NAFLD の鉄過剰の機序については一定の見解がない。また、過剰な鉄が酸化ストレスだけでなく肝細胞の糖・脂質代謝にどのように影響しているかは明らかとなっていない。我々は脂肪肝が鉄代謝に与える影響、さらに鉄過剰が肝細胞の糖・脂質代謝に与える影響を明らかにするために網羅的遺伝子解析を行った。

【方法】 高出力シーケンサー Ion Proton (Life Technologies) を用いて高脂肪食負荷マウス脂肪肝におけるトランスクリプトーム解析を行った。CLC Genomics Workbench を用いて個々の遺伝子発現量として RPKM 値 (Reads Per Kilobase of exon model per Million mapped reads) を算出し、RPKM 値の比の絶対値が 1.5 倍以上かつ Student t 検定の P 値が 0.05 未満を発現変動遺伝子として抽出した。同様に 2.5% 鉄含有食で飼育した軽度鉄過剰モデルと 10 mg デキストラン鉄を 5 日間腹腔内投与した高度鉄過剰モデルの肝組織に関してトランスクリプトーム解析を行った。

【結果】 高脂肪食負荷マウス脂肪肝の 38114 種類の解析遺伝子のうち、発現変動遺伝子数は 2314 種類であった。このうち、ヘプシジン発現に関連する遺伝子は *Bmp4*, *Bmper* (BMP

binding endothelial regulator) , *Epor* (エリスロポエチン受容体) , *Gdf15* (増殖分化因子15) , *Hamp* (ヘプシジン) , *Hfe2* (ヘモジュベリン) の6遺伝子であった。*Bmp4*, *Bmper*, *Hfe2* の3遺伝子が関与するBMPシグナルのSMADリン酸化は低下していた。*Bmper* 発現増加はそれに対応する発現変動であった。初代培養細胞の検討でBMPER発現局在は非実質細胞であった。ヘプシジン発現に対する抑制調節において、BMPERによる非実質細胞から実質細胞へのパラクライン調節機構の存在を示した。

軽度鉄過剰モデルで326遺伝子、高度鉄過剰モデルで2928遺伝子の発現変動が認められた。このうち細胞内糖・脂質代謝に関連する酵素の遺伝子は軽度鉄過剰モデルではコレステロール合成関連酵素 (*Hmgcs1*, *Fdps*, *Lss* 等) の発現亢進が認められ、高度鉄過剰モデルではβ酸化酵素 (*Acadm*, *Acadl* 等)、糖代謝関連酵素 (*Hk1*, *Pk* 等) の発現亢進が認められ、肝組織内では蓄積した鉄量に依存して糖・脂質代謝がダイナミックに変動することが示唆された。さらに蛋白質プレニル化酵素 (*Fnta*, *Ggps* 等) の発現亢進があり、細胞増殖シグナル伝達に関与する低分子G蛋白質の細胞膜局在化を促進する蛋白プレニル化が恒常的に促進されていることが示唆された。

【結語】 NAFLに合併する鉄過剰症の病態メカニズムにはBMPシグナル制御分子BMPER発現亢進が関与している。肝組織における鉄過剰は酸化ストレスだけでなく、肝細胞の糖・脂質代謝の異常を誘導し、その代謝産物の影響下で細胞増殖シグナルを促進している。

S-05. 脂肪性肝炎の病態基盤としての肝内自然免疫系の変化

○ 池嶋健一、横川順子、新井久美子、今 一義、山科俊平、渡辺純夫
順天堂大学医学部消化器内科

Role of hepatic innate immune responses in pathogenesis of steatohepatitis.

Kenichi Ikejima, Junko Yokokawa, Kumiko Arai, Kazuyoshi Kon,
Shunhei Yamashina, Sumio Watanabe
Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine

【目的】脂肪性肝炎の発症・進展には肝内免疫応答が重要な役割を担っていることが示唆されている。脂肪性肝炎を自然発症する複数のモデルマウスで、マクロファージやNKT細胞などの肝内免疫担当細胞に異常があることが報告されているが、制御性T細胞（Treg）の病態への関与については不明な点が多い。そこで今回私たちは、メタボリックシンドロームモデル動物であるKK-A^yマウスにおける、肝内CD4⁺Foxp3⁺制御性T（Treg）細胞の発現動態を解析するとともに、抗CD25抗体投与によるTreg枯渇条件下での脂肪性肝炎発症について検討を加えた。

【方法】雄性KK-A^yおよびC57Bl/6マウス（8週齢）を実験に供した。一部のC57Bl/6マウスには抗CD25抗体（50 μ g/body）ないしコントロールIgGを週2回投与しつつ高脂肪食を4週間自由摂食させた。肝組織像を評価するとともに、肝組織中の中性脂肪含量を測定した。肝組織中でのTNF α 、CCL2および脂質代謝関連分子のmRNA発現をリアルタイムPCR法で測定した。肝単核球をPercoll比重遠心法で単離し、肝内単核球中のCD4⁺Foxp3⁺Treg細胞数をフローサイトメトリーで解析した。また、肝内単核球から磁気細胞分離を用いてCD4⁺CD25^{high}（Treg）細胞を分離し、細胞内の抗炎症性サイトカイン（IL-10、TGF β 、IL-4、IL-13）とFoxp3のmRNA発現をリアルタイムRT-PCR法で検出した。

【結果】8週齢の時点で、KK-A^yマウスの体重、肝重量、血清ALT値はコントロールのBl/6マウスに比べ有意に上昇していた。肝組織では肝脂肪沈着を認め、sterol regulatory element-binding protein-1c（SREBP1c）、fatty acid synthase（FAS）、enoyl-CoA hydratase（Ehhadh）mRNAの有意な発現亢進を認めた。8週齢の時点でのCD4⁺Foxp3⁺Treg細胞分画は、Bl/6では総リンパ球の1.1%であったのに対し、KK-A^yマウスでは2.1%と有意に上昇していた。CD4⁺CD25^{high}細胞は、Bl/6とKK-A^yマウスのいずれでもフローサイトメトリーでは90%以上の細胞がFoxp3陽性であったが、Foxp3 mRNA発現は後者で49.8%と有

意に低下していた。また、KK-A^y マウスから単離した CD4⁺CD25^{high} (Treg) 細胞は IL-10、TGF β 、IL-4、IL-13 の mRNA 発現が有意に低値であった。一方、B1/6 マウスへの CD25 抗体の単回投与で肝内 CD4⁺Foxp3⁺Treg は約 1/5 に減少し、高脂肪食と共に CD25 抗体を 4 週間反復投与した際にも Treg 分画はコントロール IgG 群の約 1/3 に減少した。高脂肪食摂取による肝脂肪化は CD25 抗体投与により明らかに増強し、肝内中性脂肪含量もコントロール IgG 群より約 35% 増加した。CD25 抗体投与群では、肝組織中の TNF α と CCL2 の mRNA 発現は共にコントロール IgG 群より有意な上昇を認めた。高脂肪食で誘導される SREBP1c、FAS および Ehhadh の mRNA 発現亢進も CD25 抗体投与により有意に増強した。

【結論】 KK-A^y マウスでは、脂肪性肝炎の初期段階から肝 CD4⁺Foxp3⁺ Treg 細胞が数的には増加傾向を示したが、単離した Treg の抗炎症性サイトカイン発現は有意に低下していた。また、Treg 枯渇により高脂肪食負荷に伴う脂肪肝形成が促進されることが明らかになった。従って、肝組織中での Treg 細胞の機能低下により Th1 優位の炎症性免疫応答が増強することが、脂肪性肝炎の進展に影響を及ぼしていると考えられ、Treg を含む肝内自然免疫系の異常が NASH およびアルコール性肝障害の病態形成に寄与している可能性が示唆された。

S-06. 経口糖負荷試験における耐糖能異常からみた非アルコール性

脂肪性肝疾患（NAFLD）の肝線維化進展評価

○ 日野啓輔¹⁾、仁科惣治¹⁾、兵庫秀幸²⁾、川中美和³⁾、阿部雅則⁴⁾、山下智省⁵⁾、佐藤秀一⁶⁾

- 1) 川崎医科大学肝胆膵内科学
- 2) 広島大学病院消化器・代謝内科
- 3) 川崎医科大学総合内科学2
- 4) 愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学
- 5) 下関医療センター消化器内科
- 6) 島根大学医学部附属病院第2内科

Oral glucose tolerance test predicts progression of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Keisuke Hino¹, Sohji Nishina¹, Hideyuki Hyogo², Miwa Kawanaka³, Masanori Abe⁴, Satoyosi Yamashita⁵, Syu-ichi Sato⁶

- 1) Department of Hepatology and Pancreatology, Kawasaki Medical School
- 2) Department of Gastroenterology and Metabolism, Hiroshima University Hospital
- 3) Department of General Medicine 2, Kawasaki Medical School
- 4) Department of Gastroenterology and Metabolism, Ehime University Graduate School of Medicine
- 5) Department of Gastroenterology, Shimonoseki Medical Center
- 6) Department of Internal Medicine 2, Shimane University Hospital

【目的】 NAFLD では糖尿病の合併を高頻度に認め、肝線維化や肝発がんとも関連する。しかし糖尿病の診断は専ら空腹時血糖値や HbA1c 値で行われているため、これらのパラメーターが基準値内である場合は耐糖能異常と NAFLD の進展との関係については明らかにされていない。そこで糖負荷試験からみた耐糖能異常と NAFLD の進展との関係について多施設で後ろ向きに検討を行った。

【方法】 2003 年 1 月～2013 年 12 月に受診した FBS と HbA1c では DM と確定診断されない biopsy-proven NAFLD 321 例に 75gOGTT を行い、線維化非進展群 (F0-2) 236 例と線維化進展群 (F3-4) 85 例の血液生化学所見、糖代謝因子を比較検討した。

【結果】 OGTT の結果、全症例中 43% が耐糖能異常 (IGT/IFG)、17% が DM 型であった。

線維化進展と共に IGT/IFG および DM 型の占める割合が増加した (F0; 38% , F1; 55% , F2; 63% , F3; 62% , F4; 100%)。2 群比較では、年齢、性別、AST、PLT、ALB、Che、Cre、LDL-cho、TG、フェリチン、IRI、HOMA-IR、HbA1c、血糖 - 負荷後 30・60・120 分値、インスリン - 負荷後 30・60・120 分値、血糖曲線下面積 (AUC) 0-120 分、インスリン AUC 0-120 分で有意差を認めた。上記項目で 2 項ロジステック解析を行うと、肝線維化進展と有意に関連する因子は血糖 AUC 0-2h \geq 320 mg/dL・hr (OR:1.88,p=0.043) および AST \geq 43 IU/L (OR: 3.30,p < 0.001) であった。

【結語】 NAFLD では経口糖負荷試験を行うことにより、空腹時血糖や HbA1c では見出せない耐糖能異常を高率に検出でき、なかでも血糖 AUC 0-2h は肝線維化進展の予測因子であった。したがって、より早期から耐糖能異常を是正することが可能になり、NAFLD の進展抑止にも役立つのではないかと思われる。

S-07. 膵切除後 NAFLD 発症に関する因子の検討

○ 片山和宏¹⁾、末吉弘尚¹⁾、高橋秀典²⁾

1) 大阪府立成人病センター肝胆膵内科

2) 大阪府立成人病センター外科

Study on the Factors associated with NAFLD of Patients who underwent Pancreatectomy

Kazuhiro Katayama¹⁾, Hironobu Sueyoshi¹⁾, Hidenori Takahashi²⁾

1) Department of Hepato-biliary and Pancreatic Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

2) Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

【目的】膵切除手術既往患者のデータを解析し、膵術後 NAFLD 発症の頻度やそれに関係しうる因子を解析した。

【方法】対象は 2011 年 1 月から 2012 年 12 月までに当院で膵切除術を施行された 158 例のうち、解析不能の 7 例を除いた 151 例（男性 87 例、女性 64 例 年齢 65.6±9.4 歳）。解析症例の BMI は 22.1±3.0kg/m²、糖尿病治療中の症例は 59 例（38.8%）。手術施行の要因となった疾患は、膵癌が 94 例（62.3%）、IPMN が 25 例（16.6%）であった。NAFLD の診断は、手術後～2013 年 10 月までに施行された CT 検査画像にて肝内の 4 点の CT 値の平均を算出。単純 CT で「肝臓の CT 値」< 40 であるか、単純 CT もしくは造影 CT の平衡相で L/S 比 < 0.9 のときに術後 NAFLD と診断した。NAFLD の発症有無と年齢、性別、BMI、切除要因疾患、膵切除方法、手術時間、術後感染の有無、術後難治性下痢の有無、糖尿病の有無、高脂血症の有無等の関連を単変量および多変量解析で検討した。さらに、NAFLD 発症例において発症時の採血データを、ROC 解析を用いて検討した。

【結果】NAFLD は 151 症例中、18 症例（11.9%）にて、平均術後 5.2 ヶ月で発症した。多変量解析では、このうち BMI が 25 Kg/m² 以上（p-value 0.032、Odds ratio 10.9、95% 信頼区間 2.23-53.0）、術後感染あり（p-value 0.012、Odds ratio 6.99、95% 信頼区間 1.53-31.9）が膵切除後の NAFLD 発症と関連していた。また、NAFLD 発症例では、発症時に有意に ALT 高値、PT 低値であり、ROC 解析では cut off 値をそれぞれで 40U/l、75% に設定することで最も感度・特異度が高くなることもわかった。

【結語】メタボリック症候群以外でも、膵切除後に NAFLD の発症が見られる。消化器能の低下や術後炎症の関与が示唆されるが、その機序の詳細や対処法は今後の検討課題である。

S-08. ASHとNASH：病態の差異

○ 湊 貴浩、林 伸彦、中村彰伸、道上洋二、平川祐希、角田真弘、松江泰弘、
齊藤 隆、福村 敦、尾崎一晶、利國信行、土島 睦、堤 幹宏
金沢医科大学肝胆膵内科

Pathogenesis of fatty liver disease

Takahiro Minato, Nobuhiko Hayashi, Akinobu Nakamura, Youji Michigami,
Yuuki Hirakawa, Masahiro Kakuda, Yasuhiro Matsue, Takashi Saito,
Atsushi Fukumura, Kazuaki Ozaki, Nobuyuki Toshikuni, Mutsumi Tsuchishima,
Mikihiro Tsutsumi
Department of Hepatology, Kanazawa medical university

【目的】アルコール性脂肪肝（AL-FL）と非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の病理組織所見は類似点が多く、その診断は飲酒量に左右されることになる。しかし正確な飲酒歴の聴取は困難であり、脂肪肝発生の主原因が肥満であるのか、あるいは飲酒であるのかを推定するのは困難である。そこで今回、先ず、両者の病態を明らかにするためにAL-FLとNAFLDの患者背景を比較した。次に、飲酒歴が十分に聴取され、かつ肝生検が施行されたAL-FLとNAFLD症例について両者の鑑別が可能か否か飲酒マーカーを中心に検討することとした。

【方法】脂肪性肝疾患の全国調査により収集された1020例、AL-FL 254例（男性211例、女性43例）、NAFLD 766例（男性396例、女性370例）を対象に、脂肪性肝疾患の成因（AL-FLまたはNAFLD）を目的変数、年齢（Cut off 55歳）、性、BMI（Cut off 25kg/m²）、肝線維化（F0-2 vs. F3-4）を説明変数とし、propensity scoreを作成した。バイアス補正のためにInverse probability of treatment weighting（IPTW）法を用いて、全症例、男性、女性、肥満、非肥満の各群におけるDM、HT、DLのodds ratio（OR）（AL-FLを基準）を算出した。次に、当科に入院したアルコール性脂肪肝患者26例と非アルコール性肝障害患者18例を対象に飲酒マーカー（血清AST/ALT比、血清γGTP値、MCV、血清ヒアルロン酸値および血清%CDT値）を測定した。

【結果】全国調査による1020症例の解析では、DMおよびDLのオッズ比がNAFLDにおいて、それぞれ2.57倍、2.84倍とAL-FLに比べ有意に高値であった。性別およびBMI別の解析では、DMは男性に、DLは男性およびBMI25以上でNAFLDがAL-FLに比べ有意に高値であった。性別およびBMI別の解析では、DMは男性に、DLは男性および

BMI25 以上で NAFLD が AL-FL に比べ有意に高値を示した。飲酒マーカーを用いた検討では、血清 AST/ALT 比 > 0.7 、血清 γ -GTP 値 > 100 、MCV $> 108\text{fl}$ 、血清ヒアルロン酸値 $> 21\text{ng/ml}$ 、および血清 % CDT 値 > 1.91 を cut off 値として検討すると、NAFLD では、それぞれ 10%、0%、0%、70% および 0% であった。一方、AL-FL ではそれぞれ 70%、60%、60%、および 80% に認められ、血清ヒアルロン酸以外のいずれのマーカーも AL-FL で有意に高率であった。特に血清 % CDT 値は AL-FL では全例に異常高値が認められたが、NAFLD では全例が正常値であった。また、ROC 曲線の検討でも AUC は 0.92 と診断能が高いことが示された。そこで、抗 CDT モノクローナル抗体を用いて免疫組織化学的に染色を行ったが、NAFLD では明らかな染色性は認められなかったが、AL-FL では明瞭に染色された。

【結語】 NAFLD では、AL-FL に比べ DM および DL の合併頻度は有意に高値であり、NAFLD の発生要因と考えられた。一方、NAFLD と AL-FL との鑑別には飲酒マーカーは有用であると考えられた。特に血清 % CDT 値は、AL-FL と NAFLD の鑑別に極めて有用であり、飲酒歴が不正確である場合、血清 % CDT 値の測定と、生検肝組織の CDT の染色性により、脂肪肝の原因が飲酒によるものか、肥満によるものかを推定できる可能性があると考えられた。

S-09. NAFLD 肝における脂質代謝関連遺伝子の発現：AFLD との比較

○ 中牟田誠¹⁾、国府島庸之¹⁾、樋口野日斗¹⁾、吉本剛志¹⁾、福泉公仁隆¹⁾、遠城寺宗近²⁾

1) 国立病院機構九州医療センター消化器内科

2) 福岡大学健康管理センター

Lipid metabolism-related gene expression in NAFLD: comparison with AFLD

Makoto Nakamuta¹⁾, Motoyuki Kohjima¹⁾, Nobito Higuchi¹⁾, Tsuyoshi Yoshimoto¹⁾, Kunitaka Fukuizumi¹⁾, Munechika Enjoji²⁾

1) Department of Gastroenterology, Kyushu Medical Center, National Hospital Organization

2) Health Care Center, Fukuoka University

【目的】我々は、ヒト NAFLD 肝における脂質代謝をその関連遺伝子の発現を通して検討してきた。NAFLD (NASH) と AFLD (ASH) は組織学上極めて類似するが、実際の肝細胞内の脂質代謝はどのようになっているのかは不明である。今回、NAFLD 肝における脂質代謝をその関連遺伝子の発現を解析し、報告されている AFLD 肝における遺伝子発現と比較を行った。

【方法】肝生検サンプルより RNA を抽出し、real time RT-PCR 法にて脂質代謝関連遺伝子の発現を検討した。

【結果】脂肪酸代謝は、①脂肪酸合成、②脂肪酸酸化、③中性脂肪などの合成系、に分けられるが、NAFLD 肝では脂肪酸の蓄積にもかかわらずその合成は亢進していた。これには AMPK によるネガティブフィードバック機構の破綻が一因とかがえられた。ミトコンドリアでの酸化は飽和もしくは低下しており、代償的にマイクロゾームやペロキシゾームでの酸化は亢進していた。また、中性脂肪の合成も亢進していた。AFLD 肝においては、エタノールの分解に伴い NAD が消費され NADH が増加し、ミトコンドリアでの β 酸化は抑制される。一方、マイクロゾームやペロキシゾームによる酸化は亢進する。また、AMPK 活性低下や NADH の増加により脂肪酸合成は亢進し、それに伴い中性脂肪合成も亢進する。従って、NAFLD と ASH においては、極めて類似した脂肪酸代謝となっていることが考えられた。コレステロール代謝に関しては、HMG-CoA 還元酵素 (HMG-CoAR) による合成と LDL レセプター (LDLR) による取り込みが重要であり、両者は転写因子である SREBP2 により協調的に遺伝子発現レベルで制御されている。NAFLD 肝では、LDLR の発現は著明に低下しているにもかかわらず

ず、HMG-CoAR の発現は逆に増加していた。一方、AFLD モデル動物においても同様に LDLR の発現低下と HMG-CoAR の発現増加が報告されており、脂肪酸代謝同様にコレステロール代謝においても両者は類似してると考えられた。

【結語】 NAFLD と AFLD とともに肝細胞内の脂質代謝はその原因は別として、極めて類似しており、そのアウトカムとしての組織表現形が類似していても何ら不思議ではないように思われた。

S-10. ヒト好中球ペプチド-1はASHおよびNASH動物モデルの病態

進展に寄与する

○ 宇都浩文、指宿りえ、井戸章雄

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学

Human neutrophil peptide-1 aggravates pathological findings of ASH and NASH in rat model

Hirofumi Uto, Rie Ibusuki, Akio Ido

Digestive and Lifestyle Diseases, Department of Human and Environmental Sciences, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

【目的】我々は、プロテオーム解析から白血球除去療法 (LCAP) の有効な潰瘍性大腸炎 (UC) では血清中のヒト好中球ペプチド (human neutrophil peptide; HNP) -1 濃度が上昇しており、HNP-1 濃度は UC の血清バイオマーカー候補であることを報告した。また、HNP-1 は好中球から分泌される抗菌ペプチドの一つであるが、過剰な HNP-1 は T 細胞非依存的に UC モデル動物の病態を増悪することを明らかにしている。一方、肝組織中の好中球浸潤はアルコール性脂肪肝炎 (ASH) や非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の組織学的特徴の一つであり、重症型アルコール性肝炎では白血球が増加し、LCAP は重症型アルコール性肝炎の有効な治療法と考えられている。しかし、HNP-1 と脂肪肝炎との関連は十分明らかになっていない。本研究では、HNP-1 が脂肪肝炎の病態に影響するか、動物モデルを用いて明らかにすることを目的とした。

【方法】CAG プロモーターで HNP-1 cDNA を高発現するトランスジェニックマウス (TG) を作製した。TG 及び野生型マウス (WT) に 10% エタノール水を 24 週間、もしくは CDAA 食を 26 週間経口投与して、アルコール性もしくは非アルコール性の脂肪肝炎を誘導した。

【成績】エタノールもしくは CDAA 食投与後の脂肪肝の程度は、いずれも TG と WT で有意差はなかった。一方、肝線維化はいずれのモデルでも TG が WT より有意に高度であった。また、活性化肝星細胞数、Kupffer 細胞数は TG の方が有意に増加していた。さらに、いずれのモデルでも TUNEL 陽性細胞数は TG で有意に多く、Fas や caspase3 などの検討から、TG マウスの方が肝細胞アポトーシスは亢進していると考えられた。

【結論】 HNP-1 はエタノールもしくは CDAA 投与により誘導される脂肪肝の程度には影響しなかったが、肝線維化を増悪させ肝細胞アポトーシスを促進した。好中球から分泌される HNP-1 は ASH 及び NASH において、肝線維化及び肝細胞アポトーシスの増悪因子である可能性がある。

S-11. 脂肪肝に対する肥満と飲酒の影響について

○ 小野正文¹⁾、江口有一郎²⁾、兵庫秀幸³⁾、西原利治¹⁾

1) 高知大学医学部消化器内科学

2) 佐賀大学医学部肝疾患医療支援学講座 肝疾患センター

3) 広島大学医学部消化器・代謝内科

The influences for development of hepatic steatosis by obesity and alcohol intake

Masafumi Ono¹⁾, Yuichiro Eguchi²⁾, Hideyuki Hyogo³⁾, Toshiji Saibara¹⁾

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Kochi Medical School

2) Division of Hepatology, Saga Medical School

3) Department of Gastroenterology and Metabolism, Hiroshima University Hospital

【目的】 飲酒はこれまで「百薬の長」として語り継がれてきた一方、多飲は健康を害することは良く知られている。実際、「飲酒量と糖尿病発症」、「飲酒量と死亡率」との関連はU字カーブを描き、少量の飲酒が体に一番良いと報告されている。しかし、脂肪肝発症に対する飲酒の影響についてはまだ議論の多いところである。そこで今回我々は、習慣的飲酒が脂肪肝に与える影響を飲酒量と肥満、性差に着目し検討した。

【方法】 腹部エコーを施行した多施設の検診受診者 15785 人（男性 7677 人、女性 6108 人）について、脂肪肝発症に寄与する因子について解析を行った。

【結果】 BMI (odds ratio (OR) , 男性 1.25 : 女性 1.38)、腹囲 (OR, 男性 1.07 : 女性 1.05)、コレステロール値 (OR, 男性 0.99 : 女性 0.97)、中性脂肪値 (OR, 男性 1.02 : 女性 1.01)、空腹時血糖値 (OR, 男性 1.02 : 女性 1.03) は脂肪肝の独立したリスク因子であった。飲酒量に関しては、中等量飲酒 (エタノール換算 20-50 g/day) は肥満 (BMI \geq 25 kg/m²) の男女で脂肪肝の負のリスク因子であった (OR, 男性 0.74 : 女性 0.39)。さらに大量飲酒 (> 50 g/day) も男性肥満者において脂肪肝発症の負のリスク因子であった (OR, 0.62)。対称的に男性非肥満者では大量飲酒は脂肪肝発症の正のリスク因子であり (OR, 1.29)、女性では肥満・非肥満ともに正のリスク因子であった (OR, 非肥満 2.22 : 肥満 6.6)。

【結語】 飲酒が脂肪肝発症に与える影響は飲酒量、性別、肥満の有無によって異なる。特に女性の大量飲酒は肥満の有無にかかわらず脂肪肝の強いリスクである。中等量飲酒は男女ともに脂肪肝を抑制する傾向にあり、糖尿病発症や死亡率と同様に脂肪肝発症においても概ねU字カーブを描いていることが示唆された。

S-12. Voxel-Based Morphometry を用いたアルコール性肝障害患者の

脳画像解析

○ 岩佐元雄¹⁾、諸岡留美¹⁾、吉川恭子¹⁾、宮地洋英¹⁾、杉本龍亮¹⁾、田中秀明¹⁾、石田聡²⁾、長谷川浩司¹⁾、小林由直¹⁾、竹井謙之¹⁾

1) 三重大学消化器内科学

2) 桑名西医療センター内科

Voxel-based morphometry study of the brain in patients with alcoholic liver injury

Motoh Iwasa¹⁾, Rumi Mifiji-Moroka¹⁾, Kyoko Yoshikawa¹⁾, Hirohide Miyachi¹⁾, Ryosuke Sugimoto¹⁾, Hideaki Tanaka¹⁾, Satoshi Ishida²⁾, Hiroshi Hasegawa¹⁾, Yoshinao Kobayashi¹⁾, Yoshiyuki Takei¹⁾

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Mie University Graduate School of Medicine

2) Department of Internal Medicine, Kuwana West Medical Center

【目的】持続的なアルコール摂取やアルコール依存症患者では注意、作業記憶、空間視覚などの認知機能が障害されること、びまん性・限局性の脳萎縮が認められることが報告されている。一方、頭部 MRI 画像解析としては、主に認知症を対象に voxel-based morphometry (VBM) を用いて海馬の変化を検出する研究が行われているが、我々はウイルス性肝硬変患者に本法を応用し、特定の白質領域の萎縮の程度と血中 NH₃ 値、定量的精神神経機能検査結果が相関し、脳画像が肝性脳症と強く関連することを報告した (Metab Brain Dis 2012)。今回、アルコール性肝障害患者を対象に、VBM を用いて皮質、白質の萎縮および腫大領域の同定を試み、さらにはエタノール摂取量と脳病変との関係を検討した。

【方法】アルコール性肝障害患者 12 例 (男性 11 例、女性 1 例、62±9 歳、平均飲酒量 62g/日、アルコール性肝炎 / 肝硬変 : 7 例 / 5 例、全例肝性脳症や神経精神疾患の既往なし)、健常者 16 例 (男性 7 例、女性 9 例、69±7 歳) を対象に、1.5T MR 装置 Gyroscan ACS-NT で T1 強調画像を撮像、statistical parametric mapping 8 を用いて VBM 解析を施行した。

【成績】アルコール性肝障害患者では健常者と比較して、皮質では前頭葉 (中心前回)、頭頂葉 (中心後回)、小脳、白質では前頭葉 (中心前回)、頭頂葉 (下頭頂葉)、小脳で有意な容積の減少が認められた ($p < 0.001$)。増大領域としては、皮質で前頭葉 (下前頭回、

楔前部) の視覚認知に関与する部位が同定された。エタノール摂取量と脳 MRI の変化を検討したところ、エタノール摂取量が多量であるほど前頭葉皮質の萎縮が高度であった。

【考案と結語】 今回同定された皮質の萎縮部位は過去に報告された領域と概ね一致していたが、ウイルス性が白質優位である点とは大きく異なった。エタノール摂取量と前頭葉の萎縮に関連があること、視覚認知に関与する脳皮質の容積増加が新たに明らかになり、MR 画像により認知機能障害を推定できる可能性が示唆された。今後、縦断研究が必要であるが、アルコール性肝障害患者では臨床所見、日常生活で異常がみられない時点で脳画像に変化がみられることから、断酒指導に VBM が利用可能と考えられる。

S-13. アルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝疾患における発癌

○ 橋本悦子、谷合麻紀子、徳重克年
東京女子医科大学 消化器内科

Hepatic and Extrahepatic Malignancies in Cirrhosis Caused by Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Etsuko Hashimoto, Makiko Taniai, Katsutoshi Tokushige
Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

【背景】アルコール性肝障害（ALD）と非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、どちらも脂肪性肝疾患で飲酒量によって分類される。両疾患の発癌における特徴を明らかにするために、厚生労働科学研究費補助事業「わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病・公衆衛生上の諸問題とその対策に関する研究」による全国アンケート調査から両疾患を基盤とした肝細胞癌（HCC）の特徴と、当院のALD-肝硬変（LC）と非アルコール性脂肪肝炎（NASH）-LCのコホート研究による発癌の特徴を検討した。

【対象】

- (1) 全国調査：2006年～2009年にHCCと診断したALD-HCC 991例と（男性96%、HCC診断時平均年齢68歳）、NAFLD-HCC 292例（男性62%、診断時平均年齢72歳）を比較検討した。
- (2) コホート研究：当院で肝生検にて診断されたHCC非合併のALD-LC 104例（男性85%、肝生検時平均年齢54歳）と、NASH-LC 75例（男性38%、平均年齢62歳）を対象に、肝生検時を観察開始時点としHCCと肝外悪性腫瘍を検討した。

【結果】

- (1) 全国調査；診断時年齢・性差は、ALD-HCCはNAFLD-HCCに比較して有意に若年で男性が多かった（ $p < 0.001$ ）。ALD-HCC/NAFLD-HCCでの合併率は、肥満（37%/66%）、糖尿病（49%/70%）、脂質異常症（14%/35%）、高血圧（43%/60%）といずれもNAFLD-HCCで有意に高頻度であった（ $p < 0.001$ ）。血液検査所見では、ALD-HCC/NAFLD-HCCは、AST（ $80 \pm 301 / 40 \pm 36$ ）、ALT（ $45 \pm 176 / 35 \pm 35$ ）、 γ -GTP（ $147 \pm 271 / 91 \pm 202$ ）でALD-HCCでASTと γ -GTPが有意に高値であった（ $p < 0.001$ ）。LC合併率は、ALD-HCC/NAFLD-HCC（78%/62%）でALD-HCCで有意に高頻度であった（ $p < 0.001$ ）。

(2) コホート研究：平均経過観察期間は、ALD-LC 58 ヶ月、NASH-LC 62 ヶ月、であった。ALD-LC から 10 例、NASH-LC から 11 例の HCC の発癌を認め、5 年 HCC 発癌率は、ALD-LC で 11%、NASH-LC で 12% とほぼ同率であった。年齢や性別を調整した後も同様の結果であった。肝外悪性腫瘍に関しては、ALD-LC 患者から 9 例（咽頭癌 1 例、食道癌 2 例、咽頭癌 + 食道癌 + 胃癌 1 例、胃癌 3 例、膵癌 1 例、肺癌 1 例）、NASH-LC から 2 例（子宮体癌、肺癌）で、ALD-LC は肝外発癌が有意に高頻度であった ($p < 0.001$)。

【結語】 全国調査での ALD-HCC は NAFLD-HCC と比較し、若年で男性が多く LC 合併が高頻度で、その病態に差異が認められた。両疾患の LC を対象としたコホート研究では、HCC 発癌率はほぼ同等であったが、肝外発癌は有意に ALD-LC が高率で、アルコールの全身的な発癌促進作用が示唆された。

平成 27 年 1 月 23 日（金）09:15 - 09:48

一般演題 1

演題 1 ~ 3

座長：藤宮龍也

（山口大学医学部 法医学教室）

1. SIAM 現象へのアルコール代謝関連酵素の関与の検討（第一報）

○ 白鳥彩子、中川碧、劉金耀、劉旭、藤宮龍也

山口大学大学院医学系研究科 法医・生体侵襲解析医学分野

Effect of Alcohol Metabolizing Enzymes on SIAM-like Phenomenon

Ayako Hakucho, Aoi Nakagawa, Jinyao Liu, Xu Liu, Tatsuya Fujimiya

Department of Legal Medicine, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan

【背景・目的】SIAM (Swift Increase in Alcohol Metabolism) は、アルコールの間欠的な単回投与においてアルコール代謝の亢進が認められる現象であるが、そのメカニズムについては十分解明されていない。当教室ではこれまで、家兎を用いてアルコール代謝の血中動態を中心に SIAM 現象を検討し、アルコール代謝の亢進に伴いアルコール代謝産物であるアセトアルデヒドや酢酸の血中濃度上昇が認められることを報告してきた (Shimamoto et al, 2010)。そこで、この機序として、アルコール初回投与後のアルコール消失相においてアルコール代謝関連酵素の機能が亢進する可能性について検討することを本研究の目的とした。一方、心疾患分野を中心に、アルコール代謝関連酵素の一つである aldehyde dehydrogenase2 (ALDH2) 活性化に protein kinase C ϵ (PKC ϵ) が関与することが報告されている。今回は、当教室の SIAM モデル動物の肝組織を用いて SIAM 現象への ALDH2 と PKC ϵ の関与について検討した結果を報告する。

【方法】当教室の SIAM モデル動物は、体重約 2kg の雄性家兎に 1.0g/kg のエタノールを耳静脈より単回投与し、血中よりエタノールが消失する 6 時間後に同量のエタノールを再度投与したものである。初回投与後アルコール消失相の検討を行うため、同様のモデルにエタノール投与 (エタノール群、n = 5) あるいは生理食塩水の投与 (コントロール群、n = 5) を行い、6 時間経過した時点で肝組織を摘出した。肝臓サンプルを用いて、RT-リアルタイム PCR 法にて、ALDH2 および PKC ϵ の mRNA 遺伝子発現量を、Western blotting 法にて細胞質画分中の PKC ϵ および phosphorylated- PKC ϵ (p-PKC ϵ) の蛋白発現量を、ELISA 法にてミトコンドリア画分中の ALDH2 活性を調べた。

【結果】ALDH2 および PKC ϵ の mRNA 遺伝子発現量は、コントロール群と比較してエタノール群で有意に減少した。PKC ϵ 蛋白発現量はエタノール群、コントロール群ともに同程度であった。p-PKC 蛋白発現量およびミトコンドリア内 ALDH2 活性ではコントロール群と比較してエタノール群で増加する傾向を認めた。

【結語】 今回の検討結果から、初回投与アルコールの血中消失時点において、肝臓内の活性化 PKC ϵ によって肝ミトコンドリア内の ALDH2 活性が亢進状態となり、SIAM 現象に関与している可能性が示唆された。また、ALDH2、PKC ϵ 遺伝子発現の減少については、アルコール代謝進行に伴う発現抑制や、それぞれの活性亢進によって生じた抑制的調節などの機序による可能性が考えられる。今後も継続した検討を行う予定である。

2. 飲酒によるヘマトクリット値の変動－ ALDH2 遺伝子多型による違い－

○ 大嶋俊二¹⁾、長谷場健²⁾、神田智正¹⁾、大野曜吉²⁾

1) アサヒグループホールディングス株式会社 イノベーション研究所

2) 日本医科大学法医学教室

Changes of hematocrit level on drinking alcohol: the difference between *ALDH2*1/*1* and *ALDH2*1/*2* genotype

Shunji Oshima¹⁾, Takeshi Haseba²⁾, Tomomasa Kanda¹⁾, Youkichi Ohno²⁾

1) Research & Development Laboratories for Innovation, Asahi Group Holdings, Ltd.

2) Department of Legal Medicine, Nippon Medical School

【目的】我々は、酒類の生理的影響を種々の条件別に把握すべく、飲酒後のアルコール代謝動態ならびに生理変動に関する検討を続けている。過度の飲酒行為は体水分量を失い脱水症状を導くことが知られており、それに関連してヘマトクリット値が変動することも古くから報告されている。今回、アルデヒド脱水素酵素である ALDH2 遺伝子多型が飲酒後のヘマトクリット値の変動に及ぼす影響について検討したので報告する。

【方法】20 歳以上 26 歳未満の健常成人男女 62 名 (*ALDH2*1/*1* 型:31 名、*ALDH2*1/*2* 型:31 名) を被験者とし、オープン交差比較試験として、食事＋適量 (0.32g/kg エタノール相当量のビール) 飲酒、食事＋3 倍量 (1.0g/kg エタノール相当量のビール) 飲酒、食事のみの 3 つの摂取条件をすべての被験者が異なる日に実施した。飲酒開始前から 5 時間後まで経時的に採血を行い、ヘマトクリット値を測定した。食事は、エネルギー・脂質調整セット食 (460kcal) を被験者の体重に関係なく酒類と同時に摂取した。

【結果】食事のみ摂取した場合は、ALDH2 いずれの多型においてもヘマトクリット値は緩やかな低下傾向を示した。0.32g/kg の適量飲酒の場合は、*ALDH2*1/*1* 型においては食事単独とほぼ同様の推移であったが、*ALDH2*1/*2* 型では 1 時間後に一過性の上昇傾向を認めた。3 倍量飲酒では、*ALDH2*1/*1* 型においても飲酒後から上昇傾向となり、特に女性において食事単独および適量飲酒に対し有意な上昇を認めた。一方、*ALDH2*1/*2* 型では、3 倍量をすべて飲めた被験者は男性で 5 名、女性では 2 名のみであり、それらの被験者は 3 倍量飲酒で著明なヘマトクリット値の上昇を認めた。また、男性被験者について 3 倍量すべて飲めた被験者 5 名と飲めなかった被験者 11 名に分けて適量飲酒時の変動を調べた結果、

飲めなかった被験者では食事単独に比して有意な上昇を示したものの、飲めた被験者では食事単独と同様の低下傾向を示していた。

【結論】 飲酒後のヘマトクリット値の変動は ALDH2 遺伝子多型で異なることが明らかとなった。お酒に弱いタイプである *ALDH2*1/*2* 型は適量飲酒であってもヘマトクリット値の上昇が認められたことから、飲酒により体水分量が失われ易いことが示唆された。しかしながら、*ALDH2*1/*2* 型であっても 3 倍量を飲むことができた被験者では、*ALDH2*1/*1* 型と同様に適量飲酒によるヘマトクリット値の上昇が認められなかったことから、飲酒によるヘマトクリット値の変動、おそらくはアルコールの利尿作用がもたらす体水分量の変動における感受性が多量飲酒を可能にするか否かに関係している可能性がある。

3. アルコール依存症男性の血算（赤血球・白血球・血小板）の断酒後 の変化とアルコール・アセトアルデヒド代謝酵素の遺伝子多型との関連

○ 横山 颯¹⁾、水上 健¹⁾、松井敏史²⁾、木村 充¹⁾、松下幸生¹⁾、樋口 進¹⁾、
丸山勝也¹⁾、横山徹爾³⁾

1) 国立病院機構久里浜医療センター

2) 杏林大学高齢診療科

3) 国立保健医療科学院生涯健康促進部

Change in complete blood cell counts after abstinence in Japanese alcoholic men and their ADH1B and ALDH2 genotypes

Akira Yokoyama¹⁾, Takeshi Mizukami¹⁾, Toshifumi Matsui^{1,2)}, Mitsuru Kimura¹⁾,
Sachio Matsushita¹⁾, Susumu Higuchi¹⁾, Katsuya Maruyama¹⁾, Tetsuji Yokoyama³⁾

¹⁾NHO Kurihama Medical and Addiction Center, ²⁾Department of Geriatric Medicine, Kyorin University Hospital, and ³⁾Department of Health Promotion, National Institute of Public Health

【背景】アルコール脱水素酵素 1B (ADH1B) とアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) の遺伝子多型のうちアセトアルデヒド暴露濃度を高める組み合わせが、アルコール依存症者（ア症）では大球性貧血、白血球減少（特に顆粒球・単球減少）と強く関連することを報告してきた。

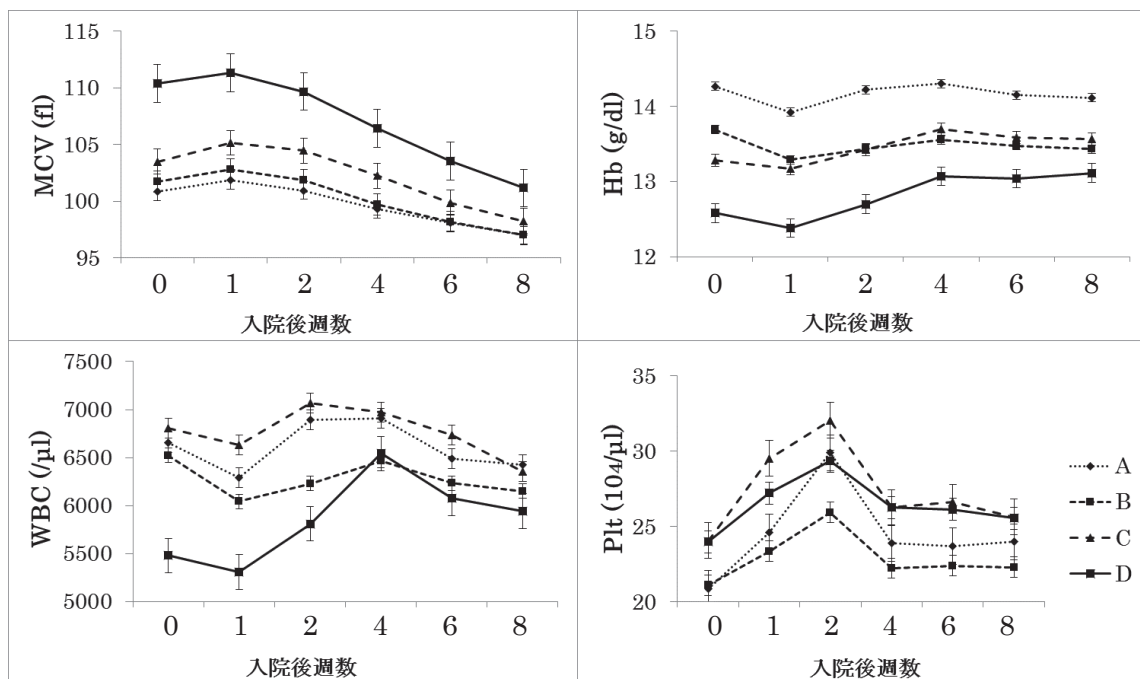
【方法】2004-11年初診の40歳以上の男性ア症患者で最終飲酒後7日以内に入院しGGTが48 IU/L以上でADH1B/ALDH2遺伝子多型を調べた989例を対象とした。入院時と入院中の1,2,4,6,8週目の末梢血検査（血算）データの推移を遺伝子多型別に比較検討した。

【結果】MCVはアセトアルデヒド暴露濃度が高い順に巨大化しており、D型 >> C型 > B型 = A型であった。全ての型でMCVは1週目で軽度増大し、赤血球自体の脱水の改善が疑われた。その後8週目まで漸減を続け、型によるMCVの差は徐々に狭まったが、8週目でも型による差は継続してみられた。ヘモグロビン値もアセトアルデヒド暴露濃度が高い順にD型 < C型 = B型 < A型で低値を示した。ヘモグロビン値は1週目で血管内脱水の改善を反映して軽度低下したが、その後4週目まで漸増し以後横ばいとなり、8週目でも型による差は継続した。白血球数はアセトアルデヒド暴露濃度が最大のD型でのみ低値を示し、D型では2週目から4週目まで増加しその後漸減した。2番目にアセトアルデヒド高濃度に暴露されるALDH2ヘテロ欠損を有するC型では白血球低値はみられず、赤血球と異なりア

セトアルデヒドによる白血球系の骨髄抑制の閾値はD型でのみ達成される高濃度であると推測された。血小板数はALDH2活性型を有するB型、A型でALDH2ヘテロ欠損型を有するD型、C型より低値であったが、いずれの型も2週目まで血小板数は増加した後4週目で低下し、その後横ばいとなった。他の血球と同様に8週目でも型による差は継続した。血小板の2週目までの増加はADH1B*1/*1を有するA型とC型でADH1B*2を有するB型、D型より顕著であった。これらの血小板数の結果は脾機能亢進につながるアルコール性肝障害のリスク(B型>A型>D型>C型)に対応する結果であった。

A型 ; ADH1B*1/*1+ALDH2*1/*1 B型 ; ADH1B*2+ALDH2*1/*1

C型 ; ADH1B*1/*1+ALDH2*1/*2 D型 ; ADH1B*2+ALDH2*1/*2 (plotは mean±SE)



【結論】ア症のADH1B, ALDH2遺伝子多型が関連する血算の異常は断酒後改善するが8週目でも遺伝子多型の影響は残存し、血球の種類毎に異なる経過を示した。

平成 27 年 1 月 23 日（金）09:48 - 10:32

一般演題 2

演題 4 ~ 7

座長：福永龍繁

（東京都監察医務院）

4. マウス心筋細胞への慢性アルコール摂取の影響

○ 小澤周二¹⁾、池松和哉²⁾、池村真弓¹⁾、村瀬壮彦²⁾、中川泰久¹⁾、清藤佑馬¹⁾、
那谷雅之¹⁾

1) 三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻基礎医学系講座法医学科学分野

2) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻社会医療科学講座法医学分野

Effects of chronic ethanol consumption on myocardium in mice

Shuji Kozawa¹⁾, Kazuya Ikematsu²⁾, Mayumi Ikemura¹⁾, Takehiko Murase²⁾,
Yasuhisa Nakagawa¹⁾, Yuma Kiyofuji¹⁾, Masayuki Nata¹⁾

1) Department of Forensic Medicine and Sciences, Mie University Graduate School
of Medicine, Japan

2) Division of Forensic Pathology and Science, Unit of Social Medicine, Course of
Medical and Dental Sciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki
University School of Medicine, Japan

【目的】アルコール及びその代謝産物は生体に様々な影響をもたらし、循環器系への影響では血圧の上昇、不整脈の誘発や突然死を引き起こす。この突然死は致死的不整脈との関連が示唆されており、そのメカニズムとして交感神経系やサイトカインを介した細胞内シグナル伝達経路の果たす役割が注目されている。我々は、心筋リモデリングや心不全時の心筋細胞死の制御などの重要な役割を果たしているサイトカイン受容体機構の構成要素であるヤヌスキナーゼ（JAK）及びシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）が、反復的なアルコール摂取の後に活性化されることを示し、慢性アルコール摂取による心不全の進展が抑制される可能性を明らかにしてきた。そこで今回、我々は慢性アルコール投与マウスモデルを用いて、心筋細胞における遺伝子発現動態が慢性アルコール投与によりどのような変化をもたらされるかを検討するため、網羅的に遺伝子発現プロファイルの解析を試みたので報告する。

【方法】7週齢のC57BL/6Nマウスを用いて、アルコール投与群には4%アルコール液体食を、対照群にはコントロール液体食を6週間投与した。アルコール投与群は、エタノール存在下での影響を検討するため、エタノール最終投与の1時間後（慢性アルコール投与群）あるいは24時間後（アルコール離脱群）に心臓を摘出した。摘出した心筋から抽出したRNAをサンプルとしてマイクロアレイ法（SurePrint G3 Mouse Gene Expression 8x60K, Agilent）により網羅的にmRNA発現動態を解析した（n=4）。

【結果と考察】慢性アルコール投与群では、有意な発現変動が認められる遺伝子が十分に多く、長期のアルコール投与により心筋細胞はエタノール存在下で強く影響を受けると考えられた。一方、アルコール離脱群では、有意な発現変動を認めた遺伝子の数や変動量は少ないものの、慢性アルコール投与群とは異なる遺伝子で発現に変動が認められ、心筋細胞にエタノール存在下とは異なる影響が働いている可能性が示唆された。また、発現変動の大きい遺伝子と小さい遺伝子を比較して分析を行ったところ、慢性アルコール投与群では 12 領域、アルコール離脱群では 44 領域の転写因子結合領域において、発現変動の大きい遺伝子での存在頻度が高く、これらの領域が発現変動の大きい遺伝子に有意に多く含まれていると考えられた。今後は、これらの転写因子結合領域に結合する転写因子を分析しさらなる解析を進めていく予定である。

5. 凝固系因子による血管内皮細胞および肝細胞の炎症応答に及ぼす

エタノールの作用

○ 中村知瑞¹⁾、ダレッサンドロ・ガバザ・コリナ²⁾、岩佐元雄³⁾、戸田雅昭²⁾、北川義徳¹⁾、ガバザ・エステバン²⁾、竹井謙之³⁾

1) サントリービジネスエキスパート株式会社 品質保証本部・安全性科学センター

2) 三重大学大学院医学系研究科 免疫学

3) 三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学

Effects of ethanol on the inflammatory response of human umbilical vein endothelial cells and human hepatocellular carcinoma cells by coagulation factors

Chizu Nakamura¹⁾, Corina Nayade D'Alessandro Gabazza²⁾, Motoo Iwasa³⁾, Masaaki Toda²⁾, Yoshinori Kitagawa¹⁾, Esteban C. Gabazza²⁾, Yoshiyuki Takei³⁾

1) Safety Science Institute, Quality Assurance Division, Suntory Business Expert Limited

2) Department of Immunology, Mie University Graduate School of Medicine

3) Department of Gastroenterology and Hepatology, Mie University Graduate School of Medicine

【目的】 アルコール摂取量 1 日 34g 以下の飲酒者では、非飲酒者に比べ、心疾患による死亡率 (Am J Epidemiol 2008, Am J Cardiol 2008) と脳梗塞の発症頻度 (Circulation 2008) が有意に低いことが報告されているが、その真偽については議論の対象となっている。一方で、ApoE 欠損動脈硬化症モデルマウスを用いたアルコール投与試験では、いわゆる適量飲酒相当量のアルコール投与を行ったマウスにおいて、プラークの減少 (Circulation Journal 2011) や、血管の内膜中膜複合体肥厚の低減などが認められている (Atherosclerosis 2011)。そこで、今回我々は、動脈硬化進展への凝固・線溶系因子の寄与とそれに対するエタノールの影響を検討するため、正常ヒト臍帯静脈血内皮細胞 (HUVEC) を用いた *in vitro* での評価系を構築し、その評価を行った。また、エタノールは凝固・線溶系因子の主な産生臓器である肝臓に影響を与えることから、ヒト肝癌由来細胞株 (HepG2) を用いて、それらに対するエタノールの影響を評価した。

【方法】 エタノール (0, 10, 30, 50, 100, 300mM) 含有培養液で、HUVEC および HepG2 を 30 分または 1 時間培養し、その後、培養液を交換し、動脈硬化促進因子、thrombin 0.5U/

mL、PAR-1 アゴニスト 100uM、TNF- α 0.1ng/mL で 1 時間刺激した。さらに、通常培地に戻して HUVEC は 5 ~ 6 時間、HepG2 は 24 時間培養した後、HUVEC に関しては、接着因子である ICAM-1 の発現、および、細胞培養液中の CCL2 濃度の測定を行った。HepG2 に関しては、炎症性サイトカインである TNF- α 、CCL2 の産生を確認した。

【結果】 Thrombin 刺激により、HUVEC における ICAM-1 の発現や CCL2 の培養液中濃度が濃度依存的に増加した。また、ICAM-1 の発現は、PAR-1 agonist や TNF- α 添加でも増加した。10-300mM のエタノール単独刺激では、このような変化は認められなかった。一方、thrombin 刺激による ICAM-1 の発現は、10-100mM のエタノールでは抑制傾向が認められ、300mM のエタノールでは、より発現を増強する可能性が示唆された。

HepG2 においては、thrombin 刺激によって TNF- α 、CCL2 の発現増加が認められたが、10mM のエタノールではその増加が抑制された。しかし、100mM ではこれら因子の発現・増加を増強させることが示された。

【結語】 以上の結果から、エタノールは低濃度では血管内皮細胞、肝実質細胞、単球などの thrombin による炎症性反応を抑制する可能性が示唆され、高濃度では逆に促進することが示唆された。

6. マウスにおけるアルコールと動脈硬化誘発食が腹部大動脈中の単球

走化性蛋白質 -1 と内皮細胞修復遺伝子発現へもたらす影響

○ 劉 金耀、高瀬 泉、白鳥彩子、劉 旭、藤宮龍也
山口大学大学院医学系研究科 法医・生体侵襲解析医学分野

Effects of chronic ethanol treatment and atherosclerotic diet consumption on the monocyte chemoattractant protein-1 and endothelial cell repair gene expressions in mice abdominal aorta

Jinyao Liu, Izumi Takase, Ayako Hakucho, Xu Liu, Tatsuya Fujimiya
Department of Legal Medicine, Yamaguchi University Graduate School of Medicine,
Ube, Japan

【背景と目的】動脈硬化は、高脂血症や糖尿病など危険因子の存在下で生じた血管内皮障害を契機とした炎症反応に起因する。障害を受けた血管内皮は、単球の走化因子である単球走化性蛋白質 -1 (Monocyte chemoattractant protein-1; MCP-1)、IL6 などのケモカインおよびサイトカインや、E-セレクトリン、P-セレクトリン、細胞接着分子 -1、血管細胞接着分子 -1 などの接着因子を発現するようになる。これにより白血球の血管壁への接着が起こり、単球や T リンパ球、好中球などの炎症細胞が血管壁へ浸潤する。一方、動脈硬化の進行過程において、血管内皮前駆細胞は、血管壁に遊出して内皮細胞に分化し、血管内皮障害部位の内皮細胞層を修復する。我々は、マウスを用いた先行研究にて低炭水化物・高タンパク質・高脂質飼料投与による高脂血症および腹部大動脈の内中膜複合体厚 (intima media thickness, IMT) の増大はアルコールの同時投与により増悪したことを報告した。今回、慢性アルコールと低炭水化物・高タンパク質・高脂質飼料で飼育したマウスを用いて、MCP-1 および CD34 の遺伝子発現を調べ、血管内皮の障害と修復に焦点をあて、慢性アルコールと低炭水化物・高タンパク質・高脂質飼料の単独および相乗効果が動脈硬化の進行へもたらす影響について検討した。CD34 は血管内皮前駆細胞に発現し、本研究では内皮細胞層を修復する指標とした。

【方法】13 週令雄マウス (C57BL/6j) を、標準マウス用飼料 + 水道水 (Control)、動脈硬化誘発飼料 (低炭水化物・高タンパク質・高脂質) + 水道水 (atherosclerotic diet, AD)、標準マウス用飼料 + 10g/dL アルコール (EtOH)、動脈硬化誘発飼料 + 10g/dL アルコール (AD + EtOH) の 4 群に分けて 16 週間飼育した。腹部大動脈エコーを行い、IMT を測定した。飼育終了後に、左心室より採血し、血中総コレステロールを測定した。実験最後に、生

理食塩水で全身脱血後に腹部大動脈を摘出し、腹部大動脈中の MCP-1 と CD34 遺伝子発現量を調べた。

【結果】 標準食で飼育したマウスと比較して、動脈硬化誘発食および動脈硬化誘発食 + 10g/dL アルコールマウスにおいては、体重と腹部大動脈内中膜複合体厚の増加および高脂血症を認め、腹部大動脈組織中の MCP-1 遺伝子発現量の増加が引き起こされた。なお、EtOH マウスにおいては、体重と腹部大動脈内中膜複合体厚及び腹部大動脈壁中の MCP-1 遺伝子発現量の増加は見られず、高脂血症も認められなかった。一方、内皮細胞層を修復する指標である CD34 遺伝子発現の増加は、EtOH マウスのみで見られた。

【総括と結論】 C57BL/6j マウス腹部大動脈では、アルコール単独投与による血管内皮細胞層修復の促進を認め、MCP-1 の過剰発現と動脈硬化進展を反映する IMT の増大はみられなかった。しかし、アルコールと低炭水化物・高タンパク質・高脂質飼料の同時消費は内皮細胞修復機能の低下と MCP-1 の過剰発現を引き起こすことから、アルコールと低炭水化物・高タンパク質・高脂質食の相乗効果が動脈硬化進行の引き金となることが示唆された。

7. 血小板の異なるメカニズムを介するカルシウム流入および凝集能への

レスベラトロールの作用

○ 丸茂幹雄、若林一郎

兵庫医科大学 環境予防医学講座

Effects of resveratrol on calcium entry and subsequent aggregation of platelets through different pathways.

Mikio Marumo and Ichiro Wakabayashi

Department of Environmental and Preventative Medicine, Hyogo College of Medicine

【目的】レスベラトロールはスチルベノイドポリフェノールの一種であり、ブドウの果皮に含まれる抗酸化物質として知られている。コレステロールの摂取量が多く、乳脂肪や肉類の摂取量の多いフランスにおいて、血中コレステロール値が他のヨーロッパ諸国と変わらないにもかかわらず冠動脈疾患（CHD）死亡率が低率であるという、いわゆる“フレンチパラドックス”と呼ばれる現象が報告されている。フランス人の肉類消費量はヨーロッパではトップレベルであり、乳脂肪の消費量も上位を占めているにもかかわらず、CHD 死亡率はヨーロッパで最下位、イギリスの 1/3 以下、ドイツの 1/2 である。これらの疫学調査において赤ワイン消費量と CHD 死亡率により相関が認められた事より、赤ワインに含まれるレスベラトロールと CHD の関連が指摘されるようになった。それにより、赤ワインの健康への効果が再評価されると共に健康補助食品としても注目されるなど、レスベラトロールの心血管関連疾患への予防効果が期待されている。疫学調査のみならず、レスベラトロールはマウスでの寿命延長効果も示され、LDL コレステロールの酸化変性抑制効果や血管内皮機能改善作用の報告もあり、さらに血小板凝集能抑制効果も示されたが、その抗血栓効果への作用機序の詳細は明らかにされていない。そこで今回我々は血小板凝集およびカルシウム流入へのレスベラトロールの影響について、その活性化機構を踏まえて検討を行った。

【方法】血液検体は健常人より採取し、全血を用いて血小板凝集能を測定し、調整した洗浄血小板を用いて血小板内 Ca^{2+} 濃度を測定した。血小板凝集能測定は screen filtration pressure (SFP) 変法にて測定した。SFP 変法には全血血小板凝集能測定装置を用いた。4 検体を 1 セットにして各検体に種々の濃度の凝集惹起剤を添加して吸引を行い、検体がマイクロメッシュフィルターを通過する際の吸引圧を測定した。細胞内 Ca^{2+} 濃度の変化は Ca^{2+} 感受性蛍光色素 Fura2-AM を用いて、分光光度計にて測定した。

血小板刺激剤として Ca^{2+} -ATPase 阻害剤である thapsigargin の他に、生理的血小板刺激物質である thrombin を用いた。全血を用いた血小板凝集能測定においては、上記血小板刺激惹起剤をクエン酸ナトリウム処理した全血に添加後、0.5 mM の CaCl_2 を加え凝集能の測定を行った。細胞内 Ca^{2+} 濃度の測定では、 Ca^{2+} 除去バッファー中に浮遊した洗浄血小板に上記の物質を投与して血小板を刺激後、0.5 mM の CaCl_2 を添加して、その後に Ca^{2+} 濃度を測定した。

【結果】 thrombin 刺激による血小板凝集では、レスベラトロール (25 - 50 μM) の添加によって凝集は有意に抑制された。また、thrombin 刺激による細胞内 Ca^{2+} 流入も同様にレスベラトロール (12.5 - 50 μM) の添加によって有意に抑制を受けた。そこで、血小板活性化における主要な Ca^{2+} 流入経路とされる容量性 Ca^{2+} 流入 (capacitative Ca^{2+} entry: CCE) へのレスベラトロールの効果を調べるため、 Ca^{2+} -ATPase 阻害剤である thapsigargin により CCE を惹起させ、血小板凝集及び細胞内 Ca^{2+} 流入を測定した。レスベラトロール (25 - 50 μM) は thapsigargin 添加にて惹起された CCE を介する血小板凝集においても有意な抑制効果を示した。また、CCE についても同様にレスベラトロール (12.5 - 50 μM) の添加によって有意に抑制を受けた。

【結論】 レスベラトロールは血小板凝集を抑制したが、同時に細胞内 Ca^{2+} 流入も抑制していた事より、これらの効果は血小板の Ca^{2+} チャネルの抑制を介した効果と考えられた。また、これらのレスベラトロールの効果が Ca^{2+} -ATPase 阻害剤である thapsigargin を用いた血小板凝集及び細胞内 Ca^{2+} 流入でも認められたことより、このレスベラトロールの作用は CCE を介している事が示唆された。

平成 27 年 1 月 23 日（金）10:32 - 11:16

一般演題 3

演題 8 ~ 11

座長：大熊誠太郎

（川崎医科大学 薬理学教室）

8. エタノール誘発報酬効果の逆耐性形成における type 1

1,4,5-trisphosphate receptors (IP₃Rs-1) の関与

○ 黒川和宏、水野晃治、大熊誠太郎
川崎医科大学 薬理学教室

Implication of type 1 1,4,5-trisphosphate receptors (IP₃Rs-1) in the development of sensitization to EtOH-induced place preference in mice

Kazuhiro Kurokawa, Koji Mizuno, Seitaro Ohkuma
Department of Pharmacology, Kawasaki Medical School

【目的】 エタノールは、中脳辺縁 dopamine 神経系に作用して精神依存を形成することが知られている。これまでに当教室において、methamphetamine および cocaine のような依存性薬物の反復投与は、細胞膜にある L 型 voltage-dependent Ca²⁺ channels および小胞体にある ryanodine receptors の蛋白質発現増加を介した細胞内 Ca²⁺ シグナリングの変化を引き起こし、神経可塑的变化が誘発され薬物依存形成に重要な役割を担っていることを明らかにしている。一方、細胞内小胞体膜上にある inositol 1,4,5-trisphosphate receptors (IP₃Rs) には、3 種類のサブタイプが存在しており、特に 1 型 IP₃Rs (IP₃R-1) は中枢神経系の神経細胞に特異的に発現し、細胞内 Ca²⁺ シグナリングに重要な役割を果たしている。しかしながら、エタノール誘発報酬効果形成過程における IP₃R-1 の関与について明らかにされていない。そこで本研究では、エタノール誘発報酬効果形成過程における IP₃R-1 の変化ならびに IP₃R-1 の発現調節機序を conditioned place preference 法および Western blot 法により行動薬理学的ならびに神経化学的に検討した。

【方法】 エタノールによる報酬効果は、Goldstein の方法に準じ、エタノール蒸気を 4 日間吸引させたマウスを使用し、条件づけ場所嗜好性試験により行った。また、エタノール処置により報酬効果が認められたマウスの前脳辺縁部（側坐核を含む）より細胞膜画分を作製し、IP₃R-1 および nuclear factor of activated T-cells (NFATc4) の蛋白発現量を Western blot 法により解析した。エタノール蒸気を 4 日間吸引させ、休薬したマウスの側坐核におけるドパミンの遊離量をマイクロダイアリス法に従い測定した。

【結果および考察】 エタノール蒸気を 4 日間曝露後 3 日間休薬させたマウスを用いて、エタノール (2g/kg, i.p.) による条件づけを行ったところ、有意な報酬効果が認められた。また、その報酬効果形成は、IP₃Rs の阻害剤である 2-APB により有意に抑制された。さらに、エタ

ノール処置により報酬効果が認められたマウス前脳辺縁部において IP₃R-1 のタンパク質量の有意な増加が認められた。エタノール誘発報酬効果形成に対する calcineurin の拮抗薬である FK506 の効果について検討したところ、エタノール誘発報酬効果は、FK506 の脳室内投与によっても用量依存的かつ有意に抑制された。さらに、エタノール条件付けにより認められる前脳辺縁部での IP₃R-1 のタンパク質量の増加は、FK506 前処置により有意に抑制された。エタノール蒸気処置後 3 日間休薬させたマウスにエタノール (2g/kg, i.p.) を急性投与することにより前脳辺縁部での NFATc4 のタンパク質量の有意な増加が認められた。さらに、エタノール蒸気処置後 3 日間休薬したマウスの側坐核において、エタノール (2g/kg, i.p.) の急性投与によりエタノール蒸気を曝露していない対照群と比較してドパミンの遊離量の有意な増加が認められた。以上の研究結果から、エタノールによる報酬効果形成には IP₃R-1 が関与し、また、IP₃R-1 のタンパク質量の増加機構にドパミンの遊離増加により dopamine 受容体から calcineurin を介した調節機序が一部関与している可能性が推察される。

9. アルコール依存症モデルにおける NKCC1 の役割

○ 水野晃治、黒川和宏、大熊誠太郎
川崎医科大学薬理学教室

Role of NKCC1 in alcohol dependence model

Koji Mizuno, Kazuhiro Kurokawa, Seitaro Ohkuma
Department of Pharmacology, Kawasaki Medical School

【目的】 アルコールは脳内報酬回路における神経変性を伴いその依存性を呈することが報告されている。近年、アルコールによりグルタミン神経と GABA 神経の刺激バランスが崩壊し、これによりアルコール依存症が発症すること、神経細胞において細胞内 Cl⁻ 濃度により GABA_A 受容体の役割が抑制性あるいは興奮性に働くことが報告されている。また、細胞内 Cl⁻ 濃度が GABA_A 受容体、Cl⁻ トランスポーター (KCC2 および NKCC1) により制御されていることからアルコールによりこれらの発現が変化することによってアルコール依存症が発症する可能性が考えられる。そこで本研究では、アルコール依存症モデルにおける GABA_A 受容体、KCC2、NKCC1 の発現変化およびアルコール依存症との関連性を明らかとすることを目的とした。

【方法】 Goldstein らの方法に従い、アルコールを 4 日間空気曝露し、3 日間休薬することを 2 週間行なうことでアルコール依存症モデルを作成し、モデル動物に対するアルコール嗜好性を、アルコール摂取量により評価した。また、この時の GABA_A 受容体 α subunits、KCC2、NKCC1 の発現をウェスタンブロット法により解析した。アルコール消費量増加に対する KCC2 および NKCC1 の影響をそれぞれの阻害剤である VU0240551 および bumetanide を用いて検討した。

【結果】 アルコール依存症モデルにおいてアルコール嗜好性試験前の脳内において、前頭前野および側坐核における NKCC1 の発現は有意に増加し、扁桃体において有意に減少した。一方で、KCC2 の発現は、扁桃体において有意に増加したが、前頭前野、側坐核ならびに腹側被蓋野において有意な変化は認められなかった。また GABA_A 受容体 α 1 subunit の発現は前頭前野において有意に減少し、腹側被蓋野および扁桃体において有意に増加した。GABA_A 受容体 α 6 subunit の発現は前頭前野において有意に増加したが、側坐核、腹側被蓋野、扁桃体では有意な変化は認められなかった。また、KCC2 阻害剤である VU0240551 はアルコール消費量に影響を与えなかったが、NKCC1 阻害剤である bumetanide はアルコール消費量を有意に抑制した。

【結語】 アルコールは脳内各部位において Cl⁻ 反応性を様々に変化させることが示されたが、特に前頭前野ならびに側坐核における NKCC1 による Cl⁻ 流入に起因して、その依存性を呈することが示唆される。また、利尿薬がアルコール依存症治療薬として応用できる可能性が示唆される。

10. アルコール性障害が関与する難治性うつ病の病態基盤

－血中・脳中 BDNF 値の変動解析から－

○ 古瀬研吾¹⁾、木川昌康¹⁾、辻野華子¹⁾、岩本 倫¹⁾、石井貴男¹⁾、田山真矢^{1,2)}、
鵜飼 渉¹⁾、橋本恵理¹⁾、河西千秋¹⁾、齋藤利和^{1,2)}

1) 札幌医科大学医学部神経精神医学講座

2) 幹メンタルクリニック・北仁会精神医学研究所

The role of Blood/Brain BDNF in the pathophysiological basis of alcohol-related refractory depression

Kengo Furuse¹⁾, Yoshiyasu Kigawa¹⁾, Hanako Tsujino¹⁾, Tomo Iwamoto¹⁾, Takao Ishii¹⁾, Masaya Tayama^{1,2)}, Wataru Ukai¹⁾, Eri Hashimoto¹⁾, Chiaki Kawanishi¹⁾, Toshikazu Saito^{1,2)}

1) Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University, School of Medicine

2) Psychiatry Institute of Hokujinkai Medical Corporation

【目的】うつ病治療において、難治例の存在は依然として大きな問題である。難治性うつ病の背景の一端には、アルコールの曝露等の胎児期ストレスや、育児不良・虐待などの幼年期～思春期の養育環境問題の関連が指摘されており、こうした病態の理解と治療法の開発が強く求められている。一方、近年の研究でうつ病の病態や治療に、脳や末梢血中の BDNF の変化が大きく関係していることが報告され、薬物療法で寛解に至る群では、治療前に低下していた血中 BDNF 値が治療とともに上昇することが示され、一方で、寛解に至らなかった群では、寛解群と異なり、治療前の血中 BDNF 値は逆に高く、治療とともに低下することが示されている。こうした血中 BDNF の変動の仕方は、複雑であるが、それがうつ病の病態と治療に関わる重要な指標と思われるため、今回我々は、うつ病モデルとともに難治性のうつ病モデルを作成して詳しく調べることにした。

【方法】成長後にコルチコステロン (CORT) を慢性投与した“うつ病モデルラット”を作製するとともに、胎生期にアルコールを曝露させた上で、成長後に CORT を慢性投与した“難治性うつ病モデルラット”を作成し、各動物群の抑うつ行動変化を比較解析するとともに、既存の抗うつ薬の投与による影響を解析した。また、各群の血中 BDNF 値を ELISA 法によって測定し、行動学的変化、および薬剤の影響と比較解析を行った。

【結果・考察】作成した“難治性うつ病モデルラット”では、強制水泳試験における無動

化時間が、“うつ病モデルラット”より有意に長く、うつ病モデルで効果を示した抗うつ薬は、難治性うつ病モデルでは全く影響を及ぼさなかった。また、難治性うつ病モデルの血中 BDNF 値は、うつ病モデル、およびコントロールより高値を示し、抗うつ薬は、うつ病モデルで低下した BDNF 値を上昇させる一方、難治性うつ病モデルでは BDNF 高値を低下させた。難治性うつ病モデルでの血中 BDNF 値の変化は、栗田等が臨床研究で示した薬物治療非反応群での変化と一致した所見と思われた。現在、当モデル動物の海馬、および側坐核のサンプルやスライス培養系を用いて、組織含有量と、各領域の脳細胞から放出される、小胞中の蛋白 (BDNF 他) や microRNA (アルコール関連 miRNA 206 他) の量について比較解析を実施している。

11. Lieber-DeCarli モデルラットを用いたアルコール性小脳障害の

プロテオーム解析

○ グリミレ アブライティ¹⁾、澤井 摂¹⁾、佐藤 守¹⁾、山田真子¹⁾、曾川一幸²⁾、野村文夫¹⁾

1) 千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学

2) 麻布大学生命環境科学部

Proteomic analysis of cerebellum damage in Lieber-DeCarli chronic alcohol-fed rat model

Gulimire Abulaiti¹⁾, Setsu Sawai¹⁾, Mamoru Satoh¹⁾, Mako Yamada¹⁾, Kazuyuki Sogawa²⁾, Fumio Nomura¹⁾

1) Department of Molecular Diagnosis, Graduate School of Medicine, Chiba University

2) School of life and Environmental Science, Azabu University

【目的】 中枢神経はアルコールの慢性大量摂取により障害を受ける。そのなかでも小脳は影響を受けやすいことが知られるが、その病態機序は明らかでない部分が多い。本研究では、Lieber-DeCarli モデルラットを用いて小脳のプロテオーム解析を行い、アルコール摂取に伴い存在量に変化する蛋白質を明らかにし、小脳障害の発症メカニズムの解明につなげることを目的とする。

【方法】 8週間のアルコール投与を行った Lieber-DeCarli モデルラットについて、採取した小脳組織から抽出した蛋白質を2次元電気泳動で展開し、正常対照との比較解析を行った。アルコール投与により存在量の変化したゲル上のスポットを、質量分析計 (LTQ-Orbitrap XL) で解析し、蛋白質を同定した。同定した蛋白質を Western Blotting で検証し、免疫組織化学的評価を行った。また、3週間のアルコール投与を行った群を用いることで、継時的な変化についても検証した。

【結果】 2次元電気泳動による、アルコール投与群と正常対照の比較解析で、3つのスポットについて存在量の変化がみられた。質量分析計による蛋白質同定と、Western Blotting による検証を行ったところ、アルコール投与により変化がみられる蛋白質が MAP2 と VDAC1 の2つに絞られ、アルコール投与により、MAP2 は低下し、VDAC1 は増加することが分かった。

2つの蛋白質は3週間のアルコール投与では対照群と変化がみられないが、8週間の投与で有意な変化がみられる。

【結語】 MAP2は細胞骨格を形成する蛋白質であり、VDAC1はミトコンドリア外膜に存在するチャンネル蛋白質として知られ、慢性アルコール摂取に伴う小脳障害の病態機序を示している可能性がある。本研究の結果は、今後、酸化傷害メカニズムの解明や新たな治療開発につながる可能性がある。

平成 27 年 1 月 23 日（金） 11:16 - 12:00

一般演題 4

演題 12 ~ 15

座長：池嶋健一

（順天堂大学医学部 消化器内科）

12. 慢性飲酒による肝虚血再灌流障害への影響の検討

○ 林 伸彦、齊藤 隆、中村彰伸、道上洋二、平川祐希、角田真弘、湊 貴浩、
松江泰弘、福村 敦、尾崎一晶、利國信行、土島 睦、堤 幹宏
金沢医科大学肝胆膵内科

Effect of chronic dietary ethanol consumption on ischemia reperfusion liver injury.

Nobuhiko Hayashi, Takashi Saito, Akinobu Nakamura, Youji Michigami, Yuuki Hirakawa, Masahiro Kakuda, Takahiro Minato, Yasuhiro Matsue, Atsushi Fukumura, Kazuaki Ozaki, Nobuyuki Toshikuni, Mutsumi Tsuchishima, Mikihiro Tsutsumi

Kanazawa Medical University, Department of Hepatology

【目的】肝切除術や肝移植あるいはショック状態などにより一時的な肝血流障害が生じ、その回復過程で起こる肝虚血再灌流障害は不可避であるが、慢性飲酒家ではその程度が強いことが知られている。肝虚血再灌流では、肝の虚血に加え、再灌流に伴って肝類洞細胞や白血球から放出される炎症性サイトカインなどにより産生される活性酸素（ROS）が肝障害をより重篤なものにすると考えられている。一方、グルタチオン（GSH）はROSのスカベンジャーとして作用するが、GSHは γ GTPによって分解されるため、 γ GTPの増加は肝虚血再灌流障害の発生、増悪に関与する可能性が指摘されてきている。そこで今回、慢性飲酒が肝虚血再灌流障害に及ぼす影響について、 γ GTPの誘導の面から検討することとした。

【方法】7週齢のWistar系雄性ラットを用い、LieberらのAL含有（AL群）あるいは炭水化物含有（C群）液体飼料で3週間pair-feedingを行った。ラットの左肝動脈と左門脈枝を止血用クリップで90分間虚血した後、再灌流を行った。再灌流直後および12,24,48時間後に採血を行い48時間後に屠殺して肝を摘出した。血液生化学マーカーとして、AST、ALT、LDH、 γ GTP値を測定し、肝組織をH.E.およびM.T染色により病理組織学的に検討するとともに、ROSのマーカーである4-hydroxynonenal（HNE）を免疫組織化学的に染色した。

【結果】再灌流直後および12時間、24時間、48時間の血清LDH値は、AL群で各々 1832 ± 482 、 7013 ± 3972 、 1805 ± 1287 、 664 ± 152 U/lとC群の 945 ± 72 、 1288 ± 1306 、 363 ± 118 、 539 ± 116 U/lに比べいずれも有意に高値を示した。同様にAL群での血清ASTおよびALT値は、C群に比べいずれも有意に高値を示した。一方、血清 γ GTP値には両群で明らかな

差は認められなかったが、肝組織中の γ GTP活性は、C群に比べAL群で有意に高値を示した。肝組織の病理学的検討では、AL群で中心静脈周囲の肝細胞に広範な壊死が認められ、4-HNEも同部位に強い染色性が認められた。一方、C群でも中心静脈周囲の肝細胞の壊死と同部位の4-HNEの染色性は認められたが、その程度はAL群に比べ弱いものであった。

【結語】 以上のことは、慢性飲酒による肝組織中の γ GTPの増加がGSHの分解を促進し、その結果ROSの除去の減少に繋がることを示唆しており、このことが慢性飲酒者における肝虚血再灌流障害の増悪に関与していると考えられた。

13. パルミチン酸単独が引き起こす肝臓における炎症細胞浸潤と線維化

に関する検討

○ 小川祐二、本多 靖、結束貴臣、留野 渉、今城健人、馬渡弘典、
藤田浩司、斉藤 聡、中島 淳
横浜市立大学大学院肝胆膵消化器病学教室

Analysis of inflammation cell infiltration and fibrosis by palmitate alone.

Yuji Ogawa, Yasushi Honda, Takaomi Kessoku, Wataru Tomeno, Kento Imajo, Hironori Mawatari, Koji Fujita, Satoru Saito, Atsushi Nakajima
Department of Gastroenterology and Hepatology, Yokohama City University School of Medicine

【目的】飽和脂肪酸は、全身の慢性炎症誘発、糖尿病悪化、動脈硬化進展などに関与し、これらは lipotoxicity と称されている。In vitro 実験により、飽和脂肪酸が肝細胞に引き起こす小胞体ストレスやアポトーシスは NAFLD の肝障害に関与すると考えられている。しかし、in vivo での単一脂肪酸による検討は今までに報告がない。今回我々は、マウスを用いた in vivo 実験で、ヒト血清中の主要飽和脂肪酸であるパルミチン酸そのものが引き起こす肝臓における炎症細胞浸潤と線維化について検討を行った。脂肪酸が作用する経路に関しては、自然免疫を惹起するパターン認識受容体の一つである TLR4 経路に着目した。

【方法】12 週齢 C57/B6J 野生型マウスおよび TLR4 KO マウスの雄 12W を使用した。マウスに右内頸静脈よりカテーテルを挿入して 1 週間 PBS の持続投与を行い手術侵襲の回復を待った後、パルミチン酸を投与した。短期投与モデルと長期投与モデルでの解析を行った。

【結果】投与開始 3 時間後では、野生型対照群の血清 ALT=17±1.5 (n=5) に対して、野生型パルミチン酸投与群は血清 ALT=96±11 (n=5) と有意に上昇した。パルミチン酸投与群の肝臓の病理学的検討では好中球エラスターゼ抗体、F4/80 抗体、α SMA 抗体陽性細胞数は有意に上昇した。mRNA 解析では単球遊走因子 ccl2 および好中球遊走因子 cxcl2 が有意に上昇し、M1 マクロファージマーカーの上昇と M2 マクロファージマーカーの低下も認めた。In situ hybridization では cxcl2 発現は肝細胞、ccl2 発現は Kupffer 細胞からと同定された。初代培養肝細胞へのパルミチン酸投与では cxcl2 mRNA 発現の上昇、clodronate liposomes 投与では ccl2 mRNA 発現の低下が示された。ウェスタンブロットでは肝臓内の

c-Jun 活性は亢進する傾向を認めた。TLR4 KO マウスおよび JNK 阻害剤での検討では各種 mRNA 発現、病理学的変化はキャンセルされる傾向にあった。長期投与モデルでは、sirius red 染色で肝臓の微細な線維化を示し、mRNA 解析では collagen1a1 の上昇を認めた。

【結語】 *In vivo* において、単一脂肪酸による肝臓における lipotoxicity を検討した報告がない中で、我々はパルミチン酸単剤の肝臓への影響を評価できるマウスモデルを確立した。そして、パルミチン酸投与が TLR4-JNK 経路を介したケモカイン産生による好中球遊走およびマクロファージ浸潤を引き起こし、さらには肝臓線維化を呈することを発見したことは、全く新しい知見である。この機序のさらなる解明が、NAFLD における lipotoxicity の病態解明や新たな診断法および治療法につながるものと考えられる。

14. L-カルニチンによる脂質代謝制御と脂肪性肝炎の抑制効果

－高脂肪食負荷マウスを用いた検討－

○ 今 一義、池嶋健一、渡辺純夫
順天堂大学医学部消化器内科

Regulation of lipid metabolism by L-carnitine ameliorates high fat diet-induced steatohepatitis in mice

Kazuyoshi Kon, Kenichi Ikejima, Sumio Watanabe

Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine

遊離脂肪酸による脂肪毒性は、アルコール性肝障害や NASH などの脂肪性肝炎において病態増悪に関与している。遊離脂肪酸代謝の主要経路のひとつとして、ミトコンドリア β 酸化がある。遊離脂肪酸がアシル CoA に変化してからミトコンドリア内膜上のトランスポーターを介してマトリクス内に取り込まれるが、トランスポーター通過の際に L-カルニチンとの結合が必要になる。このことから、L-カルニチンは脂肪燃焼系のサプリメントとして良く知られている。また、血液透析や長期の中心静脈栄養によるカルニチン欠乏症を伴う脂肪肝に対して、L-カルニチン投与によって脂肪肝の改善効果が得られたとの報告がある。しかしながら、過栄養・高脂肪食摂取下に生じた脂肪肝および脂肪性肝炎に対する L-カルニチンの効果は不明である。

【目的】 今回我々は、肥満糖尿病モデル KK- A^y マウスに対して高脂肪食を投与して脂肪肝を惹起させ、L-カルニチン投与による病態への効果を検討した。また、低脂肪食に変更後に L-カルニチンを投与して、脂質供給状態の変化による L-カルニチンの効果の違いについての検討を加えた。

【方法】 KK- A^y マウスに対して高脂肪食を 4 週間与えて脂肪肝マウスを作成し、対照群とした。脂肪肝マウスに対してさらに 4 週間高脂肪食を継続した群を HFD 群とし、一部のマウスには飲料水内に L-カルニチン (1.25 mg/mL) を添加した。また、一部のマウスは脂肪肝マウスに 4 週間低脂肪食を与えて飼育して LFD 群とし、一部のマウスに L-カルニチンを添加した。血清 ALT、グルコース、遊離脂肪酸、カルニチン濃度を比色法で、ケトン体として β hydroxybutyrate を蛍光法で、インスリン値を ELISA 法で測定した。肝組織に対して M30CytoDEATH の免疫組織染色を行ってアポトーシス細胞を可視化し、肝組織中の CPT1 α 、SREBP1c の mRNA 発現をリアルタイム PCR 法で定量した。

【結果】HFD 群：L-カルニチンは高脂肪食摂取では体重の変化に寄与しなかったが、HFD 群では著明な肝脂肪沈着をきたしたのに対し、L-カルニチン投与によって有意に抑えられた。肝細胞アポトーシスは対照群でも散在して認められたが HFD 群では 2 倍に増加し、L-カルニチン投与によって有意に抑制された。また、血清 ALT 値も L-カルニチン投与で有意に減少した。HFD 群で認められた高グルコース血症および高インスリン血症、高中性脂肪血症、高遊離脂肪酸血症も L-カルニチン投与で有意な改善効果が得られた。肝内カルニチン濃度は L-カルニチン投与でも変化を認めなかった。SREBP1c mRNA の発現は L-カルニチン投与によって有意に低下し、CPT1 α の mRNA の発現および β hydroxybutyrate の産生は L-カルニチン投与によって有意に増加した。LFD 群：低脂肪食単独でも緩やかな体重減少が認められたが、カルニチン投与によりさらに有意な体重の減少が見られた。また、低脂肪食単独でも肝脂肪蓄積および高グルコース血症および高中性脂肪血症が抑制されたが、肝細胞アポトーシス、血中インスリン値および遊離脂肪酸は変化せず、L-カルニチン投与によっていずれも有意に抑制された。LFD 群では L-カルニチン投与によって肝内のカルニチン投与の増加を認めた。また、LFD 群では L-カルニチンは SREBP1c および CPT1 α mRNA の発現、hydroxybutyrate 産生に影響しなかった。

【結語】脂肪摂取状況に関わらず、L-カルニチン投与は肝細胞のアポトーシス、高インスリン血症、高血糖、高中性脂肪血症、高遊離脂肪酸血症を抑制し、*de novo* 脂肪酸合成を抑制したが、 β 酸化に対する影響は脂肪摂取の状況によって異なり、継続的な高脂肪食摂取下では β 酸化を大幅に促進したのに対して、低脂肪食摂取下では β 酸化への影響は極軽度にとどまった。L-カルニチンはインスリン感受性を改善させ肝細胞死を抑制しつつも脂質摂取状況に合わせて脂質代謝制御に寄与することにより、脂質摂取が大きく変動しがちな状況においても低リスクで脂肪性肝炎の改善効果を期待できることが示された。

15. ニコチンによるオートファジー抑制と肝細胞内脂質代謝変化

○ 山科俊平、泉 光輔、稲見義宏、青山友則、内山 明、今 一義、池嶋健一、
佐藤信紘、渡辺純夫

順天堂大学医学部消化器内科

Nicotine enhances lipid accumulation in isolated hepatocytes by suppression of autophagy.

Shunhei Yamashina, Kosuke Izumi, Yoshihiro Inami, Akira Uchiyama, Kazuyoshi Kon, Kenichi Ikejima, Nobuhiro Sato, Sumio Watanabe

Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine

【目的】喫煙者は非喫煙者と比べ肥満の割合が少ない一方で、体脂肪率が同程度の場合には非喫煙者と比べ内臓脂肪沈着が多いことが報告されている。タバコ成分の一つであるニコチンは肺癌細胞や気管支上皮細胞株において mTOR 活性化を介して細胞増殖を誘導することがわかっている。mTOR 蛋白は蛋白分解経路の一つであるオートファジー制御蛋白でもあり、脂質代謝にも関与することからニコチンによる mTOR 活性化は肝細胞の脂質代謝に影響を与える可能性があると考え検討を行った。

【方法】C57BL/C マウスより単離した肝細胞をオレイン酸1mM含有培養液にて6時間培養し、肝細胞内に脂肪滴を誘導した。その後、オレイン酸非含有培養液（ニコチン 10^{-5} M 含有群、非含有群）に置換し12時間培養を行った。細胞内脂肪滴を LipidTOX™ Deep Red にて染色し共焦点蛍光顕微鏡下で観察し評価した。脂肪滴膜蛋白 Perilipin、オートファジー関連蛋白 LC-3 発現や mTOR 活性化を Western blot 法により評価した。また mTOR 阻害薬ラパマイシンをニコチンとともに肝細胞に添加し脂肪滴の変化を観察した。

【結果】オレイン酸添加6時間後に肝細胞内に脂肪滴蓄積が観察された。その後、オレイン酸非含有培養液にて培養を行うと12時間後に肝細胞内脂肪滴と Perilipin 発現は減少するが、ニコチンを添加すると細胞内脂肪滴と Perilipin の減少が抑制された。またオレイン酸非含有培養液によって培養を行うと mTOR 活性化が抑制され LC3-II 発現が有意に増加したがニコチン存在下では mTOR 活性化は持続し LC3-II 発現が抑制された。一方、ラパマイシンをニコチンに同時添加すると12時間後には通常の培養液で培養した時と同様に肝細胞内の大滴性脂肪滴蓄積はほぼ消失していた。

【結語】ニコチンは肝細胞内の脂肪滴代謝を阻害する作用を有すると考えられた。喫煙が内臓脂肪を増加させる作用の一端に、ニコチンによる肝細胞への mTOR 活性化を介した脂質代謝抑制が関与している可能性が示唆された。

平成 27 年 1 月 23 日（金） 17:20 - 18:04

一般演題 5

演題 16 ~ 19

座長：渡辺勲史

（東海大学医学部附属八王子病院 消化器内科）

16. 入院患者にみるアルコール性肝疾患の現状

○ 尾下正秀

大阪警察病院 内科

Current status of alcoholic liver disease in hospitalized patients of our hospital

Masahide Oshita

Department of Internal Medicine, Osaka Police Hospital

【目的】 近年、肝硬変・肝癌の成因において、非ウイルス性（非 B 非 C）の肝癌・肝硬変の増加を認めている。その半数前後が飲酒に起因する肝疾患である。今回、当院の入院患者のアルコール性肝疾患の現状について検討した。

【対象】 2008 年 1 月～2014 年 10 月の期間に当科に入院したアルコール性肝疾患患者 273 名（男：女 = 225 : 48、平均年齢 61±14 歳、年齢分布 25～92 歳）。

【成績】

- ① アルコール性肝疾患の内訳は、アルコール性肝癌 75 名（男：女 = 65 : 10、平均年齢 71±11 歳、52～92 歳）、肝癌非合併アルコール性肝硬変 134 名（男：女 = 111 : 23、平均年齢 61±12 歳、33～87 歳）、その他のアルコール性肝疾患 64 名（男：女 = 49 : 15、平均年齢 52±16 歳、26～86 歳）であった。
- ② 入院の治療目的（のべ入院件数 546 件）は、肝癌の治療 150 件、静脈瘤の治療 108 件、肝不全（黄疸・腹水・脳症）の加療 101 件、肝機能異常 47 件であった。肝疾患以外の加療が約 2 割あり、その内訳は、肝癌以外の悪性腫瘍 29 件、感染症 24 件、肝性脳症以外の精神神経症状 12 件などであった。
- ③ 当該期間の死亡確認例は 75 名（対象症例の 27.5%）、肝疾患関連死は 42 名（56%、内訳は、肝癌死 23 名、肝不全死 14 名、静脈瘤破裂 5 名）。肝疾患以外の死亡例（33 名）での主な死因は、肝癌以外の悪性腫瘍 12 名、肺炎 3 名、突然死 9 名であった。
- ④ 入院加療困難例が 13 名、死亡例・転院例を除いた退院後の通院中断例は 164 例中 29 名（18%）であった。

【まとめ】 当科で入院加療したアルコール性肝疾患患者の実態につき、上記成績をえた。その他の肝疾患・肝癌非合併アルコール性肝硬変・アルコール性肝癌の順に、女性の割合が減り、年齢が高くなっていた。肝疾患以外の治療目的が約2割、肝疾患関連死以外の死因が4割を超え、アルコール性肝疾患患者の診療においては、肝臓以外の病態にも注意を払う必要があると思われた。また、治療継続困難例の対応も考えなければならない問題であることがあらためて認識させられた。

17. アルコール性肝硬変と C 型肝硬変の比較：門脈圧亢進を伴う Child-Pugh A 症例での検討

○ 榎本平之、西口修平
兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科

Comparison between alcoholic liver cirrhosis and HCV-related cirrhosis: analyses of the Child-Pugh grade A cirrhotic patients with portal hypertension

Hirayuki Enomoto, Shuhei Nishiguchi

Division of Hepatobiliary and Pancreatic Disease, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

【背景・目的】食道胃静脈瘤は肝線維化進展例における重要な合併症である。ウイルス性肝炎では主に肝実質の炎症と再生によって線維化を生じるが、アルコール性肝障害では炎症や肝細胞壊死に加え、直接的に星細胞が活性化されて線維化がもたらされる機序が考えられている。したがってアルコール性肝障害では、肝機能障害の程度に比して線維化の進展と、それに伴う門脈圧亢進を強く生じる可能性がある。一般にアルコール性肝硬変では門脈圧亢進が著明で、静脈瘤が発達しやすいともいわれているが、臨床的な検討は少ない。今回出血リスクを伴う食道胃静脈瘤を有する代償性肝硬変症例（Child-Pugh A）のうち、C 型肝硬変の症例とアルコール性肝硬変について臨床データの比較を行った。

【方法】当科に食道胃静脈瘤の治療目的で入院した 74 例のうち、Child-Pugh A の C 型肝硬変 14 例と、アルコール性肝硬変で Child-Pugh A の 8 例を対象とした。それら合計 22 例について採血および間接カロリー計を用いた臨床データの比較を行った。なお臨床データは、入院後初回の内視鏡治療の当日早朝・絶食の状態にて取得した。

【結果】Child-Pugh A のアルコール肝硬変は、C 型肝硬変と比較した場合に γ -GTP が有意に高値であった。一方で PT-INR、総ビリルビン、アルブミン、血小板数に有意差を認めなかった。しかしながら Rapid turnover protein であるプレアルブミンとレチノール結合蛋白については、アルコール性肝硬変では C 型肝硬変に比して有意に高値であった（プレアルブミン 16.3 ± 7.2 vs. 9.8 ± 2.7 , $P < 0.01$; レチノール結合蛋白 2.4 ± 1.3 vs. 1.4 ± 0.3 , $P < 0.05$ ）。またエネルギー代謝異常（非タンパク呼吸商：npRQ < 0.85 ）、タンパク質代謝異常（アルブミン < 3.5 g/dL）を指標に栄養評価を行うと、C 型肝硬変では栄養状態が正常に保たれていた症例は

2/14 (14.2 %) のみであったが、アルコール性肝硬変では 5/8 (62.5 %) の症例で栄養状態が正常と判定された。

【結語】 門脈圧亢進を伴う Child-Pugh A の症例において、アルコール性肝硬変では C 型肝硬変に比して栄養状態は良好で、肝の合成能も保たれやすい症例が多いと考えられた。すなわちアルコール性肝硬変患者では、C 型肝硬変に比して肝細胞機能や栄養状態の低下が軽度な状態からでも門脈圧亢進をきたしやすい可能性が考えられた。

18. アルコール性および非アルコール性非 B 非 C 肝癌の臨床像

○ 尾下正秀

大阪警察病院 内科

Clinical features of non B, non C HCC in patients with/without alcohol intake.

Masahide Oshita

Department of Internal Medicine, Osaka Police Hospital

【目的】 当院における非 B 非 C 肝癌の臨床像について、飲酒の有無により検討した。

【対象】 1997～2013年に当院で加療した肝癌患者 1346名（男：女＝947:399、年齢 24～91才）。

【成績】

- ① 肝癌の成因は、B型肝炎ウイルス（HBV）による肝癌（HBsAg陽性/HCVAb陰性）148名（11%）、C型肝炎ウイルス（HCV）による肝癌（HBsAg陰性/HCVAb陽性）907名（67%）、HBV・HCV重複感染22名、HCV・PBC1名、HBV・AIH1名、HCV・AIH2名。非B非C肝癌は265名（20%）で、その内訳は、アルコールが150名（11%）、PBC6名、AIH5名、残り104名（8%）は成因不明（非B非C非アルコール）であった。
- ② アルコール性および非アルコール性非B非C肝癌の診断数（/年）/肝癌に占める割合は、1998-2002年：5-8人/6-11%、3-6人/3-9%、2003-2007年：4-10人/5-13%、4-11人/7-14%、2008-2013年：8-20人/12-22%、4-10人/8-18%といずれも増加していた。また、女性のアルコール性肝癌は2007年までは無く、2008年以後に7名を診断した。
- ③ ChildA/腫瘍径2cm以下/単発例の割合は、アルコール性肝癌では70%/23%/41%、非B非C非アルコール肝癌では83%/16%/51%であった。HBV肝癌、HCV肝癌との比較では、ChildAの割合は、HBV=HCV=アルコール<非B非C非アルコール、腫瘍径2cm以下の割合は非B非C非アルコール<アルコール<HBV<HCV、単発例の割合は、アルコール<非B非C非アルコール=HBV=HCVであった。
- ④ 5年生存率は、HBV肝癌35%、HCV肝癌51%、アルコール性肝癌では53%、非B非C非アルコール肝癌では52%であった。飲酒の有無での非B非C肝癌の5年生存率に差はなかった。

- ⑤ 生活習慣病の検討では糖尿病合併がアルコール肝癌で約 4 割、非 B 非 C 非アルコール肝癌で約 5 割と高かった（HBV 肝癌 22%、HCV 肝癌 25%）。

【結論】肝癌のうち、アルコール肝癌 11%、非 B 非 C 非アルコール肝癌は 8%を占めた。いずれも増加の傾向にあり、アルコール肝癌は男性がほとんどだが、近年、女性の患者も散見される。いずれも診断時の腫瘍径は大きい肝予備能は比較的保たれてあり、生活習慣病の合併も高率に認められた。

19. 本邦におけるアルコール性肝臓の実態と飲酒量による肝発がんへの

影響

○ 堀江義則¹⁾、山岸由幸²⁾、海老沼浩利²⁾、金井隆典²⁾

1) 国際医療福祉大学 山王病院 消化器内科

2) 慶應義塾大学医学部消化器内科

Current Status of Alcohol-related Hepatocellular Carcinoma in Japan and Progression by Amount of Daily Alcohol Intake.

Yoshinori Horie^{1,2)}, Yoshiyuki Yamagishi²⁾, Hirotoishi Ebinuma²⁾, and Takanori Kanai²⁾

1) International University of Health and Welfare, Sanno Hospital Department of Internal Medicine

2) Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

【目的】 近年、アルコールの総消費量は若干の減少傾向を示しているが、女性飲酒者数は増加傾向にあり、問題飲酒者と判定される症例数も依然として 300 万人超と推計され、このような問題飲酒者の中から肝障害患者が高頻度に発症している。肝硬変の成因に占めるアルコール性肝硬変 (ALC) の割合も増加している。また、ALC においても NASH 同様に糖尿病や肥満が肝硬変から肝細胞癌 (HCC) への進展の危険因子であることが示唆されている。しかし、飲酒量や飲酒継続による HCC 進展へのリスクに関する検討は少ない。

【方法】 今回、全国規模で ALC 患者についてアンケート調査を実施し、肝硬変から HCC への進展における飲酒量、性差に加え、糖尿病や肥満などの影響について検討した。

【成績】 飲酒量などを調査しえたウイルス性の合併していない 1478 例 (男 : 1328、女 : 150) の ALC につき、HCC 群と非 HCC 群の間で有意差のある因子を検討すると、平均年齢は、HCC 群 68.7 歳、非 HCC 群 60.7 歳と HCC 群で高かった。HCC の合併率は、男性が 34.0%、女性では 14.0%と男性で高く、糖尿病合併群での HCC 合併率は、男性 44.5%、女性 17.2%と、非合併群の 28.6%、13.2% より有意に高かった。糖尿病合併率は、HCC 群 43.8% (男性 44.7%、女性 23.8%)、非 HCC 群 27.5% (男性 28.8%、女性 18.6%) と HCC 群 (特に男性 HCC 群) で高かった。Child-Pugh スコアが高いと HCC の合併率は低下した (A>>C)。HCC 群のうち、現在 1 年以上禁酒している群と 20g 以下に節酒

している群では、平均年齢が 71.9 歳、71.6 歳と高い（40g 超の群では 67.3 歳）が、積算飲酒量は有意差がなかった。40g 超の飲酒群では、若年ではあるが積算飲酒量は 1600kg 弱で禁酒群と変わらず、非 HCC 群より 200kg 近く積算飲酒量が多かった。また、糖尿病合併群では、積算飲酒量が糖尿病非合併群より優位に少なく、HCC 群と非 HCC 群で積算飲酒量に差がなかった。

【考案】 ALC では高齢者、男性、糖尿病の合併群で肝癌合併率が高く、加齢、性差（男性）、糖尿病が ALC からの肝発癌に関与していることが示唆される。比較的若年で積算飲酒量が 1600kg 近くまで到達するような群に加え、60-110g/ 日の比較的少量の習慣飲酒者においても、Child-Pugh スコアが低いまま長期に飲酒し、積算飲酒量がある一定レベルに達したことが、肝発癌の危険因子となったことが予測される。一方、肝硬変診断後は 20g 以下の節酒、または禁酒している群においては、加齢が肝発癌の危険因子となったことが予測される。また、糖尿病は飲酒量とは独立した危険因子と考えられる。NASH においても加齢、性差（男性）、糖尿病が肝発癌に関与していることが報告されている。また、NASH における機会飲酒も肝発癌の危険因子となる。NASH において、肥満や糖尿病のコントロールが不良の場合は心血管障害が、過剰飲酒の継続の場合は肝不全がその死因となる可能性が高いが、ある程度節制が出来た場合、発癌がその死因となる可能性が高い。

【結語】 ALC に至った例では、1日 40 g以上の飲酒は肝不全や肝発癌を進行させる一方で、20 g以下の飲酒の影響は十分に検証しえず、今後前向きな検討が望まれる。しかし、Child-Pugh スコアが低く、禁酒や 20 g以下の節酒や禁酒にて肝機能が比較的保たれていたとしても、軽度でも線維化が認められる症例においては加齢や糖尿病の合併による肝発癌のリスクがあり、糖尿病の管理と禁酒指導を厳しく行う必要性に加え、特に高齢者では定期的な画像診断による HCC の早期発見が重要であることが示唆された。

平成 27 年 1 月 24 日（土）08:30 - 09:14

一般演題 6

演題 20 ~ 23

座長：鈴木通博

（川崎市立多摩病院）

20. アルコール性肝障害の急性期における Fibroscan 肝硬度の意義

○ 菊池真大^{1) 2)}、堀江義則³⁾、菊池美穂¹⁾、高橋正彦¹⁾、梅田瑠美子²⁾、塩澤宏和²⁾、西崎泰弘²⁾、山岸由幸⁴⁾、加藤眞三⁴⁾、金井隆典⁴⁾

- 1) 国立病院機構東京医療センター 消化器科
- 2) 東海大学医学部付属東京病院 消化器内科
- 3) 国際医療福祉大学山王病院 消化器内科
- 4) 慶應義塾大学消化器内科

Liver stiffness measurement by Fibroscan in acute phase of alcoholic hepatitis

Masahiro Kikuchi¹⁾²⁾, Yoshinori Horie³⁾, Miho Kikuchi¹⁾, Masahiko Takahashi¹⁾, Rumiko Umeda²⁾, Hirokazu Shiozawa²⁾, Yasuhiro Nishizaki²⁾, Yoshiyuki Yamagishi⁴⁾, Shinzo Kato⁴⁾, Takanori Kanai⁴⁾

- 1) Division of Gastroenterology, National Tokyo Medical Center
- 2) Division of Gastroenterology, Tokai University Tokyo Hospital
- 3) International University of Health and Welfare, Sanno Hospital
- 4) Division of Gastroenterology, Keio University School of Medicine

【目的】近年、パルス振動波の組織内伝搬速度を超音波画像解析により弾性度で測定できる Fibroscan (Echosens 社) の登場により、非侵襲的にかつより簡便に肝硬度を定量的に測定することが可能となった。我々は、アルコール性肝障害 (ALD) は、正常肝症例 (Normal) と比べて、Fibroscan による肝硬度 (Liver stiffness measurement : LSM) が有意に高いことを報告した。(ALD : Normal 5.8 : 4.4 kPa, $p=0.0001$) また、ALD 群と非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の LSM を比べて、有意差はないが、ALD 群の方が高い傾向にあった (ALD : NAFLD 5.8 : 5.2 kPa, $p=0.2063$)。しかし、ALD 群の LSM は、症例にばらつきがあり、禁酒から測定までの期間が検査値に影響を与える可能性を考えた。そこで、入院直前まで飲酒し、経時的に Fibroscan の測定をし得た 2 例を経験したので報告する。

【症例 1】60 歳代の男性で、肝癌の治療歴のあるアルコール性肝硬変の患者。AST 736 IU/l、ALT 176 IU/l、 γ -GTP 1294 IU/l の急性肝障害で入院し、入院時の LSM は 26.7kPa。その後禁酒により肝機能は改善し、LSM も減少した。退院時、肝機能は AST 34 IU/l、ALT 21 IU/l、 γ -GTP 365 IU/l と改善。LSM も 11.8 kPa と低下した。

【症例 2】40 歳代の男性で、アルコール性肝硬変の患者。入院時 AST 243 IU/l、ALT 65 IU/l、

γ -GTP 101 IU/l と肝障害を認め、LSM は 74 kPa と高値。その後、徐々に改善し、退院時は、肝機能が AST 63 IU/l、ALT 25 IU/l、 γ -GTP 54 IU/l と改善し、LSM も 44.3 kPa まで改善した。

【結果】 2 症例とも、入院後の禁酒により肝機能が改善し、それに伴い LSM も漸減した。Fibroscan にて正確な肝線維化を測定するには、急性期を脱した時点で測定しなおす必要があると考えられた。

【結語】 ALD 患者に対する LSM は、直前飲酒による上乗せ効果があり、急性肝障害時に本来の肝臓線維化を正確に測定することが困難であった。禁酒により LSM も漸減していき、肝機能安定期まで下がった時点で再検することが重要であった。この結果は、禁酒により改善する ALD の診断基準と合致しており、ALD 診療において重要な病態であると考えられた。

21. アルコール性肝障害と NAFLD における MRI の Star Map を用いた

肝内鉄沈着の検討

○ 今城健人、本多 靖、結束貴臣、小川祐二、中島 淳
横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学教室

Assessment of hepatic iron deposition in alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease using Star Map method of MRI

Kento Imajo, Yasushi Honda, Takaomi Kessoku, Yuji Ogawa, Atsushi Nakajima
Department of Gastroenterology, Yokohama City University Graduate School of
Medicine

【目的】鉄過剰は組織障害を惹起することが知られており、特にC型慢性肝炎では酸化ストレスを介して肝病態進展に関与することが報告されている。アルコール性肝障害（ALD）や非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）においても肝組織内の鉄沈着や血清 ferritin 値が病態進展に相関するとの報告があるが、その見解は一定していない。本研究では、ALD 及び NAFLD において MRI の IDEAL IQ を用いた Star Map が肝内鉄沈着を反映するかについて検討すると共に肝病態との相関性を検討した。

【方法】当院で2012年4月～2014年10月までに肝生検を施行したALD患者12人及びNAFLD患者133人を対象とした。肝病理については、肝細胞の脂肪化、肝内炎症、肝細胞風船様膨化及び肝線維化に分けて検討した。NAFLD activity score (NAS) でも評価した。3TのMRIを用いGRE法で撮像した後、T2*減衰をマッピングすることで可視化し、そのマップ上（Star Map）でROIを設定することで肝内鉄沈着を評価した（R2*値として表記）。肝組織の鉄についてはベルリンブルー染色にて評価した。

【成績】R2*値は肝組織鉄沈着と有意な相関を示した。さらにR2*値はALD、NAFLD両者で血清ALT値と有意な相関を呈した。ALDにおいてのみ、血清γ-GTPとR2*値は有意な相関を呈した。また、肝病理においてALD、NAFLD両者において肝脂肪化、肝内炎症及び風船様膨化と有意に相関した。NASにおいても5点以上で優位に増加した。しかしながら、肝線維化とは有意な相関を認めなかった。NAFLDでは多変量解析により、肝脂肪化及び風船様膨化はR2*値と独立して相関する因子であることが示された。一方、血清 ferritin 値はR2*値と有意な相関を示す（ $r^2=0.297$ ）ものの、肝病理との比較ではALD、NAFLD両者にて肝脂肪化とのみ相関するとの結果であった。

【結論】鉄は Fenton 反応を介して毒性の強い活性酸素種であるヒドロキシラジカルを産生することで酸化ストレスを介して細胞障害を起こす。しかしながら、最近の報告では血清 ferritin 値は肝線維化の指標とはならないとの報告もある。本検討でも、肝内の鉄沈着の程度は ALD、NAFLD 共に肝脂肪化、肝内炎症及び風船様膨化と相関を示したが、肝線維化進行とは相関を示さなかった。肝内鉄沈着が ALD 及び NAFLD 病態に影響するかに関してさらなる検討が必要である。

22. 非アルコール性脂肪性肝疾患における Xenon CT の診断能の検討

○ 重福隆太¹⁾、高橋秀明^{1,4)}、吉田良仁¹⁾、末谷敬吾¹⁾、中野弘康¹⁾、田村知大¹⁾
平石哲也¹⁾、野口陽平¹⁾、服部伸洋¹⁾、中原一有¹⁾、池田裕喜¹⁾、松永光太郎¹⁾
松本伸行¹⁾、奥瀬千晃^{1,2)}、佐瀬 茂³⁾、伊東文生¹⁾、鈴木通博^{1,2)}

1) 聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科

2) 川崎市立多摩病院 消化器・肝臓内科

3) 安西メディカル(株)

4) 札幌しらかば台病院

The validation of diagnosability of xenon computed tomography in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Ryuta Shigefuku¹⁾, Hideaki Takahashi^{1,4)}, Yoshihito Yoshida¹⁾, Keigo Suetani¹⁾,
Hiroyasu Nakano¹⁾, Tomohiro Tamura¹⁾, Tetsuya Hiraishi¹⁾, Yohei Noguchi¹⁾,
Nobuhiro Hattori¹⁾, Kazunari Nakahara¹⁾, Hiroki Ikeda¹⁾, Kotaro Matsunaga¹⁾,
Nobuyuki Matsumoto¹⁾, Chiaki Okuse^{1,2)}, Shigeru Sase³⁾, Fumio Itoh¹⁾ and Michihiro
Suzuki^{1,2)}

1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal
Medicine, St. Marianna University School of Medicine

2) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal
Medicine, Kawasaki Municipal Tama Hospital

3) Anzai Medical Company Ltd

4) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Sapporo
Shirakabadai Hospital

【背景】 NASH の診断は、依然病理診断が gold standard である。病理診断では、脂肪化、線維化の評価は重要であり、画像診断でこれらの正確な定量評価が可能となれば、NASH の診断や治療に有用と思われる。我々は Xenon-CT (Xe-CT) を肝に応用し、慢性肝疾患における線維化進展と肝血流量の関係を明らかにしてきた。さらに Xe ガスが脂肪組織に溶解しやすい特徴を利用し、血流量と同時に算出される Xe の肝への溶解係数 (Lambda value; LV) が肝脂肪化と良く相関することを明らかにした (JG 2012)。

【目的】 NAFLD における Xe-CT の診断能を検証し、特に単純性脂肪肝と早期 NASH の鑑別能を評価する。

【対象】2003年12月～2011年1月で肝生検とXe-CTを施行したNAFLD 65例（Estimation Group）と2011年1月～2014年9月のNAFLD 32例（Validation Group）を対象とした。病理診断は、Brunt分類でSteatosis Grade（SG）とStageを評価し、Stage1、2を早期NASH（Early stage-NASH；Ea-NASH）、Stage3と4は進行NASH（Advanced stage-NASH；Ad-NASH）に分類した。Estimation Groupには、単純性脂肪肝；SS 9例、Ea-NASH；38例、Ad-NASH 18例が含まれ、Validation Groupには、SS；2例、Ea-NASH 30例、SG 1；20例、SG 2；8例、SG 3；4例が含まれていた。尚、Validation Groupには、Ad-NASHは含まれていなかった。

【方法】Xe-CTは既報の如く測定した。Estimation Groupにおいて、SSとEa-NASHを鑑別する門脈組織血流量PVTBFは37.6ml/100ml/minで、脂肪化診断に関し、SC 1と2のcutoff値は、LV 1.9、SG 2と3のcutoff値は、LV 2.9であった。Estimation Groupで設定された、(1) PVTBFを用いた線維化診断、(2) LVを用いた脂肪化診断を、Validation Groupで検証した。

【結果】(1) SSとEa-NASHの鑑別において、PVTBFのcutoff値を用いた結果、感度70%、特異度100%、陽性的中率100%、陰性的中率18%であった。(2) LVのcutoff値を用いた結果、SG 1と2の鑑別は、感度85%、特異度25%、陽性的中率74%、陰性的中率40%であった。SG 2と3の鑑別は、感度75%、特異度25%、陽性的中率67%、陰性的中率33%であった。

【考察】一般の画像検査では鑑別が困難とされるSSとEa-NASHの鑑別では、感度および特異度は高く、余計な肝生検を減らせる可能性が示唆された。脂肪化の評価では、感度が高く、全肝での脂肪化の定量に有用であると考えられた。しかしValidation Groupには、著明な選択バイアスがあり、今後の検証が必要である。また、一部の症例では、病理診断と臨床診断が合致しない場合も存在する。Xe-CTによる全肝の評価は、肝生検によるsampling errorを補える可能性が示唆された。今後、さらに症例を蓄積し検証することで、早期NASHの非観血的な拾い上げが可能になるものと考えられた。

【結語】Xe-CTは、NAFLDの病期診断が可能で、早期のNASHの段階で拾い上げる検査として有用である。

23. 簡便なバイオマーカーを用いた糖尿病内科医からの NAFLD/NASH

患者リクルートー IGT/DM 合併 NAFLD 438 症例における多施設検討ー

○ 結束貴臣¹⁾、米田正人¹⁾、本多 靖¹⁾、小川祐二¹⁾、今城健人¹⁾、藤田浩司¹⁾、
角田圭雄²⁾、兵庫秀幸³⁾、川口 巧⁴⁾、小野正文⁵⁾、中島 淳¹⁾、江口有一朗⁶⁾

- 1) 横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学教室
- 2) 京都府立医科大学消化器内科
- 3) 広島大学消化器・代謝内科
- 4) 久留米大学内科学講座
- 5) 高知大学消化器内科学
- 6) 佐賀大学医学部肝疾患医療支援学講座

The Recruit of NAFLD/NASH patients from diabetes physician using simple and easy biomarker -438 NAFLD with IGT and T2DM patients in multiple center study-

Takaomi Kessoku¹⁾, Masato Yoneda¹⁾, Yasushi Honda¹⁾, Yuji Ogawa¹⁾, Kento Imajo¹⁾,
Koji Fujita¹⁾, Yoshio Sumida²⁾, Hideyuki Hyogo³⁾, Takumi Kawaguchi⁴⁾, Masafumi
Ono⁵⁾, Atsushi Nakajima¹⁾, Yuichiro Eguchi⁶⁾.Japan Study Group of Nonalcoholic
Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD)

- 1) Department of Gastroenterology, Yokohama City University Graduate School of
Medicine
- 2) Division of Molecular Gastroenterology and Hepatology, Kyoto Prefectural
University of Medicine, Kyoto, Japan
- 3) Department of Gastroenterology and Metabolism, Hiroshima University,
Hiroshima, Japan
- 4) Division of Gastroenterology, Kurume University School of Medicine, Kurume,
Japan
- 5) Department of Gastroenterology and Hepatology, Kochi Medical School, Kochi,
Japan
- 6) Department of Internal Medicine, Saga Medical School, Saga, Japan

【目的】 NASH は日本で 100 万人罹患していることが想定されているが、10 年間で 2 割が
肝硬変へ進展することが想定され社会的な問題となっている。しかし、現実的に NAFLD/
NASH の 70%は耐糖能異常、50%は糖尿病を有しており、糖尿病診療医によってフォロー

されているケースが多く散見される。さらに NASH の存在診断や病期診断は肝生検が gold standard だが、患者負担が大きい。したがって、多忙な糖尿病診療の中、簡便に NASH/NAFLD を見極める簡便なバイオマーカーの確立が必要である。我々は、過去に HOMA-IR や血小板が NAFLD 患者の肝病理組織重症度や線維化に相関することを報告した。そのため、糖尿病患者のフォローアップ血液検査で頻用されている、HOMA-IR と血小板に着目し検討した。

【方法】 Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD) に登録する全国 10 施設で肝生検を施行した 1800 例の中で IGT/DM を合併している NAFLD438 症例を対象に NASH 存在診断能や病期診断能について検討した。

【結果】 患者背景として、非 NASH (NAS 0-2) は 18 症例、probable NASH (NAS 3-4) は 210 例、NASH (NAS 5-8) は 210 例、HOMA-R を用いて、probable NASH と NASI (NAS 3 以上) を診断する診断能は、HOMA-R を用いたところ、カットオフ値 3.0 で AUROC 0.861 であった。肝線維化でのステージ 0 は 16 症例、ステージ 1 は 91 症例、ステージ 2 は 170 症例、ステージ 3 は 140 症例、ステージ 4 (肝硬変) は 21 症例であった。肝臓の線維化進行と関連する因子をロジスティック回帰分析で検討したところ血小板が独立した因子として抽出された。線維化ステージと血小板数は Stage 0 で 24.7 ± 9.1 万、Stage 1 で 24.0 ± 5.9 万、Stage 2 で 22.1 ± 6.1 万、Stage 3 で 19.1 ± 6.4 万、Stage 4 で 12.9 ± 5.5 万であった。血小板を用いて線維化進展例 (Stage 3-4) を診断する診断能はカットオフ値 20.1 万で AUROC 0.724、感度 64.0%、特異度 68.8%、肝硬変 (Stage 4) を診断する診断能はカットオフ値 16.5 万で AUROC 0.864、感度 72.7%、特異度 82.0 % であった。

【結論】 今後、2 型糖尿病患者の増加に伴い NASH 患者も増加することが予測されている。HOMA-R、血小板数は特殊な装置を必要とせず、多忙な日常診療において簡便であり、多くの患者のフォロー目的に利用されている。本検討により、未だ数多く残されている NAFLD/NASH 患者を糖尿病科からリクルートするために、血小板や HOMA-R が有用である可能性が示唆された。

平成 27 年 1 月 24 日（土）09:14 - 09:47

一般演題 7

演題 24 ~ 26

座長：土島 睦

（金沢医科大学肝胆膵内科）

24. アルコール肝障害患者の腸内フローラに関する分子生物学的検討

○ 谷合麻紀子、五十嵐悠一、児玉和久、小木曾智美、鳥居信之、徳重克年、橋本悦子
東京女子医科大学 消化器内科

Characteristics of Fecal Microbiota in Patients with Alcoholic Liver Disease Using Molecular Biological Technology

Makiko Taniai, Yuuichi Ikarashi, Kazuhisa Kodama, Tomomi Kogiso, Nobuyuki Torii, Katsutoshi Tokushige, Etsuko Hashimoto
Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

【目的】腸内微生物は、細菌・真核生物・ウイルスを含め腸内フローラ (microbiota) と総称される。近年腸内フローラと宿主の代謝や・エネルギー利用との関連が注目されている。アルコール性肝障害 (ALD) において、その発症機序や病態に腸内細菌菌体成分由来の内毒素が関与することが報告され、腸内フローラ組成と肝病態との関連が示唆されている。腸内フローラに関する研究は、従来の細菌培養法に比較し簡便かつ信頼度の高い T-RFLP (Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism) など分子生物学的手法の開発により、最近新たな展開を迎えている。そこで今回、T-RELP 法を用いて ALD 患者の腸内フローラ組成の特徴と病態との関連の解明を目的として検討を行った。

【方法】当院で臨床病理学的に診断された ALD 5 例 (女性 3 例、年齢中央値 36 (range; 26-54) 歳、肝硬変合併; 男女各 1 例) と年齢・性をマッチングさせた健常コントロール 5 例の便を約 5mg 採取しバッファ入りセラムチューブに混じ、primer として 27F と 1492R を使用し polymerase chain reaction を行ったのち、制限酵素として *Msp I* を用いて T-RFLP 法を施行した。検出されたフラグメントを用いて、解析ソフトにて菌属、菌群を推定した。

【成績】ALD と健常コントロールの腸内フローラ組成の門レベルの比較では、ALD で有意に Bacteroides 門が多く (5 例の平均 ALD 23% vs 健常コントロール 15%)、Firmicutes 門が少なく (58% vs 70%)、Actinobacteria 門が少なかった (0.9% vs 5%)。断酒に成功した 1 例の断酒 2 ヶ月時腸内フローラでは、飲酒時と比較して Bacteroides 門が有意に低下し (25% → 13%)、Firmicutes 門が増加した (55% → 70%)。腸内フローラのうち ALD の肝病態重症度と有意に相関する菌属、菌群は認められなかった。

【結語】 ALD の腸内フローラでは健常コントロールに比し *Bacteroides* 門が多く、病態と関連する可能性が示唆された。

25. 飲酒時の尿中エストロゲン量の変動に関する検討

○ 池嶋健一¹⁾、田村圭香²⁾、福原京子¹⁾、今 一義¹⁾、山科俊平¹⁾、渡辺純夫¹⁾

1) 順天堂大学医学部消化器内科

2) 日本放送協会 制作局 科学・環境番組部

Urinary estrogen and testosterone levels following alcohol beverage intake.

Kenichi Ikejima¹⁾, Keika Tamura²⁾, Kyoko Fukuhara¹⁾, Kazuyoshi Kon¹⁾, Shunhei Yamashina¹⁾, Sumio Watanabe¹⁾

1) Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine

2) Science Programs Division, Program Production Department, Nippon Hoso Kyokai

【目的】 過剰飲酒により男性では女性化乳房や睾丸萎縮などの女性化兆候が出現することが知られている。その大部分は肝硬変に伴う肝臓でのエストロゲン代謝異常によると理解されているが、飲酒時の性ホルモンの変動については諸説があり、一定の見解が得られていない。そこで、今回私たちは健常男性における飲酒時のエストロゲンおよびテストステロン尿中排泄について検討を行った。

【方法】 ボランティア健常成人男性 8 名（社会人ラグビーチーム選手 4 名、女装メイド店員 4 名）に飲酒前 2 時間の尿を全量採取した後、2 時間自由飲酒させ、飲酒開始後 2 時間の尿を全量採取した。非飲酒コントロール（学生アルバイト 3 名）にはアルコール飲料の代わりにソフトドリンクを摂取させて、同様に前後 2 時間で採尿した。尿中総エストロゲン濃度を RIA 硫酸塩析法で、テストステロン濃度を ECLIA 法で測定した。また、尿中クレアチニン値を酵素法で測定した。

【結果】 飲酒前の尿中エストロゲン値は 817.4 ± 110.5 ng/hr (n=11) で概算平均 $19.6 \mu\text{g/day}$ に相当し、男性の基準値内 ($2 \sim 20 \mu\text{g/day}$) であった。また、各群間ではラグビー選手群でやや高値の傾向がみられたものの、有意差は認めなかった。飲酒開始後の尿中エストロゲン値は 1143.1 ± 164.0 ng/hr (n=8) であり、前値と比較して有意に上昇した ($p < 0.001$)。尿中テストステロン値も飲酒前値 1526.4 ± 363.1 ng/hr と比較して飲酒後には 2173.7 ± 441.6 ng/hr (n=8) と増加傾向を示したが有意差はなかった ($p = 0.095$)。非飲酒コントロールではソフトドリンク摂取前後で尿中エストロゲン値、テストステロン値共に変動を認めなかった。飲酒前後では尿量が大幅に異なるため、前後の尿中クレアチニン値を確認したが、時間当たりのクレ

アチニン排泄量は変化せず一定であった。また、尿中エストロゲン値の変動は尿中クレアチニン値で補正しても明らかに増加傾向が認められた。しかし、飲酒量と尿中エストロゲン増加率には有意な相関が得られなかった。そこでビール摂取量に着目して尿中エストロゲン増加率との相関を検討したところ、有意な正相関が得られた ($r=0.620$, $p<0.05$)。ビール中に含まれるエストロゲン様物質が測定に影響している可能性を考慮し、ビール、ノンアルコールビールおよび缶酎ハイのエストロゲン濃度を測定したところ、ビールでは 1.6 ng/ml 、ノンアルコールビールでは 1.1 ng/ml と微量のエストロゲンが測定されたが、缶酎ハイでは検出感度 (1.00 ng/ml) 未満であった。一方、これらのいずれでもテストステロンは検出感度 (1.5 ng/ml) 以下であった。

【結論】 以上の結果から、飲酒後にみられた尿中エストロゲン値上昇にはビールに含まれているエストロゲン様物質 (phytoestrogen) の影響が少なからずあることが示唆された。一方、テストステロンの変動については飲料中の物質と直接は関連がなく、アルコールないし phytoestrogen のホルモン代謝系への影響などを考慮する必要があると思われた。飲酒に伴うこれらの性ホルモン変動の生理的意義および病態への関与については今後検証の余地があると考えられた。

26. 肥満 NAFLD と非肥満 NAFLD における遺伝子多型の検討

○ 本多 靖¹⁾、結束貴臣¹⁾、小川祐二¹⁾、留野 渉¹⁾、今城健人¹⁾、馬渡弘典¹⁾、藤田浩司¹⁾、米田正人¹⁾、斉藤 聡¹⁾、兵庫秀幸²⁾、越智秀典²⁾、茶山一彰²⁾、上野隆登³⁾、堀田紀久子⁴⁾、中島 淳¹⁾

- 1) 横浜市大学大学院 肝胆膵消化器病学教室
- 2) 広島大学病院分子病態制御内科学
- 3) 久留米大学病院先端癌治療研究センター
- 4) 京都大学大学院医学研究科 ファーマコゲノミクスプロジェクト

Genetic polymorphism of NAFLD in obesity or non-obesity

Yasushi Honda¹⁾, Takaomi Kessoku¹⁾, Yuji Ogawa¹⁾, Wataru Tomeno¹⁾, Kento Imajo¹⁾, Hironori Mawatari¹⁾, Koji Fujita¹⁾, Masato Yoneda¹⁾, Satoru Saito¹⁾, Hideyuki Hyogo²⁾, Hidenori Ochi²⁾, Kazuaki Chayama²⁾, Takato Ueno³⁾, Kikuko Hotta⁴⁾, Atsushi Nakajima¹⁾

- 1) Department of Gastroenterology, Yokohama City University Graduate School of Medicine
- 2) Division of Frontier Medical Science, Department of Medicine and Molecular Science, Programs for Biomedical Research, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University
- 3) Research Center for Innovative Cancer Therapy, Kurume University
- 4) Pharmacogenomics, Kyoto University Graduate School of Medicine

【目的】 NAFLD は環境因子と遺伝因子により発症するとされるが、遺伝因子として多数の SNPs (single nucleotide polymorphism) の報告が多くなされている。2002 年にゲノムワイド関連解析 (GWAS : genome-wide association study) が普及して以降は、NAFLD 領域でも多くの GWAS による研究が発表された。中でも、2008 年に Romeo らによって報告された *PNPLA3* (Patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene) は現時点で多数の報告がなされ、NAFLD の疾患感受性遺伝子として注目されているが、その機能解析に関してはいまだコンセンサスを得るには至っていない。我々も *PNPLA3* (rs738409 C/G) が NAFLD/NASH の疾患感受性遺伝子であることを日本人で追認し (BMC Med Genet 2010、11、172)、他に *GCKR* (rs780094 G/A) と *TRIB1* (rs2954021 A/G) が NAFLD と metabolic syndrome (MetS) に関連していることを報告した (Endocrine Journal 2014、61 (7)、683-689)。最近では、*PNPLA3* の多型は MetS 合併低下や心血管リスクの低下と関連するという報告や (European Journal of Internal Medicine 2014、25、566-570)、*PNPLA3* の多型は MetS 非合併の場

合には NAFLD 発症に強く相関するという報告がある (Aliment Pharmacol Ther 2014、39、532-539)。NAFLD は MetS の肝臓における表現型と考えられ、肥満は NAFLD の最大の要因とされるが、やせ型の NAFLD の症例も存在しており、遺伝因子の関与が示唆される。今回、我々は 580 人の NAFLD と 1020 人の健常対照群において体重別に解析を行い、日本人におけるやせ型の NAFLD の遺伝因子を検討した。

【方法】 580 人の NAFLD と 1020 人の健常対照群において、男性非肥満群、男性肥満群、女性非肥満群、女性肥満群で解析を行った。

【結果】 男性肥満群、女性肥満群のどちらも *PNPLA3* の遺伝子多型は NAFLD 発症に相関を認めた。特に男性非肥満群では、OR 3.13 (1.92 - 5.12) と非常に強い相関を認めた (男性肥満群 (1.64 (1.13 - 2.40)))。

【結語】 特に男性非肥満群において、*PNPLA3* I148M は NAFLD 発症に強く関連しているという結果が得られた。*PNPLA3* は脂肪滴膜に局在し、リパーゼ活性を促進させる。脂質代謝に関与しているため、その遺伝子多型は脂質代謝異常に関与する可能性があると考えられる。*PNPLA3* の遺伝子多型はアルコール性肝障害、C 型慢性肝炎を含め、他の慢性肝疾患の進展の危険因子であり、広く肝疾患に関与すると考えられている。また *PNPLA3* の遺伝子多型は肝臓癌のリスクでもあり、非肥満であってもこの遺伝子多型を持つ男性は、様々な慢性肝疾患の発症、進展、さらには肝発癌のリスクがある可能性もあり、大規模集団での検討および、さらなる機能解析が今後の課題である。

平成 27 年 1 月 24 日（土）10:50 - 11:34

一般演題 8

演題 27 ~ 30

座長：大竹孝明

（旭川医科大学臨床消化器・肝臓診療連携講座）

27. 人間ドック受診者における適正飲酒の検討

○ 本多 靖¹⁾、結束貴臣¹⁾、小川祐二¹⁾、留野 渉¹⁾、今城健人¹⁾、馬渡弘典¹⁾、
藤田浩司¹⁾、米田正人¹⁾、斉藤 聡¹⁾、郡司俊秋²⁾、中島 淳¹⁾

1) 横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学教室

2) NTT 東日本関東病院 予防医学センター

Examination of alcohol consumption of appropriate quantity in clinical survey testee

Yasushi Honda¹⁾, Takaomi Kessoku¹⁾, Yuji Ogawa¹⁾, Wataru Tomeno¹⁾, Kento Imajo¹⁾,
Hironori Mawatari¹⁾, Koji Fujita¹⁾, Masato Yoneda¹⁾, Satoru Saito¹⁾, Toshiaki Gunji²⁾,
Atsushi Nakajima¹⁾

1) Department of Gastroenterology, Yokohama City University Graduate School of
Medicine

2) Center for Preventive Medicine, Kanto Medical Center, NTT

【目的】 飲酒は身近な生活習慣の一つである。「酒は百薬の長」と言われる一方、WHO では「飲酒は口腔、咽頭、喉頭、食道、肝臓、乳がんの原因である」と評価している。アルコールはほぼ全世界で消費されている嗜好品であり、飲酒はがんの原因となるだけでなく、アルコール性肝機能障害、飲酒後の事故の誘発、アルコール依存症の問題などの様々な健康障害が知られている。一方、フレンチパラドックスが有名であるように、適度な飲酒は虚血性心疾患のリスクを減らすという報告や、死亡率を低下させるという報告もあり、健康への有益な影響が出る飲酒、適正飲酒という概念が生まれたのである。肝疾患においては、適度な飲酒は肝障害抑制効果があるという報告がある一方、アルコール医学生物学研究会では肥満者の飲酒は少量でも肝障害が増悪するとしている。

脂肪肝をきたす病態は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD：nonalcoholic fatty liver disease）とアルコール性肝疾患（ALD：alcoholic liver disease）に分類される。我が国におけるNAFLDの飲酒量はエタノール換算で男性30g/日未満、女性20g/日未満で定義され、ALDの飲酒量が60g/日以上で常習飲酒家と定義される。しかし、この中間にあたる飲酒歴の患者は、上記基準では原因不明群に含まれ、その実態は不明である。

今回我々は、人間ドックを受診した男性症例を対照に、非飲酒群、少量群（0-30g/日未満）、中等量群（30-60g/日未満）、高量群（60g/日以上）の4群に分け、飲酒量による各種検査項目の変化について検討を行った。

【方法】男性健常人（内服歴（高血圧、脂質異常症、糖尿病）のない非 B 非 C の男性で生活習慣病を合併していない症例）を抽出し、非飲酒群、少量群、中等量群、高量群に分けて解析を行った。脂肪肝は腹部超音波検査にて診断した。

【結果】症例は 4620 人で非飲酒群 440 人（9.5%）、少量群 3274 人（70.7%）、中等量群 711 人（15.4%）、高量群 195 人（4.2%）。脂肪肝なしは 3276 人（29.1%）、脂肪肝ありは 1344 人（70.9%）で、飲酒量別の脂肪肝の割合は、非飲酒群 31.6%、少量群 29.8%、中等量群 24.9%、高量群 26.2%であった。脂肪肝のリスクは非飲酒群を 1 とすると少量群 OR0.72（95% CI：0.408-1.222、P 値：0.225）、中等量群 OR0.93（95% CI：0.478-1.803、P 値：0.842）、高量群 OR0.61（95% CI：0.242-1.546、P 値：0.291）で各群ともに有意差を認めなかった。単変量解析では、少量群より LDL 低下、HDL・空腹時血糖上昇を認め、中等量群より AST・GTP・収縮期血圧・拡張期血圧・内蔵脂肪量上昇、HOMA-IR 低下を認めた。

【結語】男性健常人において、飲酒は脂肪肝の頻度を減少させたが有意差は認めなかった。HDL 上昇や LDL 低下、インスリン抵抗性改善など有益な影響が出る飲酒量はあるが、その一方で血圧上昇や内蔵脂肪量上昇、肝機能障害など有害な影響が出る飲酒量とオーバーラップしている。脳・心血管疾患や糖尿病における飲酒の影響は明らかにされつつあるが、そのメカニズムに関しては未知な部分も多く、その解明が適正飲酒の理解の一助となるであろう。

28. 少量の飲酒は脂肪肝の発症を抑制する

○ 小嶋清一郎¹⁾、伊藤裕幸¹⁾、清水眞二¹⁾、白井孝之¹⁾、市川仁志¹⁾、永田順子¹⁾、
水上 創¹⁾、白石光一²⁾、松崎松平³⁾、渡辺勲史¹⁾

- 1) 東海大学医学部附属八王子病院 消化器内科
- 2) 東海大学医学部附属大磯病院 消化器内科
- 3) 東海大学医学部附属東京病院 消化器内科

A Small Amount of Alcohol Drinking may Suppress the Development of Fatty Liver

Seiichiro Kojima¹⁾, Hiroyuki Ito¹⁾, Shinji Takashimizu¹⁾, Takayuki Shirai¹⁾, Hitoshi Ichikawa¹⁾, Junko Nagata¹⁾, Hajime Mizukami¹⁾, Koichi Shiraishi²⁾, Shohei Matsuzaki³⁾, Norihito Watanabe¹⁾

- 1) Department of Gastroenterology, Tokai University Hachioji Hospital
- 2) Department of Gastroenterology, Tokai University Oiso Hospital
- 3) Department of Gastroenterology, Tokai University Tokyo Hospital

【目的】 飲酒習慣は肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、脂肪肝等の生活習慣病と密接に関係する。われわれは以前より健診受診者を対象として脂肪肝発症と生活習慣病の関係について調査してきたが、飲酒が脂肪肝の発症を抑制している可能性が指摘されてきた。今回、最近6年間の生活習慣病と脂肪肝発症、とりわけ飲酒の影響について詳細に検討したので報告する。

【方法】 2005年から2010年の6年間の東海大学病院健診センター受診者のうち、初回受診者22,361例を対象として脂肪肝発症と生活習慣病の評価項目について調査した。対象は男性が12,736例、平均年齢53.3±11.4歳、女性が9,625例、平均年齢52.6±11.4歳であった。生活習慣病の評価項目としてBMI (body mass index)、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、尿酸、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、空腹時血糖、アルブミン、飲酒量を取りあげた。統計解析はJMP11を用いて行った。なお、研究にあたっては当院疫学研究プロトコールに準拠し、事前審査および受診者への周知を行い、匿名性を保持した。

【結果】 飲酒量についてはcut off値を適宜変化させてロジスティック解析を行い、最もオッズ比が大きくなる組み合わせを検討した。その結果、エタノール換算で「20g以下」の飲酒をする群が最も脂肪肝発症を抑制する群であることが示された。飲酒量が増大すると逆に脂肪

肝の発症を促進する傾向がみられた。次に多変量のロジスティック解析を行い、モデル全体で R^2 ができるだけ増加するように説明変数の調整を行った。その結果、独立した脂肪肝発症の要因として以下のものが抽出された。年齢 50 歳以上 (オッズ比 1.22, $p < 0.0001$ (以下同))、男性 (2.21, $p < 0.0001$)、BMI 25kg/m^2 以上 (5.79, $p < 0.0001$)、収縮期血圧 130mmHg 以上 (1.49, $p < 0.0001$)、尿酸 7.1mg/dL 以上 (1.58, $p < 0.0001$)、LDL コレステロール 140mg/dL 以上 (1.62, $p < 0.0001$)、HDL コレステロール 39mg/dL 以下 (1.71, $p < 0.0001$)、トリグリセリド 150mg/dL 以上 (3.12, $p < 0.0001$)、空腹時血糖 110mg/dL 以上 (2.00, $p < 0.0001$)、1 日飲酒量 20g 以下 (0.70, $p < 0.0001$)。続いて、モデルに対するデータのあてはまりの悪さを改善するため、3 次までの交互作用を説明変数 (モデル数 42) として追加した結果、LOF 検定では有意ではなくなり ($p = 0.0942$)、十分なモデルであると結論された。モデル全体の検定では有意であり ($p < 0.0001$)、 R^2 (U) は 0.2511、ROC 解析による AUC は 0.82377 であった。このときの飲酒に関連する説明変数とオッズ比は 1 日飲酒量 20g 以下 (0.51, $p < 0.0001$)、「年齢 50 歳以上」×「1 日飲酒量 20g 以下」(1.32, $p = 0.0012$)、「BMI 25kg/m^2 以上」×「1 日飲酒量 20g 以下」(0.79, $p = 0.0093$)、「収縮期血圧 130mmHg 以上」×「1 日飲酒量 20g 以下」(1.59, $p = 0.0224$)、「HDL コレステロール 39mg/dL 以下」×「1 日飲酒量 20g 以下」(0.65, $p = 0.0084$)、「トリグリセリド 150mg/dL 以上」×「1 日飲酒量 20g 以下」(1.22, $p = 0.0302$)、「男性」×「収縮期血圧 130mmHg 以上」×「1 日飲酒量 20g 以下」(0.59, $p = 0.0167$) であった。

【結論】 少量の飲酒 (1 日飲酒量 20g 以下) は脂肪肝発症に対して程度抑制的に作用する可能性が示された。

29. 日本人女性における飲酒と肥満度および血糖レベルとの関連性

○ 下村智子、若林一郎

兵庫医科大学環境予防医学講座

Associations of alcohol consumption with adiposity and glycemic statuses in Japanese women

Tomoko Shimomura, Ichiro Wakabayashi

Department of Environmental and Preventive Medicine, Hyogo College of Medicine

【はじめに】わが国では食生活の欧米化によって肥満者および糖尿病患者が増加傾向である。また、肥満は糖尿病の重要なリスク要因であり、肥満および糖尿病はいずれも動脈硬化性疾患の主なリスク要因である。動脈硬化性疾患のリスクに対して習慣性飲酒は陰陽両面の作用を示すことが知られている。適量の飲酒では血中脂質への影響、特に HDL コレステロールの上昇を介して冠動脈疾患や脳梗塞などの虚血性疾患のリスクが有意に低下するが、過量飲酒では高血圧や高中性脂肪血症が誘発され、脳内出血やくも膜下出血のリスクが上昇する。一方、飲酒と糖尿病や肥満との関係についてはこれまでに一致した見解が得られておらず、また男性を対象とした研究に比べ、女性での研究は少ない。主に欧米の研究成果を用いたメタ解析によると、適量の飲酒と糖尿病発症との間には負の関連性があることが示唆されている。しかし、日本人では中等量以上の飲酒により糖尿病のリスクが上昇し、飲酒と糖尿病リスクとの関連性が肥満度 (body mass index : BMI) の影響を受けるとの報告がある。

本研究では日本人女性を対象に、対象者を飲酒の頻度および程度別に分類し、各群での肥満度および血糖レベルを比較した。また、飲酒と血糖レベルとの関係が肥満の程度により影響を受けるか否かを検討した。

【方法】事業所定期健康診断受診者のうち、35-60歳の女性 18,610 人を対象とした。対象者を飲酒量によって非飲酒群、機会飲酒群、習慣少量飲酒群、習慣多量飲酒群の 4 群に分類した。肥満度は BMI および腹囲 - 身長比 (waist-to-height ratio : WHtR) を用い、血糖レベルはヘモグロビン A1c (HbA1c) を用いて評価し、それぞれについて、各飲酒群間で平均値を比較した。さらに、BMI または WHtR の三分位で対象者を 3 群に分類し、それぞれの群で飲酒と HbA1c との関連性について共分散分析を用いて検討した。また、対数回帰分析を用いて、非飲酒群と各飲酒群での高血糖および糖尿病のリスクの比較を行った。なお、血糖レベルについては HbA1c (NGSP) が 5.8% 以上または 6.5% 以上をそれぞれ高血糖、糖尿病と定義した。

【結果】肥満度の各指標と HbA1c との間に有意な正の相関 [BMI : Pearson 係数, 0.25 (p

< 0.01) ; WHtR: Pearson 係数, 0.27 ($p < 0.01$)] を認めた。年齢、糖尿病の薬物治療歴、喫煙、飲酒、運動習慣を調整した多変量回帰分析においても、同様に肥満度の各指標と HbA1c との間に有意な正の相関を認めた。HbA1c の平均値は非飲酒群に比べ、機会飲酒群、習慣少量飲酒群、習慣多量飲酒群で有意に低く、飲酒の頻度および量が多くなるほど、HbA1c が低くなる傾向を認めた。また、BMI の平均値は非飲酒群に比べ、習慣少量飲酒群、習慣多量飲酒群で有意に低く、機会飲酒群との比較でも習慣少量飲酒群、習慣多量飲酒群で有意に低かったが、習慣少量飲酒群と習慣多量飲酒群との間には有意差を認めなかった。WHtR の平均値は習慣少量飲酒群では非飲酒群および機会飲酒群に比べ有意に低かった。さらに、BMI の三分位で対象者を3群に分類し、それぞれの群の各飲酒亜群間で HbA1c を比較したところ、対象者全体での結果と同様、3つの三分位群において、非飲酒亜群に比べ、機会飲酒亜群、習慣少量飲酒亜群、習慣多量飲酒亜群で有意に低く、飲酒の機会が多くなるほど HbA1c が低くなる傾向を認めた。同様に、WHtR の三分位で対象者を3群に分類し、それぞれの群で各飲酒亜群との HbA1c を比較したところ、BMI での結果と同様、非飲酒亜群に比べ、機会飲酒亜群、習慣少量飲酒亜群、習慣多量飲酒亜群で HbA1c は有意に低く、飲酒の機会が多くなるほど低くなる傾向を認めた。年齢、BMI、喫煙習慣、運動習慣を調整した非飲酒群に対する高血糖へのオッズ比は、機会飲酒群、習慣少量飲酒群、習慣多量飲酒群のいずれにおいても有意に低かった。また、糖尿病への調整オッズ比は機会飲酒群、習慣少量飲酒群で有意に低かった。

【考察】 血糖指標である HbA1c と肥満度の指標である BMI および WHtR の平均値は、非飲酒者と比較して、習慣飲酒群で低く、また非飲酒者に対する高血糖と糖尿病のオッズ比も習慣少量飲酒群では有意に低かった。血糖と肥満度は有意な正の相関を示したが、各肥満度の指標の三分位群ではいずれにおいても HbA1c と習慣飲酒との関係は変わらなかった。これらのことから、飲酒と血糖レベルの間には肥満度とは独立した負の関連性があると考えられる。

【結語】 肥満および血糖レベルに対して、習慣性飲酒は抑制的に作用する可能性が示唆された。

30. 溶血性貧血を合併した重症アルコール性肝硬変にカルニチンが有効

であった一例

○ 白石光一¹⁾、中原史雄¹⁾、後町成輔¹⁾、出口隆造¹⁾、峯 徹哉²⁾

1) 東海大学医学部附属大磯病院消化器内科、

2) 東海大学医学部内科学系消化器内科

Effect of carnitine on hemolytic anemia with severe alcoholic cirrhosis: A case report

Koichi Shiraishi¹⁾, Fumio Nakahara¹⁾, Seiho Gocho¹⁾, Tetsuya Mine²⁾

1) Department of Gastroenterology, Oiso Hospital, School of Medicine, Tokai University

2) Department of Internal Medicine, Gastroenterology, School of Medicine, Tokai University

【はじめに】肝硬変では二次性カルニチン欠乏症を呈する。カルニチンは骨格筋に98%存在、75%は食事から、25%は肝臓、腎臓などからビタミンC、B6、ナイアシン存在下にメチオニンとリジンから合成される。カルニチンは体内で脂肪酸エネルギー代謝、アンモニア代謝と赤血球の機能維持にも関係するとされている。今回、重症アルコール性肝硬変に合併した溶血性貧血にカルニチンが奏功した症例を経験し報告する。

【症例】39歳女性、10年前から多量飲酒歴あり、半年前に肝硬変の診断で禁酒に勤めていたが夫との関係悪化により飲酒量が増加し、黄疸を主訴に受診した。

【身体所見】身長150cm、体重47Kg、意識清明、眼球結膜黄染、眼瞼結膜貧血あり、皮膚黄染あり、胸部呼吸音清、心音純、腹部緊満あり、波動あり、肝臓正中2横指触知、腹壁静脈拡張あり、下腿浮腫あり、羽ばたき振戦なし

【検査所見】白血球8,000（好中球60.9%リンパ球32.2%）、赤血球116万/fil、Hb4.8g/dl、Ht15.7%、MCV135.3、Ret22.1、血小板53,000/fil、PT34%、Alb2.7g/dl、TBil19.3mg/dl、DBil6.7mg/dl、AST39U/ml、ALT12U/ml、 γ -GTP36U/ml、ALP335U/ml、Glu100mg/dl、TC163mg/ml、TG72mg/ml、Cr0.80mg/dl、BUN18mg/dl、Na140mEq/ml、K3.4mEq/ml、NH₃47 μ g/dl、CRP0.85、Fe245 μ g/dl、TIBC254、フェリチン575ng/ml、VitB12971pg/ml、葉酸5.6ng/ml、エリスロポエチン3630mU/ml

【画像検査】腹部超音波：肝臓辺縁鈍、表面は不整、脾腫あり、腹水あり。

【経過】入院日貧血高度でRCC輸血、MCVの高度増大、DBil<IDBilのビリルビン増加あり赤血球の破壊が考えられた。その後も輸血を繰り返しTBilの増減を繰り返した。赤血球の安定化を期待してL-カルニチン1000mg/日点滴を21病日から隔日で5回点滴を行った。L-カルニチン休止後Hb5.4へ低下しRCC輸血を施行し、再びL-カルニチン1000mg/日を開始したところHbは維持改善を認めるようになった。

【考察】アルコール性肝硬変の合併症である貧血の一因に溶血があり予後を悪化させる。本症例は自己赤血球のみならず輸血血球の脆弱性が助長され脾機能亢進下では溶血が惹起された。カルニチンは肝硬変の貧血改善効果が言われているが顕著な効果は実感がないところである。今回、カルニチン投与が重症アルコール性肝硬変の溶血性貧血に有効であったと考えられる症例を経験した。肝硬変では二次性カルニチン欠乏が認められ赤血球膜脂質の異常、嫌氣的エネルギー代謝障害などの原因になる可能性がある。



胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー
日本薬局方 テルミサルタン錠

薬価基準収載

 **ミカルデイス[®]錠** 20mg
40mg
80mg

テルミサルタン

処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

Micardis[®] Tablets

胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー/持続性Ca拮抗薬合剤 薬価基準収載

 **ミカムロ[®]配合錠 AP**
BP

テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠

劇薬、処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

Micamlo[®] Combination Tablets AP・BP

AP:テルミサルタン40mg/アムロジピン5mg 配合錠 BP:テルミサルタン80mg/アムロジピン5mg 配合錠

胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー/利尿薬合剤

薬価基準収載

 **ミコンビ[®]配合錠 AP**
BP

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠

処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

Micombi[®] Combination Tablets AP・BP

AP:テルミサルタン40mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg 配合錠 BP:テルミサルタン80mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg 配合錠

■「効能・効果」「用法・用量」「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

発売 **アステラス製薬株式会社**
東京都中央区日本橋本町2-5-1
[資料請求・お問い合わせ]営業本部 DIセンター ☎0120-189-371

製造販売 **日本ベリンガーインゲルハイム株式会社**
東京都品川区大崎2丁目1番1号
資料請求先:DIセンター

Better Health, Brighter Future



Best Answer in Diabetes Care

患者さん一人ひとりに最適な糖尿病治療を。



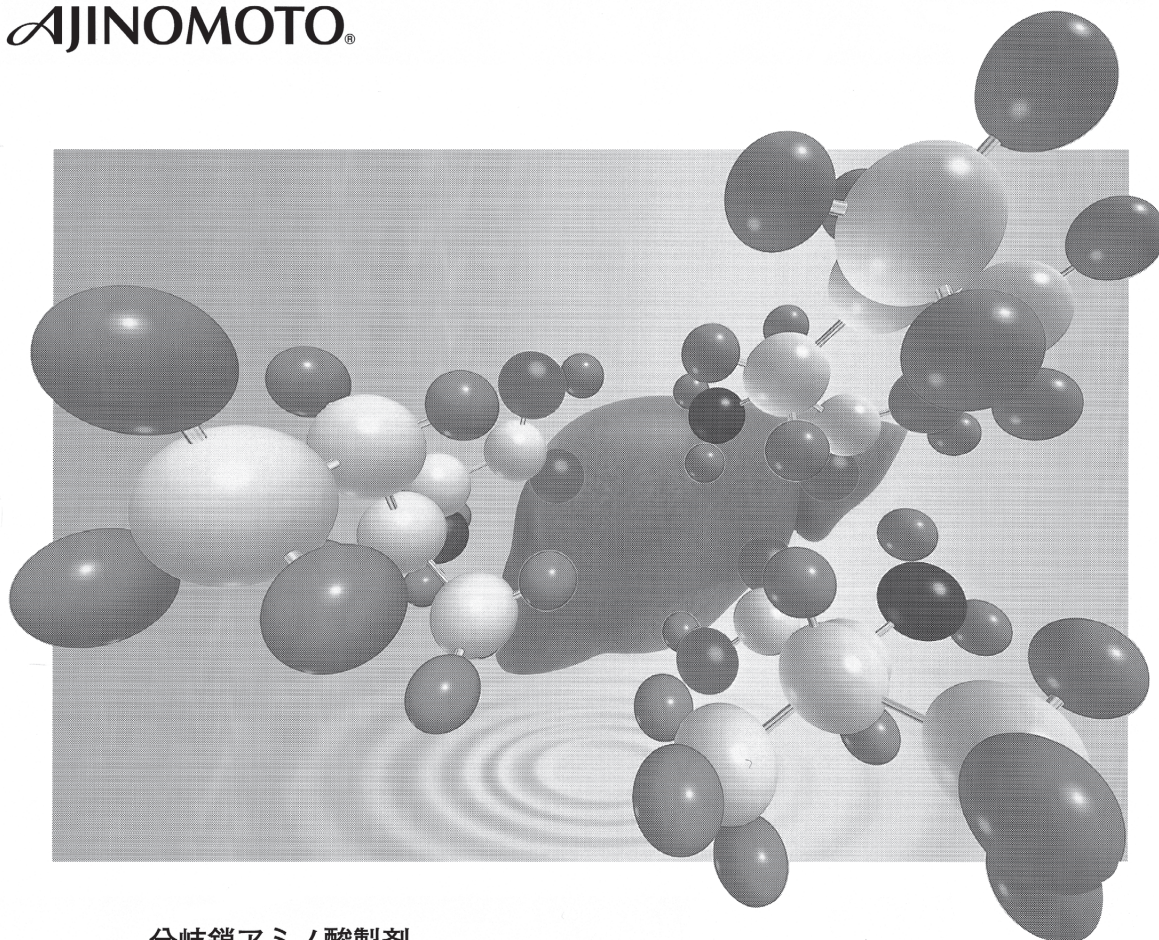
2014年2月作成

[資料請求先]

武田薬品工業株式会社

医薬営業本部 東京都中央区日本橋二丁目12番10号 〒103-8668

AJINOMOTO®



分岐鎖アミノ酸製剤

日本薬局方

イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒

リ-バクト® 配合顆粒

LIVACT^G granules

●薬価基準収載

分岐鎖アミノ酸製剤

リ-バクト® 配合経口ゼリー

LIVACT^J JELLY

●薬価基準収載

AJIMed®



消化器関連情報の配信サイト

<http://www.ajinomoto-seiyaku.co.jp/ajimed/>

先生方のお役に立てるような情報を配信する医療関係者専用の会員制サイトです。

★「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等については製品添付文書をご参照ください。



製造販売

味の素製薬株式会社

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

〔資料請求先〕

味の素製薬株式会社 くすり相談

☎0120-917-719

2013年6月作成
LIV-JB5-0613-KK

ダブルチェーン ドメインによる 優れた降圧



【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
3. アリスケレンマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。](「重要な基本的注意」の項参照)

効能・効果 高血圧症

用法・用量 通常、成人にはオルメサルタン・メドキシミルとして10~20mgを1日1回経口投与する。なお、1日5~10mgから投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgまでとする。

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「重要な基本的注意」の項参照) (2) 高カリウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照) (3) 重篤な腎機能障害のある患者[腎機能を悪化させるおそれがある。血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上の患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。] (4) 肝機能障害のある患者[外国において、軽度又は中等度の肝機能障害患者でオルメサルタンの血漿中濃度(AUC)が、健康な成人と比較してそれぞれ1.1倍と1.7倍に上昇することが報告されている。] (5) 脳血管障害のある患者[過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。] (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意 (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。(2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。(3) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるため、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に投与すること。1) 血液透析中の患者 2) 利尿降圧剤投与中の患者 3) 厳重な減塩療法中の患者 (4) アリスケレンマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスケレンマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。(5) 本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(6) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。(7) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるため、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させると。

3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること) ●カリウム保持性利尿剤:スピロノラクトン、トリウムテレン等 ●カリウム補給剤:塩化カリウム等 ●リチウム製剤:炭酸リチウム ●アリスケレンマル酸塩 ●アンジオテンシン変換酵素阻害剤 ●非ステロイド性消炎鎮痛剤

4. 副作用 総症例569例中65例(11.4%)に自己覚症状の副作用が認められた。臨床検査値異常変動の副作用は15.5%(87/563例)に認められた。(承認時) 使用成績調査6,327例中244例(3.9%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。(再審査終了時)

(1) **重大な副作用** 1) **血管浮腫**(頻度不明^{※1)}:顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。2) **腎不全**(0.1%未満):腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。3) **高カリウム血症**(頻度不明^{※1)}:重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。4) **ショック**(頻度不明^{※1)}、**失神**(頻度不明^{※1)}、**意識消失**(頻度不明^{※1}):ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に投与すること。5) **肝機能障害**(0.1%未満)、**黄疸**(頻度不明^{※1}):AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。6) **血小板減少**(頻度不明^{※1}):血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。7) **低血糖**(頻度不明^{※1}):低血糖があらわれることがある(糖尿病治療中の患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。8) **横紋筋融解症**(頻度不明^{※1}):筋肉痛、脱力感、CK(GPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。9) **アナフィラキシー**(頻度不明^{※1}):そう痒感、全身発赤、血圧低下、呼吸困難等が症状としてあらわれることがあり、またアナフィラキシーショックを起こしたとの報告もあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。10) **重度の下痢**(頻度不明^{※1}):長期投与により、体重減少を伴う重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、生検により腸絨毛萎縮等が認められたとの報告がある。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

●上記以外の使用上の注意等は製品添付文書をご覧ください。

高親和性AT1レセプターブロッカー

【薬価基準収載】



オルメテック錠 5mg 10mg
20mg 40mg

日本薬局方 オルメサルタン・メドキシミル錠
一般名 オルメサルタン・メドキシミル
処方箋医薬品:注意一医師等の処方箋により使用すること

製造販売元(資料請求先)

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo

2014年6月作成



抗ウイルス剤

劇薬 処方せん医薬品*

ソブリアード®
カプセル 100mg

シメプレビルナトリウムカプセル

新発売

SOVRIAD® capsules 100mg

薬価基準収載

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については添付文書をご参照ください。

製造販売元（資料請求先）

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

URL : <http://www.janssen.co.jp>



GlaxoSmithKline

生きる喜びを、もっと
Do more, feel better, live longer



抗ウイルス化学療法剤

薬価基準収載

劇薬 処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

テノゼット[®]錠300mg

Tenozet[®] Tablets テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩錠

新発売

© : 米国Gilead Sciences社の登録商標です。

「効能・効果」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については、製品添付文書をご参照ください。

[資料請求・問い合わせ先]

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日および当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047 (24時間受付)
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

TZXT0013-D1405N
作成年月2014年5月

輝いていた
と
あの時間へ...

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) 薬価基準収載

創薬、処方せん医薬品^①

レクサプロ錠10mg
LEXAPRO® Tab. 10mg エスシタロプラムシュウ酸塩
・フィルムコーティング錠

② 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤を投与中あるいは投与中止後14日間以内の患者(「相互作用」の項参照) 3. ビモジトを投与中の患者(「相互作用」の項参照) 4. QT延長のある患者(先天性QT延長症候群等)[心室頻拍(torsades de pointesを含む)、心電図QT間隔の過度な延長を起こすことがある。]

【効能・効果】

うつ病、うつ状態

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。〔「その他の注意」の項参照〕
2. 海外で実施された6~17歳のうつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において、6~11歳の患者で有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を12歳未満のうつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。〔「小児等への投与」の項参照〕

【用法・用量】

通常、成人にはエスシタロプラムとして10mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行い、1日最高用量は20mgを超えないこととする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。
2. 肝機能障害患者、高齢者、遺伝的にCYP2C19の活性が欠損していることが判明している患者(Poor Metabolizer)では、本剤の血中濃度が上昇し、QT延長等の副作用が発現しやすいおそれがあるため、10mgを上限とすることが望ましい。また、投与に際しては患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。〔「慎重投与」「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕

【使用上の注意】(抜粋)

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 著明な徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者、QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、うつ病性心不全、低カリウム血症の患者[本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。]〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (2) 肝機能障害のある患者[本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。]〔「薬物動態」の項参照〕 (3) 高度の腎機能障害のある患者[本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。]〔「薬物動態」の項参照〕 (4) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。] (5) 躁うつ病患者[躁転、自殺企図があらわれることがある。] (6) 脳の器質的障害又は統合失調症の要因のある患者[精神症状が増悪することがある。] (7) 衝動性が高い併存障害を有する患者[精神症状が増悪することがある。] (8) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣発作を起こすことがある。] (9) 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者[出血傾向が増強するおそれがある。] (10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (11) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

(1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。(2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するまで適切な処置を行うこと。(3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。(4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。(5) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。(6) 投与中止(突然の中止)により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。(7) 本剤投与によりQT延長がみられることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。

3. 相互作用

本剤は主に肝代謝酵素CYP2C19で代謝され、CYP2D6及びCYP3A4も代謝に関与している。〔「薬物動態」の項参照〕

(1) 併用禁忌(併用しないこと) モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤:セレギリン塩酸塩[「エフビー」]/ビモジト[「オーラップ」]
(2) 併用注意(併用に注意すること) セロトニン作用薬:トリアタン系薬剤:スマトリプタン等、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン前駆物質(レトリプファン)含有製剤又は食品等、トラマドール塩酸塩、リネゾリド、炭酸リチウム、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート含有食品等/三環系抗うつ剤:イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、ノルトリプチン塩酸塩等/フェンチアジン系抗精神病剤/リスパレル/アチロフェン系抗精神病剤/ハロペリドール/抗不整脈剤:フレカイニド酢酸塩、プロパフェン塩酸塩/β遮断剤:メトプロロール酒石酸塩/シメチジン/オメプラゾール/ランソプラゾール/チクロピジン塩酸塩/ワルファリン/出血傾向が増強する薬剤:非定型抗精神病剤、フェンチアジン系抗精神病剤、三環系抗うつ剤、アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤、ワルファリン等/アルコール(飲酒)

4. 副作用

うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験(4試験)において、総症例550例中、409例(74.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。その主なものは悪心131例(23.8%)、傾眠129例(23.5%)、頭痛56例(10.2%)、口渇53例(9.6%)、浮動性めまい48例(8.7%)、倦怠感39例(7.1%)、下痢34例(6.2%)、腹部不快感32例(5.8%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用 1) 痙攣(頻度不明) 痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明) 低ナトリウム血症、頭痛、集中力の欠如、記憶障害、錯乱、幻覚、痙攣、失神等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。 3) セロトニン症候群(頻度不明) 不安、焦燥、興奮、振戦、ミオクローヌス、高熱等のセロトニン症候群があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること〔「相互作用」の項参照〕。異常が認められた場合には投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。 4) QT延長(頻度不明)、心室頻拍(torsades de pointesを含む)(頻度不明) QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

● その他の使用上の注意等については添付文書をご参照ください。



製造販売元(資料請求先)
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
MOCHIDA ☎0120-489-522(学術) 〒160-8515



販売(資料請求先)
田辺三菱製薬株式会社
大阪府中央区北浜2-6-18
☎0120-753-280(くすり相談センター) 〒541-8505



プロモーション提供
吉富薬品株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18



2013年4月作成(N7)

NEW SUPPORTER

私たちがアルコール依存症患者さんを支えます。



2014年6月1日から 投薬期間制限解除

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 高度の腎障害のある患者 [排泄遅延により、高い血中濃度が持続するおそれがある。]

■効能・効果

アルコール依存症患者における断酒維持の補助

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. アルコール依存症の診断は、国際疾病分類等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ使用すること。
2. 心理社会的治療と併用すること。
3. 断酒の意志がある患者にのみ使用すること。
4. 離脱症状がみられる患者では、離脱症状に対する治療を終了してから使用すること。[本剤は離脱症状の治療剤ではない。]

■用法・用量

通常、成人にはアカンプロサートカルシウムとして666mgを1日3回食後に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食後投与により確認されているため、食後に服用するよう指導すること。[空腹時に投与すると、食後投与と比較して血中濃度が上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)
2. 本剤の投与期間は原則として24週間とすること。治療上の有益性が認められる場合にのみ投与期間を延長できるが、定期的に本剤の投与継続の可否について検討し、本剤を漫然と投与しないこと。[国内臨床試験では、24週間の投与による有効性及び安全性が確認されている。] (「臨床成績」の項参照)

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 軽度から中等度の腎障害のある患者 [排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがある。] (「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)
- (2) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (3) 高齢者 [血中濃度が上昇するおそれがある。] (「高齢者への投与」の項参照)
- (4) 高度の肝障害のある患者 [使用経験がない。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、アルコール依存症の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、投与すること。

- (2) 本剤との因果関係は明らかではないが、自殺念慮、自殺企図等が報告されているので、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察するとともに、関連する症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 患者及びその家族等に自殺念慮、自殺企図等の行動の変化があらわれることのリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (4) 中等度の腎障害のある患者では、排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (「薬物動態」の項参照)

3. 副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象症例199例中37例(18.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢28例(14.1%)、傾眠、腹部膨満、嘔吐 各2例(1.0%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー(頻度不明^{注1)})
全身性皮疹、発疹、蕁麻疹、口内炎、喉頭痙攣、息切れ等の症状を伴うアナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 血管浮腫(頻度不明^{注1)})
舌腫脹、リンパ節腫脹等の症状を伴う血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系			傾眠	不安、頭痛、精神運動亢進	
消化器	下痢		腹部膨満、嘔吐	便秘、悪心、鼓腸、過敏性腸症候群、口内炎	腹痛
肝臓				γ-GTP増加	
皮膚 ^{注2)}				湿疹、乾癬	蕁麻疹、そう痒症、斑状丘疹状皮疹
その他				浮腫、末梢性浮腫	不感症、勃起不全、リビドー減退・亢進

注1): 海外で認められた副作用のため頻度不明

注2): 投与を中止すること。

その他の使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

レグテクト/RegtectはMerck Santé S.A.S.の登録商標であり、Merck Santé S.A.S.から使用許諾を受けています。



製造販売元(資料請求先)

日本新薬株式会社

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14



アルコール依存症 断酒補助剤 (薬価基準収載)

レグテクト錠333mg

Regtect® Tablets 333mg

アカンプロサートカルシウム製剤

処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

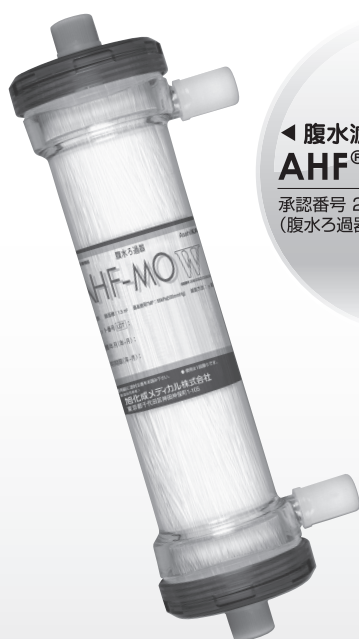
AsahiKASEI

腹水を捨てていませんか？

胸水・腹水濾過濃縮再静注用ディスポーザブルシステム

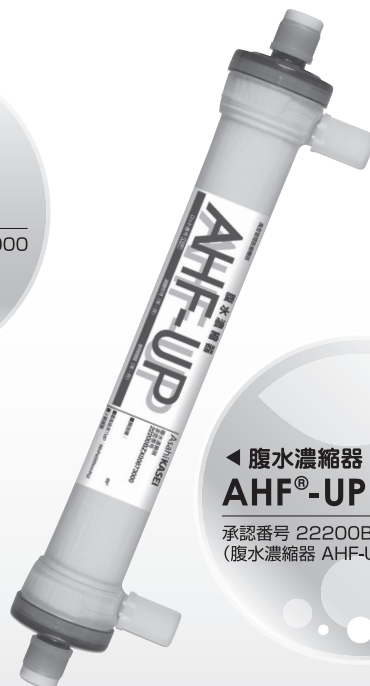
AHF-MOW/UP

旭化成メディカルの腹水濾過濃縮再静注システムは、
難治性腹水症（又は胸水症）患者の腹水（又は胸水）を
濾過・濃縮し、患者に再静注する治療法です。



◀ 腹水濾過器
AHF®-MOW

承認番号 20600BZZ00639000
(腹水ろ過器 AHF-MO)



◀ 腹水濃縮器
AHF®-UP

承認番号 22200BZX00873000
(腹水濃縮器 AHF-UP)

特長

細菌・癌細胞の除去が可能です。

.....
患者の自己蛋白の使用により、血漿製剤の
節約が可能です。

旭化成メディカル株式会社

<http://www.asahikasei-medical.co.jp>

No.2014.3-8028

協賛企業

(2014年12月現在 / 五十音順)

旭化成メディカル株式会社
味の素製薬株式会社
アステラス製薬株式会社
エーザイ株式会社
エーディア株式会社
MSD 株式会社
大塚製薬株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社
サントリービジネスエキスパート株式会社
第一三共株式会社
大日本住友製薬株式会社
武田薬品工業株式会社
医療法人 田中病院
田辺三菱製薬株式会社
中外製薬株式会社
日本新薬株式会社
ブリistol・マイヤーズ株式会社
ヤンセンファーマ株式会社



抗ウイルス剤/HCV NS5A複製複合体阻害剤

薬価基準収載

ダクリンザ[®]錠 60mg

Daklinza[®] Tablets (ダクラタスビル塩酸塩錠)

劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)



抗ウイルス剤/HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤

薬価基準収載

スンベプラ[®]カプセル 100mg

Sunvepra[®] Capsules (アスナプレビルカプセル)

劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)



効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については製品添付文書をご参照ください。

製造販売元<資料請求先>

アストラ・マイアーズ株式会社

〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1

2014年9月作成