

第 35 回

アルコール医学生物学会学術集会 Japanese Society for Biomedical Research on Alcohol (JASBRA)

プログラム・抄録集

会期：2016年1月22日（金）・23日（土）

会場：リーガロイヤルホテル東京

〒169-8613 東京都新宿区戸塚町 1-104-19

当番会長：橋本悦子

東京女子医科大学 消化器内科

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

TEL：03-3353-8111（大代表） FAX：03-3357-4950

E-mail：jasbra.ay@twmu.ac.jp

HP： <http://plaza.umin.ac.jp/jasbra/sub14.html>

第35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

平成 28 年 1 月 22 日(金)と 23 日(土)の 2 日間にわたり、リーガロイヤルホテル東京で、第 35 回アルコール医学生物学研究会学術集会を開催させていただくこととなりました。このような伝統ある学術集会を担当させていただくことを大変光栄に存じております。本研究会は、昭和 56 年に「アルコールと肝研究会」として発足して以来、アルコールによる臓器障害に関して、内科学、薬理学、法医学、精神医学などの医学関係の研究者と、アルコール飲料の開発・研究に携わる研究者が一堂に会して、肝臓、膵臓、循環器、中枢神経など多方面の臓器障害に関して徹底的な討論と交流によって、わが国のアルコール医学生物学研究を牽引し活性化してきました。そして、代謝、免疫、腸内細菌などに関して多くを学び病態の解明と発展に寄与しました。

今回は、発足当初の原点にもどり飲酒と臓器障害の問題の本質に迫るべく「アルコールと臓器障害」と題して基礎研究を中心にシンポジウムを企画しました。これまでの研究成果を明確にし、そこから生まれる新たなテーマに焦点をあてた活発な議論を期待しています。また、平成 25 年にアルコール健康障害対策基本法が制定され、本研究会の社会に果たす役割はより重要となると考えます。本法律では、アルコール健康障害対策について、基本となる事項を定め、総合的かつ計画的な対策を推進することを目的とし、行政、酒類製造・販売事業者、教育関係者、保健・医療関係者、警察関係者など連携して取り組んでいくことの重要性を明確にしています。医療関係者の責務は、国・地方公共団体の対策に協力し、アルコール健康障害の発生・進行・再発の防止に寄与するよう努めるとともに、良質かつ適切な医療を行うこととしています。特別企画として「アルコール健康障害対策基本法をうけて」と題して、行政からもご参加いただき、今後の研究会の役割を模索したいと考えます。

近年注目されている nonalcoholic steatohepatitis (NASH) に関しては、病理所見で steatohepatitis を呈するアルコール性肝炎以外の病態として疾患概念が確立されましたが、その多彩な病態から steatohepatitis を飲酒量のみで分類することには問題があります。指定講演「Steatohepatitis の病理と臨床」と題して病理と臨床から各分野のエキスパートにご講演をお願いし現状と問題点を明らかにすることとしました。

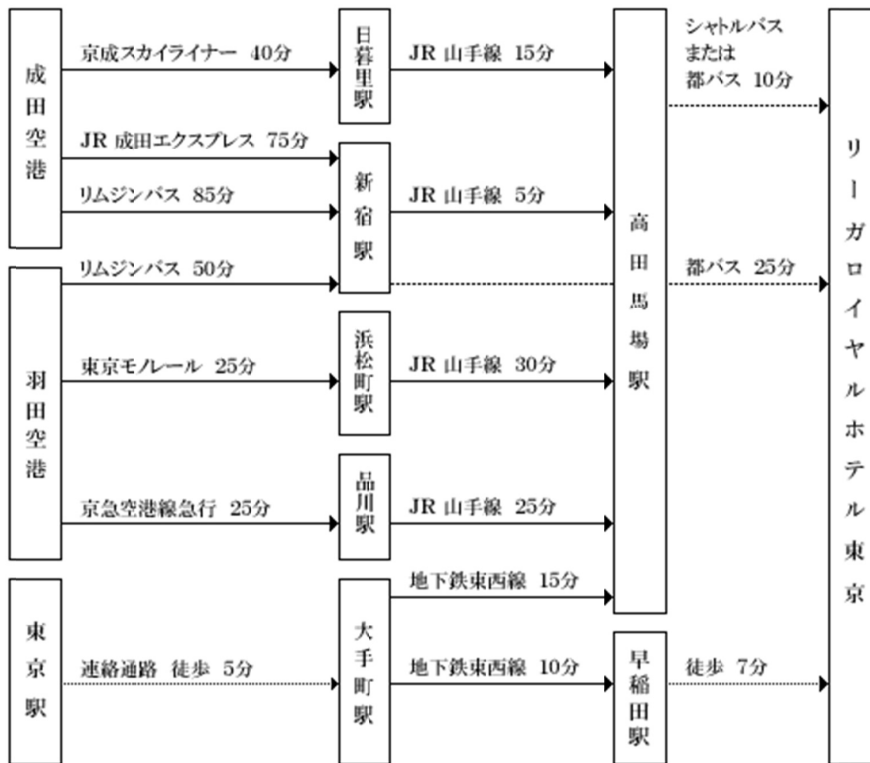
多くの会員の皆様が集まって、アルコール臓器障害への思いを熱く語ることのできる機会を提供することが本学術集会の目的と考えます。学術集会が充実したものになるよう、多くの先生方のご参加をお待ちしております。

第 35 回アルコール医学生物学研究会学術集会

会長 橋本悦子

東京女子医科大学消化器内科

交通の案内



<電車でお越しの場合>

- 地下鉄東西線「早稲田」駅 3a 出口 徒歩 7分
- 地下鉄有楽町線「江戸川橋」駅 1b 出口 徒歩 10分
- 都電荒川線「早稲田」駅 徒歩 3分

<都バスでお越しの場合>

●「高田馬場」駅より

(4) (5) 乗り場 上野公園行き(上 69 系統)、九段下行き(飯 64 系統) → 早稲田下車

(2) 乗り場 早大正門行き(学 02 系統) → 早大正門下車

●「新宿」駅より

西口ロータリー(2) 乗り場 早稲田行き(早 77 系統) → 早稲田下車

<お車でお越しの場合>

●「池袋」駅東口より

明治通りを新宿方面へ「高戸橋」交差点を左折、右手(約 15 分)

●「飯田橋」駅より

新目白通りを豊玉方面へ、左手(約 10 分)

●「東京」駅より

「神田橋」入口より首都高速都心環状線、5 号池袋線「早稲田」出口右折、左手(約 15 分)

●首都高速 5 号池袋線ご利用の場合

・都心方面から 早稲田ランプ出口を右折、左手

・埼玉方面から 東池袋ランプ出口、明治通りを新宿方面へ、「高戸橋」交差点を左折、右手(約 15 分)

<リーガロイヤルホテル東京 無料シャトルバスのご案内>

リーガロイヤルホテル東京では、JR 山手線、地下鉄東西線、西武新宿線をご利用のお客様のため、ホテルから「高田馬場」駅で無料シャトルバスを運行いたしております。

「高田馬場」駅バス乗り場



JR 山手線、西武新宿線「高田馬場」駅 早稲田口を出てロータリーを渡った右手
または地下鉄東西線「高田馬場」駅 5 番出口すぐ 駅前ロータリー内、FI ビル前

お知らせのご案内

1. 参加者の皆様へ

- (1) 学会会場 リーガロイヤルホテル東京
- (2) 総合案内 平成 28 年 1 月 22 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、試写をおすませください。「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.35」にご投稿いただける場合は、和文原稿(電子媒体可)を発表当日、総合受付にご提出下さい。下記の「アルコールと医学生物学」投稿規定をご参照ください。

二重投稿など危惧され投稿を希望されない場合は、ご提出いただいた抄録の掲載をもって投稿原稿に代えさせていただきます。

「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. 全員懇親会（参加費無料）

- (1) 日 時 平成 28 年 1 月 22 日（金） 19:00～
- (2) 会 場 リーガロイヤルホテル東京 2 階 エメラルド

日程表			
	22日(金)		23日(土)
		8:20	一般演題 8 渡辺 勲史 一般演題 9 鈴木 通博
8:50	開会の辞		
9:00	一般演題 1 福永龍繁 一般演題 2 藤宮龍也		
		9:40	ケーキ・コーヒーセミナー(プリストル) ウイルス性肝炎最新治療 司会 渡辺 純夫 演者 鳥居 信之 榎本 信幸
10:00	特別企画 「アルコール健康障害対策基本法を受けて」 司会 佐藤信紘 谷合麻紀子	10:40	スポンサードセミナー (大塚) エキスパートに学ぶ「steatohepatitisの病理と臨床」 司会 小池和彦 演者 坂元 亨宇 竹井 謙之 徳重 克年
11:45			
12:00	ランチョンセミナー(MSD) 司会 橋本 悦子 演者 馬場園 哲也・鈴木 通博	12:00	表彰式 ・ 閉会の辞
13:00	一般演題 3 横山 顕 一般演題 4 白石光一		
14:10	シンポジウム 「アルコール性臓器障害 機序解明の継往開来」 司会 中島 淳 堤 幹宏 特別発言 松崎 松平		
15:40	一般演題 5 池嶋健一 一般演題 6 松本博志 一般演題 7 林 伸彦		
17:19			
17:30	特別講演 司会 西原 利治 演者 高後 裕		
18:30	総会		
19:00	会員懇親会		
20:30			

日 程 表

平成 28 年 1 月 22 日 (金)

- 08:30 開場
- 08:50 — 09:00 開会の辞
会長：橋本 悦子 (東京女子医科大学消化器内科)
- 09:00 — 09:22 一般演題 1
座長：福永龍繁 (東京都監察医務院)
- 09:22 — 09:55 一般演題 2
座長：藤宮龍也 (山口大学 医学部)
- 10:00 — 11:45 特別企画「アルコール健康障害対策基本法を受けて」
司会：佐藤信紘 (順天堂大学)
谷合麻紀子 (東京女子医科大学消化器内科)
- 12:00 — 13:00 ランチオンセミナー (共催：MSD 株式会社)
「糖尿病診療における最新のトピックス」
演者：馬場園哲也 (東京女子医科大学糖尿病内科)
「一般診療における NAFLD の診断に関して ー画像診断を中心にー」
演者：鈴木通博 (聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科)
座長：橋本悦子 (東京女子医科大学消化器内科)
- 13:00 — 13:33 一般演題 3
座長：横山 顕 (国立病院久里浜医療センター)
- 13:33 — 14:06 一般演題 4
座長：白石光一 (東海大学消化器内科)
- 14:10 — 15:40 シンポジウム「アルコール性臓器障害 機序解明の継往開来」
司会：中島 淳 (横浜市立大学大学院肝胆膵消化器病学教室)
堤 幹宏 (金沢医科大学肝胆膵内科)
特別発言：松崎松平 (東海大学 内科)
- 15:40 — 16:13 一般演題 5
座長：池嶋健一 (順天堂大学消化器内科)
- 16:13 — 16:46 一般演題 6
座長：松本博志 (大阪大学大学院医学系研究科)
- 16:46 — 17:19 一般演題 7
座長：林 伸彦 (金沢医科大学肝胆膵内科)
- 17:30 — 18:30 特別講演
演者：高後 裕 (旭川医科大学消化器内科)
座長：西原 利治 (高知大学消化器内科)
- 18:30 — 18:45 総会
- 19:00 — 20:30 会員懇親会
リーガロイヤルホテル東京「エメラルド」

平成 28 年 1 月 23 日 (土)

- 08:00 開場
- 08:20 — 09:04 一般演題 8
座長：渡辺勲史 (東海大学八王子病院消化器内科)
- 09:04 — 09:37 一般演題 9
座長：鈴木通博 (聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科)
- 09:40 — 10:40 ケーキ・コーヒーセミナー (共催：株式会社 Bristol Myers Squibb)
「B 型肝炎に対する核酸アナログ治療の現状と今後の展望」
演者：鳥居信之 (東京女子医科大学消化器内科)
「最新の C 型肝炎治療について」
演者：榎本信幸 (山梨大学 第一内科)
座長：渡辺純夫 (順天堂大学消化器内科)
- 10:40 — 12:00 スポンサーセミナー (共催：大塚製薬 株式会社)
「エキスパートに学ぶ—steatohepatitis の病理と臨床—」
「NASH 病理診断の課題と展望」
演者：坂元亨宇 (慶應義塾大学病理学)
「アルコール性肝障害、その研究史に学ぶ」
演者：竹井謙之 (三重大学医学系研究科 消化器内科)
「NASH/NAFLD 最新の話」
演者：徳重克年 (東京女子医科大学消化器内科)
座長：小池和彦 (東京大学消化器内科)
- 12:00 — 12:10 表彰式
- 12:10 — 12:15 閉会の辞
会長：橋本悦子 (東京女子医科大学 消化器内科学)

特別講演

平成 28 年 1 月 22 日 (金) 17:30 ~ 18:30

「アルコール医学生物学研究会を振り返って」

演者：高後 裕 (国際福祉大学病院消化器内科)

座長：西原利治 (高知大学 消化器内科)

特別企画

第 1 日目 平成 28 年 1 月 22 日 (金)

10:00 — 11:45 特別企画「アルコール健康障害対策基本法を受けて」

司会：佐藤信紘（順天堂大学 理事）

谷合麻紀子（東京女子医科大学消化器内科学）

T-01. アルコール健康対策基本法について

○田原克志

- 1) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神・障害保健課

T-02. わが国のアルコール関連法案と世界の動向

○樋口 進

- 1) 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

T-03. アルコール健康障害対策基本法における早期介入

○杠岳文

- 1) 国立病院機構肥前精神医療センター

T-04. アルコール健康障害対策基本法によって何が変わるかー研究のナショナルセンターの設立と研究費の増額に向けて

○猪野亜朗

- 1) かすみがうらクリニック

T-05. アルコール健康障害対策基本法ー内科医の立場からの医療連携ー

○堀江義則

- 1) 国際医療福祉大学 山王メディカルセンター 内科
- 2) 慶應義塾大学医学部 消化器内科

T-06. アルコール健康障害対策基本法におけるソーシャルワーカーの役割

○稗田里香

- 1) 東海大学健康科学部

シンポジウム

第1日目 平成28年1月22日(金)

14:10 — 15:40 シンポジウム「アルコール性臓器障害 機序解明の継往開来」

司会：中島 淳（横浜市立大学大学院 肝胆膵消化器病学教室）

堤 幹宏（三重大学消化器内科学）

特別発言：松崎松平（東海大学消化器内科）

S-01. 脂肪性肝障害における肝線維化病態でのコレステロールの役割

○富田謙吾¹⁾, 寺谷俊昭²⁾, 穂苅量太¹⁾, 金井隆典²⁾

1) 防衛医科大学校 消化器内科

2) 慶応義塾大学医学部 消化器内科

S-02. アルコール性肝障害の発症・進展における自然免疫系の関与

○池嶋健一 今一義 山科俊平 渡辺純夫

1) 順天堂大学大学院医学研究科

S-03. 腸内細菌からみた脂肪性肝炎関連肝発癌

○三浦光一¹⁾、石岡充彬¹⁾、南慎一郎¹⁾、大西洋英¹⁾

1) 秋田大学大学院 肝胆膵内科

S-04. アルコール依存症と消化管腫瘍

○横山顕、水上健

1) 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

S-05. アルコール性肝障害とエネルギー栄養障害

○白石光一

1) 東海大学医学部附属大磯病院消化器内科

一般演題 第1日目 平成28年1月22日(金)

09:00 - 09:22 一般演題1

座長：福永龍繁（東京都監察医務院）

1. NAFLD と ALD の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与

○竹内正義, 瀧野純一, 堤 幹宏

1) 金沢医科大学・総合医学研究所・先端医療研究領域

2. 慢性アルコール摂取によるアルコール代謝亢進に寄与する Non-ADH1 pathway の正体

○長谷場 健, 丸山基世, 秋元敏夫

1) 日本医科大学 法医学教室

09:22 - 9:55 一般演題2

座長：藤宮龍也(山口大学法医学教室)

3. LC-MS/MS 法を用いた脂質メタボローム解析による新規飲酒マーカーの探索

○望月明日香¹⁾, Dayan B Goodenowe²⁾, 佐藤 守³⁾, 曾川一幸⁴⁾, 松下一之¹⁾, 丸山勝也⁵⁾, 野村文夫³⁾

1) 千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学

2) フェノメノームディスカバリーズ

3) 千葉大学医学部附属病院マススペクトロメトリー検査診断学寄付研究部門

4) 麻布大学生命・環境科学部食品生化学研究室

5) 国立病院機構久里浜アルコール症センター

4. 飲酒継続中のアルコール依存症男性の ADH1B と ALDH2 遺伝子多型と唾液アルコール代謝速度と唾液アセトアルデヒド濃度との関連

○横山顕¹⁾、鎌田陽子²⁾、今関ひろみ¹⁾、林恵美子¹⁾、横山徹爾³⁾、北川義徳²⁾

1) 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

2) サントリービジネスエキスパート株式会社安全性科学センター

3) 国立保健医療科学院生涯健康研究部

5. 飲酒継続中のアルコール依存症患者における尿中 8-OHdG の規定因子の探索的研究

○鎌田陽子¹⁾、横山顕²⁾、今関ひろみ²⁾、林恵美子²⁾、関口則子³⁾、北川義徳¹⁾

1) サントリービジネスエキスパート株式会社安全性科学センター

2) 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

3) サントリービジネスエキスパート株式会社 HE センター

13:00 - 13:33 一般演題 3

座長：横山 颯 (国立病院機構久里浜医療センター)

6. 栄養指導患者における AUDIT(アルコール使用障害特定テスト)と体組成、握力との関係

○原なぎさ¹⁾、岩佐元雄²⁾、浅野弘子¹⁾、服部文菜¹⁾、吉川恭子²⁾、杉本龍亮、²⁾東谷光庸²⁾、諸岡留美²⁾、田中秀明²⁾、小林由直²⁾、長谷川浩司²⁾、岩田加壽子¹⁾、竹井謙之²⁾

1) 三重大学附属病院栄養指導管理室

2) 三重大学大学院消化器内科

7. 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)と単純性脂肪肝の鑑別における血清ミトコンドリア AST 値の有用性の検討

○平川祐希、林 伸彦、湊 貴浩、中村彰伸、道上洋二、角田真弘、松江泰弘、齊藤 隆、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

8. 下肢末梢動脈疾患患者の飲酒・喫煙状況および動脈硬化のリスクに関する検討

○外田洋孝¹⁾、下村智子²⁾、廣岡茂樹¹⁾、折田博之¹⁾、若林 一郎²⁾

1) 済生会山形済生病院心臓血管外科

2) 兵庫医科大学環境予防医学講座

13:33 - 14:06 一般演題 4

座長：白石光一 (東海大学医学部付属大磯病院消化器内科)

9. 非アルコール性脂肪性肝疾患の線維化診断における各種マーカーの有用性 - C型慢性肝炎との比較 -

○重福隆太¹⁾、高橋秀明^{1,3)}、中野弘康¹⁾、平石哲也¹⁾、服部伸洋¹⁾、中原一有¹⁾、池田裕喜¹⁾、渡邊綱正¹⁾、松永光太郎¹⁾、松本伸行¹⁾、奥瀬千晃²⁾、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) 札幌しらかば台病院

10. 飲酒が C 型肝硬変患者の肝血流にあたる影響

○和久井紀貴、荻野悠、松井哲平、中野茂、小林康次郎、松清靖、篠原美絵、

池原孝、篠原正夫、永井英成、渡辺学、住野泰清

東邦大学医療センター大森病院 消化器内科

11. 飲酒がC型肝硬変患者の肝硬度にあたる影響

- 荻野悠、和久井紀貴、松井哲平、中野茂、小林康次郎、松清靖、篠原美絵、
池原孝、篠原正夫、永井英成、渡辺学、住野泰清
東邦大学医療センター大森病院 消化器内科

15:40 — 16:13 一般演題 5

座長：池嶋健一（順天堂大学消化器内科）

12. 野菜・果物由来不溶性固形分ならびに増粘多糖類の血中アルコール濃度低下作用

- 大嶋俊二、椎谷幸恵、徳丸良美、神田智正
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

13. アルコール慢性投与による動脈硬化巣の脆弱化の促進：先天的動脈硬化マウスを用いた検討

- 劉 金耀、白鳥彩子、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

14. 慢性飲酒におけるL-カルニチンの血栓形成への影響

- 荒瀬吉孝¹⁾、白石光一¹⁾、安斎和也²⁾、鶴谷 康太²⁾、高張 洋子³⁾、広瀬 俊治²⁾、
加川 建弘²⁾、石田 英之⁴⁾、峯 徹哉²⁾
1) 東海大学医学部付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
3) 東海大学医学部生命科学総合支援センター
4) 東海大学医学部基礎医学系生体構造学

16:13 — 16:46 一般演題 6

座長：松本 博志（大阪大学医学系研究科法医学教室）

15. L-カルニチン投与によるインスリン抵抗性軽減を介した脂肪性肝炎改善作用

- 今 一義、池嶋 健一、内山 明、青山 友則、山科 俊平、渡辺 純夫
順天堂大学消化器内科

16. 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）における脂質異常症に対するフェノフィブラートによる効果の差異についての検討

- 木下香織、林 伸彦、齊藤 隆、野村匡晃、豊田 健、久保田龍一、山田香穂、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

17. 選択的SGLT2阻害薬の2型糖尿病合併NASHへの効果

- 本多靖、結束貴臣、小川祐二、留野涉、今城健人、馬渡弘典、藤田浩司、米田正人、齊藤聡、中島淳
横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学

16:46 — 17:19 一般演題 7

座長：林 伸彦（金沢医科大学肝胆膵内科）

18. アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪肝疾患患者の腸内細菌叢に関する検討

○結束貴臣¹⁾、今城健人¹⁾、本多靖¹⁾、加藤孝征¹⁾、小川祐二¹⁾、留野涉¹⁾、馬渡弘典¹⁾、遠藤宏樹¹⁾、藤田浩司¹⁾、米田正人¹⁾、斉藤聡¹⁾、和田孝一郎、中島淳¹⁾

1) 横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学教室

2) 島根大学医学部 薬理学

19. 非硬変期の NASH とアルコール性肝線維症患者における門脈圧亢進症

○永田順子、高清水眞二、小嶋清一郎、水上 創、伊藤裕幸、市川仁志、白井孝之、渡辺勲史

東海大学八王子病院消化器内科

20. 非アルコール性脂肪性肝疾患およびアルコール性肝硬変における発癌・予後の比較検討

○児玉和久、谷合麻紀子、山本国子、五十嵐悠一、小木曾知美、鳥居信之、橋本悦子、徳重克年

東京女子医科大学消化器内科

一般演題 第2日目 平成28年1月23日(土)

08:20 - 09:04 一般演題 8

座長：渡辺 勲史（東海大学消化器内科）

21. ラットのアルコール性肝障害モデルにおけるいわゆる休肝日の効果

○寺岡和香¹⁾、曾川一幸¹⁾、三田明弘¹⁾、野村文夫²⁾

1) 麻布大学生命・環境科学部生化学研究室

2) 千葉大学医学部附属病院マスマスペクトロメトリー検査診断学

22. アルコール性肝障害における Protein S の肝 NKT 細胞活性化を介した病態への関与

○竹井謙之 諸岡留美 岩佐元雄 ガバザエステバン

1) 三重大学消化器内科学

2) 三重大学免疫学

23. アルコール性肝硬変の臨床的特徴

○藤本 正男, 佐藤 慎哉, 吉治 仁志

奈良県立医科大学 消化器内分泌代謝内科

24. 緊急入院したアルコール性肝硬変・肝癌患者の現状

○尾下正秀

大阪警察病院 内科

09:04 - 09:37 一般演題 9

座長：鈴木 通博（聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科）

25. 飲酒量から見た、線維化進行脂肪肝の拾い上げにおける FIB-4 Index の有用性について — 健診施設との病診連携を介した前向き検討 —

○留野渉, 今城健人, 小川祐二, 本多靖, 結束貴臣, 馬渡弘典, 藤田浩司, 米田正人, 斉藤聡, 中島淳

横浜市立大学肝胆膵消化器病学

26. 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 経時的診察における Controlled Attenuation Parameter (CAP) 測定の有用性

○菊池 真大^{1,2)}, 西崎 泰弘²⁾, 梅田 瑠美子²⁾, 鶴谷 康太²⁾, 塩澤 宏和²⁾, 菊池 美穂¹⁾, 堀江 義則³⁾, 金井 隆典⁴⁾

1) 国立病院機構東京医療センター 消化器内科

2) 東海大学東京病院 消化器内科

3) 国際医療福祉大学山王メディカルセンター 消化器内科

4) 慶應義塾大学 消化器内科

27. 慢性肝疾患における MRI を用いた肝内鉄沈着と肝病態の検討

○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

ランチョンセミナー

平成 28 年 1 月 22 日 (金) 12:00 ~ 13:00

座長：橋本悦子（東京女子医科大学消化器内科学）

演者1：馬場園哲也（東京女子医科大学糖尿病センター）
「**糖尿病診療における最新のトピックス**」

演者2：鈴木通博（聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科）
「**一般診療における NAFLD の診断に関して一画像診断を中心に**」

共催：MSD 株式会社

ケーキ&コーヒーセミナー

平成 28 年 1 月 23 日 (土) 09:40 ~ 10:40

座長：渡辺純夫（順天堂大学 消化器内科）

演者 1：鳥居信之（東京女子医科大学 消化器内科）
「**B 型肝炎に対する核酸アナログ治療の状況と今後の展望**」

演者 2：榎本信幸（山梨大学 第一内科）
「**最新の C 型肝炎治療について**」

共催：プリストルマイヤーズ株式会社

スポンサードセミナー

平成 28 年 1 月 23 日（土） 10:40 ～ 12:00

エキスパートに学ぶ
「Steatohepatitis の病理と臨床」

座長：小池和彦（東京大学大学院医学系研究科消化器内科）

演者 1：坂元亨宇（慶應義塾大学医学部病理学）
「NASH 病理診断の課題と展望」

演者 2：竹井謙之（三重大学大学院医学系研究科消化器内科）
「アルコール性肝障害、その研究史に学ぶ」

演者 3：徳重克年（東京女子医科大学消化器内科）
「NASH/NAFLD 最新の話題」

特別講演

平成 28 年 1 月 22 日 (金) 17:30 ~ 18:30

「アルコール医学生物学研究会を振り返って」

演者：高後 裕 (国際福祉大学病院消化器内科)

座長：西原利治 (高知大学 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

学校法人国際医療福祉大学
国際医療福祉大学病院
高後 裕

アルコールによる臓器障害は、古来から「酒精の過用」でおこる疾病として記載されている。しかし、治療薬のある感染症と異なり、原因が特定されていても、その診断、病態、治療のいずれも、現在まで繰り返し繰り返し重要なテーマとして取り上げられる never ending unresolved issue である。最近、入手した明治20年初版の「実用内科学全書」（高橋真吉、岡本武次著、成功堂 高後轍）では、肝硬化 Lebercirrhose の原因として「酒精の過用、痛風、糖尿病、伝染病（梅毒、マラリア等）、りん中毒等々」が、肝脂肪変性 Hepar adiposum では「多食殊に脂肪及澱粉質に富める食及び飲酒過用運動欠乏の者」が記載されている。現在の劇症肝炎にあたる急性黄色肝萎縮では、「妊娠、流行性、急激の精神感動、肝硬化、肝脂肪変性など」が上げられ、現在のウイルス性流行性肝炎が含まれている。当時はC型肝炎が世界で伝播する以前であり、この原因疾患構成は、これからのウイルス制御後の慢性肝疾患の原因と同じ記載になり、極めて興味深い。

アルコール医学生物学研究会（J S B R A）は、1981年に「アルコールと肝研究会」して創設され、すでに35年の歴史をもつ。その目的は「生体におけるアルコールの代謝機構と、その全身所臓器に及ぼす影響」についての研究の進歩、発展に寄与すること（会則）」にある。本会創設に関わった鎌田武信先生、高田昭先生、石井裕正先生等は、すでに他界されている。発足当時の本研究会での発表、討論は時間無制限で、深夜におよんだことは、未だに鮮明な記憶として残っている。当時は、肝臓病学の中でもアルコール肝障害の研究は、その中心にあり、当時参加した多くの人々、研究グループから、多くの著名な肝臓研究者が育ったことは特筆に値しよう。欧米で、アルコールの代謝系でアルコール脱水素酵素系、カタラーゼ系に加えて、新たにMEO S（CYP2E1）に関して報告され、本会でもそれに関する多くの議論がなされていた。もっとも印象に残っている論点は、臨床、基礎研究のいずれの発表でも「アルコール自体」が代謝にどのように直接的な影響を及ぼしているか、厳密な討論がなされていたことであり、アルコール研究を進めていく上で、非アルコール疾患と対比させる際、現在も変わらない重要な視点であろう。

演者も、第2回研究会から参加し、アルコールの中間代謝に対する影響をみることを主眼とし、留学中は糖代謝、その後鉄代謝との関連について検討を重ねてきた。ことにアルコール多飲者ではアルコール性鉄過剰症 alcoholic siderosis の記載が古くからあり、現在、ヘプシジンの産生低下と肝細胞のトランスフェリン受容体発現亢進によることを明らかにしてきた。最近では、同様の機序が、非アルコール性脂肪性肝疾患でも明らかになってきており、アルコール代謝—鉄代謝—脂肪代謝—糖代謝の変化を網羅的、総合的に考えていくことの重要性を改めて強調したい。アルコール代謝の本質にこだわる本研究会の更なる発展を期待したい。

特別企画

演題 **T-01** ～ **T-06**

平成 28 年 1 月 22 日（金） 10:00 ～ 11:45

「アルコール健康障害対策基本法を受けて」

司会 : 佐藤信紘（順天堂大学 理事）
谷合麻紀子（東京女子医科大学 消化器内科学）

T-01. アルコール健康障害対策基本法について

○田原克志¹⁾

1) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神・障害保健課

Review on Basic Act on Measures for Health Problems from Alcohol

Katsushi Tahara¹⁾

1) Mental Health and Welfare Division, Department of Health and Welfare for Persons with Disabilities, Ministry of Health, Labour and Welfare

酒類は国民の生活に豊かさや潤いを与えるものであり、その伝統と文化は国民の生活に深く浸透している。その一方で、不適切な飲酒はアルコール健康障害の原因となり、アルコール健康障害は、本人の健康の問題であるだけでなく、その家族に深刻な影響を与えたり重大な社会問題を生じさせたりするおそれがある。このため、アルコール健康障害対策を総合的かつ計画的に推進し、アルコール健康障害の発生、進行及び再発の防止を図り、国民の健康を保護し、安心して暮らすことのできる社会の実現に寄与することを目的として、平成 25 年 12 月 13 日アルコール健康障害対策基本法（平成 25 年法律第 109 号）が公布され、平成 26 年 6 月 1 日に施行された。

この法律において、「アルコール健康障害」とは、アルコール依存症その他の多量の飲酒、未成年者の飲酒、妊婦の飲酒等の不適切な飲酒の影響による心身の健康障害と定義されている。

また、アルコール健康障害対策は、

○アルコール健康障害の発生、進行及び再発の各段階に応じた防止対策を適切に実施し、アルコール健康障害を有し、又は有していた者とその家族が日常生活及び社会生活を円滑に営むことができるように支援すること。

○アルコール健康障害が、飲酒運転、暴力、虐待、自殺等の問題に密接に関連するため、アルコール健康障害に関連して生じるこれらの問題の根本的な解決のため、施策との連携を図られるよう、必要な配慮がなされるものとする。

を基本理念として行われなければならない、とされている。

同法においては、医師その他の医療関係者は、国及び地方公共団体が実施するアルコール健康障害対策に協力し、アルコール健康障害の発生、進行及び再発の防止に寄与するとともに、アルコール健康障害対策に係る良質かつ適切な医療を行うよう努めることとされている。

また、基本的施策として、国及び地方公共団体は、

・アルコール健康障害の発生、進行及び再発の防止のため、健康診断及び保健指導において、アルコール健康障害の発見及び飲酒についての指導等が適切に行われるようにするために必要な施策

・アルコール健康障害に係る医療について、アルコール健康障害の進行を防止するための節酒又は断酒の指導並びにアルコール依存症の専門的な治療及びリハビリテーションを受けることについての指導の充実、専門的な治療及びリハビリテーションの充実、専門的な治療及びリハビリテーションの提供を行う医療機関とその他の医療機関との連携の確保や、その他の必要な施策

を講ずることとしている。

政府は、施行後 2 年以内に、アルコール健康障害対策の推進に関する基本的な計画を策定することとされている。アルコール健康障害対策推進基本計画の案の作成方針については、法第 15 条から第 24 条までに定める以下の基本的施策を中心に、政府が総合的かつ計画的に推進すべき計画として定めるものとしている。

- (1) 教育の振興等
- (2) 不適切な飲酒の誘引の防止
- (3) 健康診断及び保健指導

- (4) アルコール健康障害に係る医療の充実等
- (5) アルコール健康障害に関連して飲酒運転等をした者に対する指導等
- (6) 相談支援等
- (7) 社会復帰の支援
- (8) 民間団体の活動に対する支援
- (9) 人材の確保等
- (10) 調査研究の推進等

現在、基本計画の策定にあたって、有識者や当事者等で構成されるアルコール健康障害対策関係者会議において、様々な意見等を広く聴取している。今後、基本計画案をとりまとめ、期限までに基本計画を策定することとしている。基本計画の策定及び推進に関する事務は内閣府が所掌しているが、基本計画の策定後3年以内に当該事務を厚生労働省に移管することとしている。

T-02. わが国のアルコール関連法案と世界の動向

○樋口 進

独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

Acts related to the control of alcohol-related problems in Japan and global alcohol policies

Susumu Higuchi

National Hospital Organization Kurihama Medical and Addiction Center

現在、アルコール関連問題に対する包括的な対策を盛り込んだアルコール健康障害対策基本法の基本計画が策定されているが、わが国にはこれ以前にもアルコール問題対策を盛り込んだいくつかの法律が存在している。当日はこれらの法律の内容についてまず簡単に説明する。また、アルコール政策に関するいくつかの事例について、わが国と他国の状況を比較して、わが国の立ち位置を確認する。最後に、アルコール関連問題対策に関する WHO や OECD の最近の動きを紹介したい。

T-03. アルコール健康障害対策基本法における早期介入

○杠岳文
国立病院機構肥前精神医療センター

Early intervention for alcohol-related problems, in basic act on measures against alcohol-related health harm

Takefumi Yuzuriha
National Hospital Organization Hizen Psychiatric Center

わが国のアルコール医療は、これまで長く精神科医療機関を治療の場とし、断酒を唯一の治療目標として行われてきた。国民にとってはまだ敷居が高いこの二つの要因によって、治療対象となる患者は重篤なアルコール依存症患者か一部の動機付けの高い患者に限定されている。2013年の全国調査では、わが国のアルコール依存症患者数が109万人と推計された一方で、実際に依存症の診断で専門医療を受診している患者数は、患者調査から4万人程度となっている。全国調査では、アルコール依存症患者の85%程度が過去1年以内に一般医療機関を受診していることも明らかにされ、一般医療とアルコール専門医療との連携の必要性が示された。

わが国でアルコール問題の「早期介入」について論じられる時、「早期介入」の内容は立場の違いによって二つに分かれる。一つは、上記の様にすでに依存症でありながら、アルコールの専門医療に繋がらず、一般医療機関を転々としている患者を早期に専門医療に繋げることである。精神科で「早期介入」の用語を用いる場合には、この意味でのことが多い。厳密に言えば、「早期」ではなく、「適切な」介入とも呼ぶべきものである。もう一つの「早期介入」は、危険な飲酒者 (hazardous drinker)あるいは有害な飲酒者 (harmful drinker)に対する飲酒量低減指導である。これは、医療では主にプライマリケアや内科、救急部などで行われるものである。

飲酒量低減指導技法としてブリーフ・インターベンションが1980年代以降欧米で行われるようになり、今日その有効性は確立されたと言える。ブリーフ・インターベンションとは、生活習慣の行動変容を目的とした行動カウンセリングの一つであり、通常は1回15分程度、2～3回のセッションで行われる。「簡易介入」、「短時間介入」と邦訳されることもあり、特定保健指導では「減酒支援」と呼ばれている。

わが国のアルコール医療が重症のアルコール依存症患者治療に偏ってきたのは、先に述べたように治療の場(精神科)と治療目標(唯一断酒)の要因もあるが、アルコール問題に対して早期介入が積極的に行われてこなかったことも大きい。すなわち、長くわが国の治療者の間では「底付き」が介入の好機とも言われ、「早期介入」にはあまり関心を向けてこなかった。このため、わが国は、ブリーフインターベンションの開発とその効果検証研究の潮流に乗り遅れてしまった。

アルコール健康障害対策基本法は、製造・販売事業者を規制する法律ではないため、多量飲酒者数の減少などに有効とされる価格規制や販売量の制御などを期待することはできず、その二次予防策は、専ら飲酒者の行動変容を促す早期介入の普及にかかっている。今後、早期介入の鍵を握るブリーフ・インターベンションを医療はもとより、地域や職域でも普及するために、基本的施策に早期介入のための①介入カウンセラーの育成、②(効果検証及びツールの開発)研究、さらには③モデル事業の立ち上げの3点が盛り込まれることを期待したい。

T-04. アルコール健康障害対策基本法によって何が変わるか —研究のナショナルセンターの設立と研究費の増額に向けて—

○猪野 亜朗
かすみがうらクリニック

What will change by the Basic Act on Measures against Alcohol-related Health Harm? —we hope establishing the national research center of alcohol health harm and related problem, and increasing research funds—

Aro Ino
Kasumigaura Clinic

アルコール健康障害対策基本法は 2013 年 12 月 7 日深夜、国会を通過した。

本当に多くの関係者の努力が実った瞬間であった。

日本の基本法の成立はアメリカに遅れること 43 年である。アメリカでは 1970 年にヒューズ法（基本法）が成立し、この法に基づき NIAAA（国立アルコール乱用・依存症研究所）が設立され、NIAAA を中心にアメリカのアルコール研究は展開され、研究費も日本と比較にならない額が投入されている。

竹井謙之三重大学教授は第 7 回関係者会議（平成 27 年 8 月 28 日）において参考人として日米の研究システムの違いを「三重県熊野の花火大会と自宅の線香花火」に例えて語り、日本版 NIAAA の設立と研究費の増額を強く訴えられた。

本学術集会の開催時点では、関係者会議は最終段階にあり、日本版 NIAAA の設立と研究体制システムの問題の進展状況を報告できると考える。

基本法には、医師の責務が規定され、本研究会に関連する重点施策の中では「アルコール健康障害に係る医療の充実」、「人材の確保」、「調査研究の推進等」が挙げられている。

専門家、当事者、家族、市民などの参加した関係者会議は、2014 年 10 月から 11 回の会議を重ねてきている。途中、3 つのワーキンググループが「予防」、「健診・医療」、「相談支援・社会復帰・民間団体」をテーマにして検討を進め、関係者会議の議論に問題提起してきた。関係者会議の結論が 2 月中には決まり、その後、関係省庁による検討がなされ、国の基本計画は 5 月末までには確定される。その後、都道府県における推進計画が関係者の意見を集約しつつ決定される。

恵まれない研究体制、乏しい研究費の中でも日本の研究者は研究成果を挙げてきたことは、今年の神戸学会のシンポジウムでも明らかにされてきている。

しかし、全体的に恵まれない研究体制と乏しい研究費はアルコール対策の遅れを生み出し、それがさらに研究体制と貧弱な研究費に反映されるという悪循環の中にあっただけでなく、この悪循環からの脱出こそ日本社会にとっての重要問題であると考えられる。

また、アルコール関連の乏しい研究費と研究体制は当然少ない研究者数となり、それはアルコール臨床に係る医師数の減少に繋がっている。このことは日本の不幸と言える。

基本計画へのアルコール関連の学会員の要請として、2015年、神戸における3つのアルコール関連の学会総会はともに日本版 NIAAA の設立と研究費の増額を求めていくことが決定され、理事会による要望書の作成が行われている。

日本のアルコール対策の骨格が変わろうとする今こそ、アルコール関連の研究者は声を上げ、希望を上部システムの国へと届けるチャンスである。

当日は基本法の概要説明とともに、基本法成立前から成立後の現在までの学会関係者の取り組みと関係者会議の進捗状況を報告し、今後の課題を提示したい。

アルコール健康障害対策基本法の条文

(アルコール健康障害に係る医療の充実等)

国及び地方公共団体は、アルコール健康障害に係る医療について、アルコール健康障害の進行を防止するための節酒又は断酒の指導並びにアルコール依存症の専門的な治療及びリハビリテーションを受けることについての指導の充実、当該専門的な治療及びリハビリテーションの充実、当該専門的な治療及びリハビリテーションの提供を行う医療機関とその他の医療機関との連携の確保その他の必要な施策を講ずるものとする。

(人材の確保等)

国及び地方公共団体は、医療、保健、福祉、教育、矯正その他のアルコール関連問題に関連する業務に従事する者について、アルコール関連問題に関し十分な知識を有する人材の確保、養成及び資質の向上に必要な施策を講ずるものとする。

(調査研究の推進等)

国及び地方公共団体は、アルコール健康障害の発生、進行及び再発の防止並びに治療の方法に関する研究、アルコール関連問題に関する実態調査その他の調査研究を推進するために必要な施策を講ずるものとする。

T-05. アルコール健康障害対策基本法—内科医の立場からの医療連携—

○堀江義則

- 1) 国際医療福祉大学 山王メディカルセンター 内科
- 2) 慶應義塾大学医学部 消化器内科

Liaison between physician and psychiatrists for patients with alcohol use disorder

Yoshinori Horie

- 1) International University of Health and Welfare, Sanno Medical Center Department of Internal Medicine
- 2) Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

【背景】過剰な飲酒によるアルコール性肝障害 (alcoholic liver disease: ALD) は、欧米では慢性肝疾患の最大の成因で、肝硬変 (LC) における死亡率の 40% を占める。C 型慢性肝炎 (HCV) の死亡者数は人口 10 万人あたり年 2.9 人であるが、ALD では 4.4 人に達する。本邦のアルコール消費量は 1960 年代以降著明な増加を示したが、1999 年以降は徐々に減少傾向を認めていた。しかし、最近の 5 年間はほぼ同じレベルにあり、1999 年のピーク時のレベルの約 90% に留まっている。問題飲酒者のスクリーニングテストである AUDIT にて問題飲酒者と判定される人数が 263 万人超と推計されており、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生していると考えられる。

このような本邦の現状を受けて、2014 年にアルコール健康障害対策基本法が施行された。この法律の基本理念は、アルコール健康障害の発生、進行及び再発の各段階に応じた防止対策を適切に実施することで、国および地方公共団体はその基本理念にのっとり、アルコール健康障害対策を総合的に策定し、実施する責務を有する。医師ならびにその他の医療関係者も、アルコール健康障害の発生、進行及び再発の防止に寄与するよう努めるとともに、アルコール健康障害に係る良質かつ適切な医療を行うよう努めなければならない。

【現状】本邦ではこれまでに 1978、1985 年の武内班、1992 年の高田班、2003、2007 年の石井班、2012 年の樋口班において、計 6 回の ALD の全国調査が行われた。初期の研究では、ALD の有病率はアルコール飲料の摂取量と正比例して増加し、飲酒量の増加とともに LC の成因におけるアルコール性肝硬変 (A1-LC) の割合も増加してきた。しかし、2012 年度の A1-LC の全国調査では、アルコール消費量は漸減しているにもかかわらず、A1-LC の肝硬変の成因に占める割合は急速に増加している。

【課題・提案】アルコール医療において、1 次予防は行政や教育が中心となるが、2 次予防は内科医を中心とした一般医療機関の連携が求められ、3 次予防では精神科との連携が求められる。本邦では精神科受診のハードルが高いことと、アルコール依存症を積極的に受け入れる精神科が少ないことが、精神科と内科の連携で問題となっている。

そのため内科医による初期治療を行うことも検討すべきである。しかし、内科医の中にはアルコール健康障害の自然史（依存の成立、予後など）を理解していない者も多い。外来受診者における問題飲酒者の割合は、一般人口に比して高いことが報告されており、かかりつけ医でのスクリーニングは効率が良いと想定される。まずは産業医やかかりつけ医への啓発が必要である。また、初期研修ですべての医師が問題飲酒者への治療を研修し、離脱などの治療や、専門医への連携が重要であることを学ぶことを義務付けるべきと思われる。厚生労働省では「臨床研修の到達目標」において、アルコール依存症は経験が求められる疾患・病態には載っているが、外来診療又は受け持ち入院患者（合併症含む。）で自ら経験する必修項目には該当しない。依存症がハードルが高いなら、CAGE で 2 項目などの依存症の疑いで必修にすれば、指導医、研修医が、何がアルコール依存症疑いなのか調べるだけでも意義があると思われる。現段階では、「臨床研修において経験が求められる疾患・病態の中にアルコール依存症が含まれており、当該研修を推進していく中でアルコール依存症への診療能力を持った医師の育成を図る。」との方向で調整している。

次に問題飲酒と診断した場合は早期に介入を行うことが必要であるが、中核病院にアルコール医療に精通した人材が不足している。アルコール専門医制度を創設し、アルコール関連疾患に関する専門知識を得るために厚生労働省指定の講習会などの受講を義務付ける必要がある。しかし、多忙な診療業務の中で内科医のみで十分な心理社会的療法を行っていくことは難しい。心理社会的療法を行えるコメディカルの人材を教育・育成するとともに、その人材を雇用するための新たな診療報酬の確保が必要である。また、内科医およびコメディカルが初期治療で実施可能な心理社会的治療のプログラムの開発も必要と考えられる。

その上で、一般病院では対応しきれない依存症例について、専門医療機関を 2 次医療圏毎に設け紹介することが必要であるが、アルコール依存症を治療できる専門医療機関は地域がん診療連携拠点病院数と比べても少ない。アルコール専門医の創設と、アルコール専門医療機関を早急に整備することが求められている。

「依存症の専門医療機関の実態把握及び求められる機能についての調査研究を行い、集積した知見を基に、専門医療機関を充実させる。上記研究をふまえて、専門医療機関を中心として、一般医療機関や自助グループ、回復施設等の関係機関との連携を強化する。」との方向で調整している。

T-06. アルコール健康障害対策基本法におけるソーシャルワーカーの役割

○稗田里香

1) 東海大学健康科学部

Role of the Social Worker in the Basic Act on Measures against Alcohol-related Health Harm

Rika HIEDA

1) Tokai University the School of Health Sciences

一般医療機関で、アルコール専門治療の動機付け支援を受けた 143 事例の 1 年後の予後調査(稗田, 2014b)から、死亡事例(4 例)に注目したい。全てが、生死にかかわる身体的問題をはじめ、家族関係の悪化、失業などの社会的問題に直面しながら、アルコール専門治療や支援の機会が得られないまま社会的に孤立していく。また、ようやく専門治療や支援につながっても、身体的機能は食道静脈瘤破裂などによって危機状況に瀕し、1 事例は自宅で孤独死するという最悪の事態に至っている。

問題は、死亡した 4 事例を含む他の事例の多くが、長期間に一般医療機関の受診や入院を複数回経験しているにもかかわらず、アルコール依存症に対する積極的介入や治療を受けていない実情にある。人々の生存権を保障するソーシャルワーカー(SW)の立場では、このような現象を「専門医療サービスからこぼれ落ちる」と捉える。医療者は、アルコール依存症が引き起こす多様な身体的、精神的障害は「見えている」が、社会的問題は【見ようとしないと見えない(片岡)】ことから見過ごされ潜在化しやすい。断酒しても重症化したアルコール性臓器障害によって就労できず貧困などの重篤な生活課題に直面し、存在価値そのものに関わるスピリチュアルペイン(第 4 の痛み)を経験する可能性が高くなる。この経験は、自己肯定感を著しく低下させ問題解決能力を抑圧し社会復帰をより困難にさせ、再び飲酒へと向かわせる悪循環を生み出しやすくする。これが、「こぼれ落ちる」構造であり、「健康権」の侵害と考える。

「健康権」は、世界人権宣言第 22 条で初めて明記され、日本国憲法の生存権に根拠を持つ人権であり、医療保障を中核とした人間の尊厳を保障する重要な権利の一つである。具体的には、(1)時を選ばない病気やケガに対する救急医療の体制の保障、(2)どこに住んでいても医療を受けられる権利の保障、(3)誰もが平等に医療を受けられる権利の保障、(4)経済的心配なしに医療を受ける権利の保障、(5)インフォームド・コンセントなどの観点からその国の資源を動員して達成される最高水準の医療の保障、(6)生命・健康が経済的要因によって左右されない医療の保障、(7)健康権は公的権力によって保障される、(8)医療を受ける権利は法的権利として保障される権利、(9)医療従事者の参加と制度の民主的運営の保障である。「健康権」が含意する「無差別平等」の観点から、特に注意を払うべき対象(例えば、マイノリティ、女性、子ども、高齢者、精神障害のある人、障害のある人、HIV 感染者、薬物中毒患者)の中に、アルコール依存症

者が挙げられていることはあまり知られていないことであろう。

したがって、SWとして、一般医療機関に潜在するアルコール依存症者の「健康権」保障を具現化するために「アルコール健康障害対策基本法」に期待を寄せている。本法の重要な柱である「医師その他の医療従事者の責務」においては、一般医療機関に対し、【見ようとしないと見えない(片岡)】では済まされない二次予防(早期発見、早期治療)における重大な役割を担うことを求めている。すなわち、生活課題を解決しながら組織内外の資源に網をかけ「つなげる支援(稗田、2014a)」(連携)が必要不可欠となり、ここに、SWの最大の役割があると考ええる。

以上をふまえ、演者の一般医療機関での連携支援の臨床例とその成果を基に、「アルコール健康障害対策基本法」におけるSWの役割について発表させていただきたい。

(参考文献)

- ・アルコールソーシャルワーク理論生成研究会(代表稗田里香)『アルコール依存症者のリハビリを支援するソーシャルワーク実践ガイド／一般医療機関によるアウトリーチ(早期発見・早期治療)のための支援地図』アルコールソーシャルワーク理論生成研究会、2014a。
- ・稗田里香「人権視点に立ったアルコール依存症者へのソーシャルワーク実践／一般医療機関の実態から」北川清一編著『社会福祉の未来につなぐ・大坂イズムの継承／「自主・民主・平和」と人権視点』相川書房、2014b。

シンポジウム

演題 S-01 S-05

平成 28 年 1 月 22 日 (金) 14:10 ~ 15:40

「アルコール性臓器障害 機序解明の継往開来」

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

特別発言：松崎松平（東海大学 内科）

S-01. 脂肪性肝障害における肝線維化病態でのコレステロールの役割

○富田謙吾¹⁾, 寺谷俊昭²⁾, 穂苺量太¹⁾, 金井隆典²⁾

1) 防衛医科大学校 消化器内科

2) 慶應義塾大学医学部 消化器内科

The role of cholesterol in the pathogenesis of liver fibrosis in fatty liver disease

Kengo Tomita¹⁾, Toshiaki Teratani²⁾, Ryota Hokari¹⁾, Takanori Kanai²⁾

1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, National Defense Medical College

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

我が国でも肥満人口が増加し、脂質異常症を含むメタボリックシンドロームの各因子を有する肝臓病患者の数が急増している。背景にあるメタボリックシンドロームは、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) においても、アルコール性脂肪肝炎 (ASH) においても、病態への関与が示唆されるが、その詳細は明かとなっていない。

近年、コレステロールの多量摂取が、NASH, ASH を含む各種肝臓病の肝硬変進展の危険因子であるとの報告がなされ注目を集めている。我々はその病態機序を明らかとするため、C57BL/6 マウスにコントロール食もしくは高コレステロール (HC) 食飼料摂取施行後に、胆管結紮もしくは四塩化炭素投与による肝線維化モデルを作成した。肝線維化モデルの双方で、HC 食摂取は、肝星細胞 (HSC) 活性化および肝臓線維化を有意に増悪させた。HC 食摂取により、HSC 内の遊離型コレステロール (FC) 含有量は有意に上昇した。In vitro での FC 蓄積 HSC モデルの検討では、FC が蓄積することにより、分解抑制を介した機序で細胞膜 TLR4 蛋白量が上昇し、TGFbeta の偽受容体 Bambi 発現量が有意に低下し、結果として HSC の TGFbeta 感受性が有意に増強した。また、TLR4 変異マウスを用いた検討で、HC 食摂取による HSC 活性化作用は、TLR4 欠失により打ち消された。

以上のように、HSC においては、FC の蓄積により TLR4 シグナルが増強し、Bambi 発現量低下を介し TGFbeta 刺激易感受性となる。これがコレステロール多量摂取による肝線維化病態増悪の主要な病態機序と考えられた。

さらに我々は、FC 代謝酵素である ACAT1 (Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 1) 欠損マウスと野生型マウスを用いて、胆管結紮もしくは四塩化炭素投与による肝線維化モデルを作成し、その肝臓線維化病態への影響を検討した。ACAT1 は FC の CE への代謝酵素であるが、ACAT1 欠損マウスでは、HSC の FC 蓄積増強が認められた。そして HC 食摂取の際と同様の機序により、ACAT1 欠損マウスでは、野生型マウスに比べ、

肝臓線維化進展が増強した。

脂肪性肝障害モデルでの検討として、C57BL/6 マウスに高脂肪食または MCD 食飼料摂取により NASH モデルを作成し、その各々に対しコレステロールを負荷するモデルも作成した。マウス NASH モデルにコレステロールを負荷することにより、HSC の FC 蓄積は有意に増強し、TLR4 シグナル増強を介した HSC の活性化により、肝臓線維化が有意に進展した。通常哺乳類細胞中のコレステロールレベルは、転写因子 SREBP によるフィードバック機構により制御されているが、HSC においては、SREBP cleavage-activating protein (Scap) の高発現と、insulin-induced gene (Insig) の低発現により、SREBP-2 によるコレステロール調節のフィードバック機構が破綻していた。HSC 活性化により Insig-1 の発現低下が起これ、さらに破綻が助長された。結果、HSC は FC 蓄積に易感受性となり、増強した FC 蓄積によりさらに HSC が活性化するという病態の悪循環を形成することが明らかとなった。

NASH も ASH も、腸管由来の LPS などを介した肝 TLR4 シグナル増強が、その病態機序の主座をなすことが知られている。以上のように遊離型コレステロールはその主要な調節因子であり、今後両疾患の線維化進展に対する治療標的となり得るものと考えられる。

S-02. アルコール性肝障害の発症・進展における自然免疫系の関与

○池嶋健一 今一義 山科俊平 渡辺純夫
順天堂大学大学院医学研究科

The role of innate immune responses in the pathogenesis of alcoholic liver injury

Kenichi Ikejima, Kazuyoshi Kon, Shunhei Yamashina, Sumio Watanabe
Department of Gastroenterology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

アルコール性臓器障害の発症は純粋に総エタノール摂取量だけでは規定されてはおらず、様々な遺伝的背景や環境因子などが臓器障害の発症リスクや重症化に関わっていることが示唆されている。中でも、アルコール性肝炎のメカニズムに腸内細菌由来物質などに対する自然免疫応答が関与していることが注目されている。その分子機構としては、エンドトキシン (LPS) 受容体 TLR 4 を介した肝マクロファージ(Kupffer 細胞)活性化に伴う、TNF α などの炎症性サイトカイン誘導が重要であることが明らかにされてきた。特に、女性は比較的少量かつ短期間の飲酒でアルコール性肝炎の発症や肝硬変への進行がみられることが国内外の疫学調査で明らかにされているが、私たちはエストロゲンが Kupffer 細胞の LPS 感受性を増強することでアルコール性肝障害を増悪させ得ることを明らかにしてきた。一方、アルコール性肝障害の成立には代謝バランスの失調も大きく関与しており、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) との対比の上でも興味深い。ヒトのアルコール性肝障害でも栄養障害や過負荷が様々な形で病態に関与していることが知られているが、動物モデルでの検討でもエタノール単独投与では殆ど障害を生じず、高脂肪食の併用などが不可欠である。興味深いことに、メタボリックシンドロームモデル KK-A^y マウスはエタノール負荷による臓器障害性が増強しており、脂肪肝形成のみならず、肝細胞アポトーシスを生じやすいことが明らかになった。同マウスは肝内の NKT 細胞分画が減少していることに加え、制御性 T 細胞の機能的障害が認められる。これらの肝内免疫細胞の変化はマクロファージの M1 シフトを介して肝障害を増強させることに加えて、肝内の糖脂質代謝バランスにも影響を与える可能性が示唆される。実際、NKT 細胞が欠損している CD1d-KO マウスや抗体投与による制御性 T 細胞枯渇条件下では、高脂肪食負荷時の肝脂肪化が増強することが明らかになった。さらに、脂肪肝炎を自然発症し肝発癌を生じる肝細胞特異的 PTEN-KO マウスでも、脂肪肝炎の進展に伴って肝 NKT 細胞が著しく枯渇し、肝内腫瘍免疫サーベイランスの低下を生じていることが示唆された。従って、肝臓の代謝病態と自然免疫機構の変調には極めて密接な連関があり、アルコール性肝障害と NASH に共通したメカニズムとして、代謝調節や炎症・組織損傷修復反応から腫瘍形成に至る一連の肝病態に寄与していると考えられる。

S-03. 腸内細菌からみた脂肪性肝炎関連肝発癌

○三浦光一¹⁾、石岡充彬¹⁾、南慎一郎¹⁾、大西洋英¹⁾

1) 秋田大学大学院 肝胆膵内科

Composition of gut microbiota and steatohepatitis-related liver tumors

Kouichi Miura¹⁾, Mitsuaki Ishioka¹⁾, Shinichiro Minami¹⁾, Hirohide Ohnishi¹⁾

1) Akita University Graduate School of Medicine, Department of Gastroenterology and Hepato-Biliary-Pancreatology

(目的)近年、消化器疾患を含む様々な疾患で腸内細菌の役割が注目されている。我々の教室では脂肪性肝炎肝発癌モデルとされる肝細胞特異的 PTEN KO マウスを用いて、病態の解析を行っている。そこで、今回我々は本動物モデルを用いて、脂肪性肝炎関連肝発癌における腸内細菌を解析し、病態との関連を検討した。

(方法)肝細胞特異的 PTEN 欠損マウス(以下 PTEN KO)とそのコントロールマウス PTEN F/F マウス(肝は正常)の糞便から DNA を抽出し、次世代シーケンサにて腸内細菌の解析を行った。さらに腸内細菌減量目的に抗生剤投与での発癌状態や、細菌構成成分を認識する Toll-like receptor (TLR)に関連し、PTEN-TLR4 double KO マウスを作成し、病態と腸内細菌を比較検討した。

(成績) PTEN KO マウスでは 10 週齢ごろより脂肪肝を認め、36 週齢ごろより脂肪性肝炎の悪化と肝腫瘍が出現し、72 週齢で肝臓の大半が肝腫瘍で占めた。一方、抗生剤投与マウスや PTEN-TLR4 double KO では炎症や肝線維化が改善し、肝腫瘍の成長も抑制された。TLR4 のリガンドである門脈中 LPS は PTEN KO で上昇し、抗生剤投与群で低下したことから、病態に TLR4 の関与が認められた。代表的腸内細菌叢である Firmicutes 門や Bacteroidetes 門での比較では、PTEN F/F、PTEN KO マウス、PTEN-TLR4 double KO で大きな差は認めなかった。しかし、詳細な解析では乳酸産生菌である *Lactobacillus* 属(Firmicutes 門)が PTEN KO マウスで減少し、PTEN-TLR4 double KO マウスで増加した。発酵に関与する *Enterococcus faecalis* (Firmicutes 門)は PTEN KO マウスで減少した。一方、有益菌とされる *Bifidobacterium*(Actinobacteria 門)はどの群も大きな差はなかった。また LPS 産生菌が多く属する Proteobacteria 門はリード数が少ないものの PTEN KO で増加し、代表的 LPS 産生菌とされる *Desulfovibrio* 属は PTEN KO で増加した。また肝癌との関連が示唆されている *Helicobacter hepaticus* (Proteobacteria 門)は数が少ないものの、PTEN KO マウスで増加した。

(結論) 脂肪性肝炎関連肝発癌では有益菌とされる *Lactobacillus* 属(Firmicutes 門)などの減少と LPS 産生菌が多く属する Proteobacteria 門の一部の細菌種が増加し、病態を悪化させている可能性が示唆された。

S-04. アルコール依存症と消化管腫瘍

○横山 顕、水上 健

独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

Neoplasia in the aerodigestive tract of Japanese alcoholic men

Akira Yokoyama

National Hospital Organization Kurihama Medical and Addiction Center

[目的] アルコール依存症（ア症）の臨床では癌を含め消化管腫瘍が頭頸部・食道・胃・大腸のすべてで著しい高頻度で見られる。本発表はその実態と背景となる危険因子につき検討する。

[方法] 久里浜医療センターで行われきたア症男性の消化管腫瘍検診の結果を報告する。

[結果] 頭頸部・食道扁平上皮腫瘍：6321 例の初回内視鏡検診では頭頸部癌 69 例(1.1%)、食道癌 249 例(3.9%) が診断された。内視鏡下切除などの局所切除で治療可能な表在癌が多いが、同時性・異時性に多発重複する傾向が顕著であった。同部位はアセトアルデヒド(AcH)の暴露蓄積が起りやすく、ALDH2 欠損者では異形成、新規発癌、2次癌、多発重複癌のリスクは特に高まった。飲酒後の口腔内微生物による AcH 産生もあり唾液の AcH は ALDH2 欠損者で特に高濃度であった。アルコール代謝速度が遅く長時間エタノール(EtOH)と高濃度の唾液 AcH への暴露を起こす低活性型 ADH1B も同部位の異形成と発癌のリスクを高めた。ア症の食道ヨード不染色帯ではテロメア短縮と P53 異常が高頻度で起こることが示されている。(a) 5mm 以上の大不染色帯、多発不染色帯と、(b)ALDH2 欠損、加齢、喫煙と関連する軟口蓋、咽頭、食道のメラノシスと、(c)ALDH2 欠損、加齢、喫煙、やせ、葉酸欠乏と関連する MCV 増大(106 fl 以上)も同部位の発癌高リスクのマーカーであった。

胃切除、萎縮性胃炎、胃癌：胃切除歴は飲酒後の血中 EtOH の急峻な上昇を招くためア症の発症や進行の危険因子であり、4879 例の検討では 10.4%に胃切除の既往があった。187 例(3.8%)は胃がんでの胃切除であり、粘膜切除での胃がん治療の 10 例(0.2%)、内視鏡検診での胃癌の初回診断の 47 例(1.0%)を合わせると 5.0%に胃がんの既往または診断があった。ア症の初回検診で診断された胃癌ではピロリ菌感染、萎縮性胃炎に加え ALDH2 欠損、MCV 増大、頭頸部・食道癌の同時性重複も胃癌の危険因子であった。ア症ではピロリ菌感染を背景に健常者よりも萎縮性胃炎が高度で、食道癌合併ア症ではさらにその傾向が強かった。食道癌合併ア症では食道癌治療後に胃癌が高頻度で診断され、高度萎縮性胃炎例では 5 年の胃癌累積発生率は 4 割近い高頻度であった。この異時性胃癌は ALDH2 欠損者に多いという傾向はなく、ア症と食道癌に関連した頭頸部・食道・胃にわたる未知の field cancerization の背景因子があると予想される。

大腸腫瘍：久里浜医療センターを初めて受診し、大腸ポリープ切除の既往がなく、2年以内に免疫便潜血2日法と内視鏡による全大腸観察を行った1006例（便潜血陽性462例、陰性544例）の初回検診の結果を検討した。advanced neoplasiaは10mm以上の腺腫、絨毛腺腫、高異型度腺腫、または癌と定義した。non-advanced adenoma、advanced neoplasia、癌の頻度は便潜血陽性群で38.7%、39.4%、9.7%と著しく高く、陰性群でも33.5%、10.7%、2.2%と高かった。一般の全大腸内視鏡検査でのadvanced neoplasiaの頻度は便潜血陽性1231例の16%、陰性20574例の2.6%と報告されている。advanced neoplasia、特に癌は便潜血陽性群でS上結腸と直腸に好発した。advanced neoplasiaの多変量オッズ比は、便潜血陽性で陰性の9.30(6.29-13.76)倍、年齢10歳増加当たり1.82(1.45-2.30)倍、現在の喫煙の有りはなしの1.86(1.16-3.00)倍、MCVの106 fl以上は未満の1.61(1.03-2.52)倍であった。ADH1BとALDH2の遺伝子多型の大腸腫瘍のリスクに影響しなかった。

[結論] ア症では消化管腫瘍の頻度が著しく高く、断酒後の予後改善のためにも有効な予防的介入方法の検討が課題である。

S-05. アルコール性肝障害とエネルギー栄養障害

○白石光一

東海大学医学部附属大磯病院消化器内科

Energy Malnutrition in Alcoholic Liver Disease

Koichi Shiraiishi

Department of Gastroenterology Tokai University Oiso Hospital

エネルギー・栄養代謝は生体内においてはATPの産生と消費バランスが主体であるが飲酒がエネルギー代謝にどのように影響するか多くの検討がされてきた。アルコール摂取量増加はBMIは増加するが過剰なアルコール摂取ではBMIは低下する(Colditzら1991年)。Lieberらはアルコール摂取の繰り返しがMEOSを活性化しATPを消費するためアルコール以外の基質に対するエネルギー利用効率を低下させると報告し、食後熱発生量の検討ではアルコール症でない健常者ではアルコールはADH経路で代謝されエネルギーとして活用される。(Sonkoら1994)エタノールは、7.1kcal/gのエネルギー量を有しているため、栄養指導では栄養過多の一因として対応することが多い。東海大学健診受診者のBMI 25以上の飲酒量との関係は20g/日以上でより増加し脂肪肝有病率も同様に増加した。一般に肝硬変の肥満が増加しているがアルコール性でも痩せに比べて肥満が多い傾向を認める。

エタノールはADH、MEOS、カタラーゼで代謝されエタノール1分子をADHで代謝するとATP3分子獲得、MEOSでは3分子消費する。アセトアルデヒド1分子を酢酸に酸化すると15分子が獲得され酢酸のアセチルCoAへの変換で2分子消費され、エタノールはエネルギー源としてはプラスバランスで栄養素としてはブドウ糖にはならずケトン体か脂肪として栄養になる。ケトン体産生は肝が90%を占めるため肝における代謝環境が大きく影響し飲酒量だけでなく飲酒時に空腹時、食事、運動など生活の多くの場面で代謝系が変化する。一方、アルコールはEmpty Calorieとも言われ、過剰摂取でMEOS系のエタノール代謝が亢進し血糖維持に必要なグルコース6-リン酸脱水素酵素の補酵素であるNADPH₂は消費され肝からのグルコース放出が減り低血糖となり脳、赤血球の唯一のエネルギーが不足する。空腹時飲酒のエタノール代謝は、空腹時ミトコンドリアの脂肪酸β酸化が行われケトン体が大量に合成されADHの補酵素と同じNAD⁺が使われる。アセトアルデヒド酸化でできるNADH₂を酸化ができない状況となり燃焼効率は低下する。飲酒後の運動でのエネルギー代謝では呼気ガス分析の検討で明らかに有酸素運動限界点は飲酒で低下し骨格筋の乳酸産生は容易に起きる。慢性飲酒による骨格筋傷害は³¹P-Magnetic resonance spectrograph 解析で明らかにエネルギー代謝障害が起きている。

エタノール摂取における栄養エネルギー代謝の変化は飲酒量のみならずその代謝環境が大きく左右するものと考えられ重症なミトコンドリア障害も来たす機序を考えるうえで重要である。

平成 28 年 1 月 22 日（金） 09:00 - 09:22

一般演題 1

演題 1 ～ 2

座長：福永龍繁

（東京都観察医務院）

1. NAFLDとALDの発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与

○竹内正義¹⁾, 瀧野純一²⁾, 堤 幹宏³⁾

1) 金沢医科大学・総合医学研究所・先端医療研究領域

2) 広島国際大学・薬学部・生化学教室

3) 金沢医科大学病院・肝胆膵内科

Involvement of Toxic AGEs (TAGE) in the development and progression of NAFLD and ALD

Masayoshi Takeuchi¹⁾, Akiko Sakasai-Sakai¹⁾, Jun-ichi Takino²⁾, Mikihiro Tsutsumi³⁾

1) Department of Advanced Medicine, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University

2) Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University

3) Department of Hepatology, Kanazawa Medical University Hospital

近年、ライフスタイルの欧米化に伴って、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) やアルコール性肝障害 (ALD) が急増しており、肝臓癌や心血管病による死亡率の増加に繋がっていることから、病態解明や治療法の確立が急務とされている。これまで演者らは、生体内に存在する各種終末糖化産物 (AGEs) の中でも、特に糖代謝中間体由来する glyceraldehyde (GA) 由来 AGEs (GA-AGEs) が AGEs 受容体 (RAGE) を介し、糖尿病血管合併症の発症・進展などに強く関わっていることを解明してきた。最近では、肝細胞内における Toxic AGEs, (TAGE) の生成/蓄積が NAFLD や ALD の病態を反映することが示されている。

【NAFLD と GA-AGEs】

NASH との関連では、1) RAGE を発現した肝実質細胞に GA-AGEs を添加すると炎症マーカーの CRP が上昇すること、2) 線維化に関わる星細胞に GA-AGEs を添加すると RAGE を介して酸化ストレスを誘導し、 α -SMA, collagen1A2, TGF- β , MCP-1 の発現が増大することから、GA-AGEs-RAGE 系は炎症を惹起し、さらには線維化へと進行する NASH の発症から病期進展に寄与している可能性があることが示されている。また、血中 GA-AGEs 量との関連では、1) 血中 GA-AGEs 量は正常対照群や NAFL 患者に比して NASH 患者において有意に高値を示すことから、NAFL との鑑別に有用なマーカーとなり得ること、2) しかも耐糖能異常のない NASH のみの時期に既に血中 GA-AGEs 量が高値を示し、肝臓内に GA-AGEs が蓄積していること、3) 血中 GA-AGEs 量はインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR とは正相関し、一方、アディポネクチンとは負の相関がみられること、4) 脂質代謝異常を伴う NASH 患者に atorvastatin を投与すると、治療 6 ヶ月後で有意に血中 GA-AGEs 量が改善することを明らかにした。すなわち、NASH の予防および治療の評価において、血中 GA-AGEs 量が有用なバイオマーカーになり得ることが期待される。

さらに、肝細胞内 GA-AGEs 生成/蓄積と NASH の発症・進展との関連について検討

し、1) Hep3B 細胞に TAGE 前駆体の GA を添加すると、細胞内 GA-AGEs 量の増加に伴う細胞死が観察されること、2) 一方、AGEs 阻害剤 aminoguanidine (AG) の前処理によって細胞内 GA-AGEs の生成/蓄積および細胞死が抑制されたことから、細胞内 GA-AGEs 生成/蓄積が肝細胞死を引き起こすこと、3) GA-AGEs 化蛋白質として Hsc70 が免疫化学的に同定され、Hsc70 の TAGE 化に伴ってシャペロン活性が減少し、蛋白質の機能不全、肝細胞障害へと進展していくことを明らかにした。加えて、GA 添加により CRP の mRNA が有意に増加し、AG の前処理によってコントロールレベルにまで回復したことから、肝細胞内 GA-AGEs 生成/蓄積が炎症反応をも惹起することを明らかにしている。

一方、Hep3B 細胞を用いて肝細胞癌における GA-AGEs-RAGE シグナルの影響について検討し、1) GA-AGEs は細胞増殖に影響を与えず、VEGF の mRNA 発現および蛋白質量を有意に上昇させること、2) GA-AGEs を Hep3B 細胞に作用して得られた conditioned medium (CM) は有意にヒト血管内皮細胞 (HUVEC) の増殖を増加させることを明らかにした。さらに、CM は有意に HUVEC の遊走および血管形成能を増加させることが示されている。

以上の結果より、NASH の発症・進展においては GA-AGEs-RAGE 系の関与が強く疑われると共に、砂糖/果糖ブドウ糖液糖や食事性 AGEs の過剰摂取に伴う代謝異常などが原因で肝細胞内に過剰産生された GA は、肝細胞内蛋白質と速やかに反応して GA-AGEs を生成/蓄積し、蛋白質の変性や機能障害を引き起こし、さらには炎症反応をも惹起して肝細胞障害を誘導し、肝細胞内/外で生成される GA-AGEs の作用が相まって NASH の病態を発症・進展させるものと考えられる。

【ALD と AA-AGEs】

体内に吸収されたアルコールの 90%以上は、肝臓で酸化されてアセトアルデヒド (AA) に変換される。このアルコール酸化で生じる AA は、化学構造上反応性の高い物質であることから、生体内においては蛋白質中の遊離のアミノ基と反応して AA 由来 AGEs (AA-AGEs) を生成/蓄積し、ALD の発症・進展に関与しているものと考えられる。AA-AGEs と ALD との関連においては、1) 初代培養肝細胞に AA-AGEs を添加すると肝細胞の生存率が低下するが、従来の AA-protein adduct である N-ethyllysine (NEL) ではその作用がみられないこと、2) 慢性アルコール投与ラットモデルにおいて、抗 AA-AGEs 抗体による免疫染色を行うとアルコール投与 6 週目から中心静脈域の肝細胞に染色されるようになり、8 週目に明瞭に染色されたことから、慢性飲酒により AA-AGEs が中心静脈周囲性に増加し、ALD の特徴である中心静脈周囲性の障害に関与している可能性が示されている。また、アルコールが代謝されてできる AA は、蛋白質中の遊離のアミノ基と反応して AA-AGEs を生成し、AA が血中から消失した後も肝細胞毒性を発揮することにより、ALD の発症・進展に関与していることが示唆された。

NEL は生体内において AA と蛋白質との反応最終産物である AA-AGEs が生成される過程で生じてくる AA-protein adduct の本体であり、生体に対してはむしろ防御的に働いていると考えられる。種々の AGEs 生成過程で生じてくる N-carboxymethyllysine (CML) の最初の報告者である Ahmed らが、いみじくも CML 生成は“*averting path*”であると記載しているように、生体内での酸化・カルボニルストレス最終産物のほとんどが CML や NEL 生成への抜け道を選択している可能性を示唆しているものと思われる。

【結論】

現代の食生活習慣の特徴(ブドウ糖/果糖/高 AGEs 飲食物の過剰摂取ならびにアルコール飲料の過剰飲酒)が、体内での TAGE の生成/蓄積を促進し、NAFLD や ALD の発症・進展に強く関与することから、本研究結果がこれらの疾患に対する予防対策の新たな概念を提示するものと思われる。

<参考文献>

- 1) Takeuchi M, *et al.*: Involvement of the TAGE-RAGE system in NASH: Novel treatment strategies. *World J. Hepatol.* **6**: 880-893 (2014)
- 2) Takeuchi M, *et al.*: Serum levels of toxic AGEs (TAGE) may be a promising novel biomarker in development and progression of NASH. *Med. Hypotheses* **84**: 490-493 (2015)
- 3) Takino J, Takeuchi M, *et al.*: Contribution of toxic advanced glycation end-products-receptor axis in nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatol.* **7**: 2459-2469 (2015)
- 4) Takeuchi M, *et al.*: Toxic AGEs (TAGE) theory in the pathogenesis of NAFLD and ALD. *Int. J. Diabetes Clin. Res.* **2**: 4 (2015)

2. 慢性アルコール摂取によるアルコール代謝亢進に寄与する Non-ADH1 pathway の正体

○長谷場 健^{1,2)}, 丸山基世³⁾, 秋元敏夫³⁾

- 1) 日本医科大学 法医学教室
- 2) 神奈川歯科大学 社会歯科学講座
- 3) 日本医科大学 実験動物管理室

Identification of non-ADH1 pathway increasing alcohol metabolism under chronic alcohol drinking

Takeshi Haseba^{1,2)}, Motoyo Maruyama³⁾, Toshio Akimoto³⁾

- 1) Department of Legal Medicine, Nippon Medical School
- 2) Department of Dental Sociology, Kanagawa Dental College
- 3) Division of Laboratory Animal Science, Nippon Medical School

[目的] アルコールの代謝は主にアルコール脱水素酵素 ADH1 によって担われている。しかし、急性アルコール中毒下および慢性アルコール摂取下ではその役割は低下し、non-ADH1 pathway の役割が増大することが知られている。この non-ADH1 pathway の正体をめぐって microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) と catalase との間で長年の論争がなされてきたことはアルコール医学研究史上有名である。しかし、この論争は in vivo での evidence が得られないまま結論に至っていない。我々は以前から ADH isozyme の中でエタノールに対し最も高い Km を有し、最も pyrazole 類に阻害されにくい ADH3 のアルコール代謝への寄与を検討してきた。そして、この ADH3 が急性アルコール中毒時のアルコール代謝に寄与することを ADH3 ノックアウトマウス (Adh3^{-/-}) で明らかにした。そこで、この ADH3 が慢性アルコール摂取下でのアルコール代謝亢進に寄与するかどうかについて ADH1 または ADH3 ノックアウトマウスを用いて検討した。

[方法] Wild (C57BL)、Adh1^{-/-}、Adh3^{-/-} の各 ADH 遺伝子型マウス (2ヶ月令、♂) に 10% (w/v) のエタノール水を1ヶ月間摂取させた CAD (Continuous alcohol drinking) 群に、4 g/kg のエタノールを腹腔内に投与して、血中アルコール代謝速度を測定した。また、4-methylpyrazole (4MP: 0.5 mmoles/kg) をエタノール投与3時間後に腹腔投与して、アルコール代謝の抑制制度を検討した。なお、Cont 群としては 10%エタノールの替りに水を摂取させた。

[結果] Wild: CAD 群は Wild: Cont 群に比べて約 20%の代謝速度亢進がみられた。一方、Adh1^{-/-}: Cont 群の代謝速度は Wild: Cont 群の約 1/5であったが、Adh1^{-/-}: CAD 群は Cont 群に比べて約 2.2 倍の著しい代謝亢進を示し、Wild: CAD 群のほぼ 50%に相当した。さらに、この Adh1^{-/-}の慢性アルコール摂取で亢進したアルコール代謝速度は 4-MP 投与によって完全に抑制された。

[考察]慢性アルコール摂取によってアルコール代謝を亢進させる non-ADH1 pathway の正体は ADH1 以外の ADH であることが明らかとなり、ADH3 の寄与が示唆された。

平成 28 年 1 月 22 日 (金) 09:22 - 09:55

一般演題 2

演題 3 ~ 5

座長 : 藤宮龍也

(山口大学法医学教室)

3. LC-MS/MS 法を用いた脂質メタボローム解析による新規飲酒マーカーの探索

○望月明日香¹⁾, Dayan B Goodenowe²⁾, 佐藤 守³⁾, 曾川一幸⁴⁾, 松下一之¹⁾, 丸山勝也⁵⁾, 野村文夫³⁾

- 1) 千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学
- 2) フェノメノームディスカバリーズ
- 3) 千葉大学医学部附属病院マスマススペクトロメトリー検査診断学寄付研究部門
- 4) 麻布大学生命・環境科学部食品生化学研究室
- 5) 国立病院機構久里浜アルコール症センター

LC-MS/MS based lipid metabolomics analysis for the alcohol biomarker discovery

Asuka Mochizuki^{1) 3)}, Dayan B Goodenowe²⁾, Mamoru Satoh³⁾, Kazuyuki Sogawa⁴⁾

Kazuyuki Matsushita¹⁾, Katsuya Maruyama⁵⁾, Fumio Nomura³⁾

- 1) Department of Molecular Diagnosis, Graduate School of Medicine, Chiba University
- 2) Phenomenome Discoveries Inc, Canada
- 3) Division of Clinical Mass Spectrometry, Chiba University Hospital
- 4) Department of Biochemistry, School of Life and Environmental Science, Azabu University
- 5) National Hospital Organization Kurihama Alcoholism Center

[目的] 質量分析技術を用いてホスファチジルエタノールアミン (PE) およびプラズマローゲン分子種の包括的なメタボローム解析を行うことにより新たな飲酒マーカーの探索を行う。

[方法] 断酒目的で入院したアルコール依存症男性患者 15 例から経時的に採取された血清検体 (入院時および入院後 2 週、8 週)、男性常習飲酒家血清検体 (22 例) および飲酒習慣のない健常男性血清検体 (50 例) を用いた。脂質メタボローム解析は患者血清から有機溶媒による液-液抽出法でタンパク質を除去した後、フローインジェクション法を用いて LC-MS/MS により解析した。

[結果] アルコール依存症患者血清において、入院時には極長鎖脂肪酸を持つ PE は高値を示し、入院 2 週間後以降には著明な低下が見られた。それに対し、不飽和脂肪酸 (主にドコサヘキサエン酸, アラキドン酸) を含むプラズマローゲンは、入院時には健常群と有意な差が見られなかったが、断酒後著しい低下が見られた。また常習飲酒家の 1 日飲酒量と PE 値に正の相関が見られた。

[結語] 血清脂質の包括的メタボローム解析の結果、極長鎖脂肪酸を持つ PE が飲酒マーカーとなる可能性が示された。血清プラズマローゲン値と飲酒の関連についてはさらなる検討・考察が必要と考えられる。

4. 飲酒継続中のアルコール依存症男性の ADH1B と ALDH2 遺伝子多型と唾液アルコール代謝速度と唾液アセトアルデヒド濃度との関連

○横山 顕¹⁾、鎌田 陽子²⁾、今関 ひろみ¹⁾、林 恵美子¹⁾、横山 徹爾³⁾、北川 義徳²⁾

- 1) 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター
- 2) サントリービジネスエキスパート株式会社安全性科学センター
- 3) 国立保健医療科学院生涯健康研究部

Salivary alcohol elimination rates and salivary acetaldehyde levels and genetic polymorphisms of ADH1B and ALDH2 in intoxicated alcoholic men

Akira Yokoyama¹⁾, Yoko Kamada²⁾, Hiromi Imazeki¹⁾, Emiko Hayashi¹⁾, Tetsuji Yokoyama³⁾, Yoshinori Kitagawa²⁾

- 1) National Hospital Organization Kurihama Medical and Addiction Center
- 2) Suntory Business Expert Limited, Research Center
- 3) Department of Human Resources Development, National Institute of Public Health

[目的] アルコール脱水素酵素 1B の低活性型 (ADH1B*1/*1) は、日本人の数が保有するがアルコール依存症(ア症)男性では 30%程度が保有し、若い患者ほど保有頻度が高く、ア症の危険因子である。健常者の飲酒実験では ADH1B 遺伝子型によるアルコール消失速度 (AER) に差は示されないが、飲酒して来院したア症では、最終飲酒時間と飲酒量で補正しても ADH1B*1/*1 では高活性型 ADH1B*2 より血中エタノール (EtOH) 濃度が著しく高く、飲酒翌日も酒が残る体質である。一方、アルデヒド脱水素酵素 2 のヘテロ欠損型 (ALDH2*1/*2) は、日本人の 30%強が保有するがア症男性では 15%前後が保有し、ア症の保有者は頭頸部・食道の多発重複発癌のリスクが極めて高い。飲酒後の唾液中のアセトアルデヒド (AcH) 濃度は口内細菌による AcH 産生により血中濃度よりも著しく高く、頭頸部・食道の発癌リスクの一因と考えられている。本研究では飲酒して来院したア症での AER と唾液 AcH 濃度を調べ ADH1B と ALDH2 の遺伝子型との関連を検討した。

[方法] 最終飲酒から 4 時間以上経過 (10.0±3.3 時間) 経過し 0.01 mg/L 以上の呼気アルコール濃度が検出されたア症男性 99 例 (30-69 歳) から、1 時間の間を開けて唾液を 2 回採取し、ガスクロマトグラフィーで EtOH と AcH 濃度を既報の方法で測定した。血中濃度とほぼ同等と考えられる唾液 EtOH 濃度の 2 回測定の結果から唾液 AER (mg/mL/h) を求め、さらに体組成測定器で体重と体水分率も測定し、体水分量当たりの AER (mg/kg/h) も求めた。AER と唾液 AcH 濃度と唾液または血液の DNA を用いて判定した ADH1B と ALDH2 の遺伝子型との関連を検討した。

[結果] ADH1B*2 群(n=50)は ADH1B*1/*1 群(n=49)に比べ有意に低体重、低体脂肪率、高体水分率であった。初回アルコール濃度が高いほど AER は速かった (p<0.0001)。初回濃度は両群で差がなかった。初回 EtOH 濃度を <0.4、0.4-0.99、≥1.0 mg/ml の 3 群に分けて唾液 AER を求めると、ADH1B*2 群では中央値で 0.075、0.188、0.228 mg/ml/h と 46.7、118.5、142.8 mg/kg/h であり、ADH1B*1/*1 群での 0.037、0.115、0.233 mg/ml/h と 21.6、69.1、141.9 mg/kg/h と比べ、全体 (p=0.001 for AER mg/ml/h, p=0.0005 for AER mg/kg/h) と初回 EtOH 濃度が 0.4-0.99 mg/ml の群 (p<0.0001) でのみ有意に速い AER であった。初回 EtOH 濃度と ADH1B 遺伝子型との AER に及ぼす

interaction effect が有意 ($p=0.036$ for AER mg/ml/h, $p=0.026$ for AER mg/kg/h) であり、EtOH 濃度によって ADH1B の AER への影響が異なることが示唆された。重回帰分析でも ADH1B*2 と初回濃度が 2 つの有意な AER 上昇因子として選択された ($R^2=35-36\%$)。これらの結果は ADH1B の遺伝子型の飲酒後の代謝速度に影響するのは $K_m=0.5$ mg/ml の MEOS 活性が優勢となる EtOH の高濃度域ではなく、 $K_m=0.01$ mg/ml の ADH 活性が EtOH 代謝の主体となる EtOH 濃度域であることを示している。飲酒中のア症では NADH とアセトアルデヒドの蓄積が ALDH2*1/*1 の患者でも ALDH2*1/*2 と同様に起こるが、ADH1B*1/*1 の方が両者の product inhibition を受けやすく、活性が ADH1B*2 より強く抑制されることがこの AER の差の原因の一部かもしれない。ALDH2 遺伝子型 (*1/*1, $n=81$; *1/*2, $n=18$) は AER に影響しなかった。唾液 AcH 濃度は口腔内微生物による AcH 産生を反映して報告されているア症の血液 AcH 濃度より高値であった。EtOH 濃度が高いほど唾液 AcH 濃度は高かった ($p<0.0001$)。EtOH 濃度を <0.4 、 $0.4-0.99$ 、 ≥ 1.0 mg/ml の 3 群に分けて唾液 AcH を比較すると、初回唾液採取時と 2 回目の唾液採取時とも ALDH2*1/*2 群では、ALDH2*1/*1 群よりも全体 (初回 $p=0.0008$ 、2 回目 $p=0.003$) と EtOH 濃度が 1.0 mg/ml 以上の群 (初回 3.20 vs. 1.78 $\mu\text{g/mL}$, $p=0.009$ 、2 回目 2.26 vs. 1.10 $\mu\text{g/mL}$, $p=0.046$) で有意に高い唾液 AcH 濃度であった。EtOH 濃度と ADH1B 遺伝子型との唾液 AcH 濃度に及ぼす有意な interaction effect はなかった。唾液 AcH 濃度の多変量解析では ALDH2*1/*2 と唾液 EtOH 濃度上昇が強力な唾液 AcH 増加の規定因子であり、加齢に伴う減少、喫煙に伴う増加も関与し、重回帰分析による R^2 は 54-55% と高値であった。

[結論]ア症者ではおそらく MEOS 誘導も反映して、アルコール濃度が高いほど唾液 AER が速かった。ア症者では遅い代謝の ADH1B と速い代謝 ADH1B の唾液 AER への影響の差が所謂「ほろ酔い濃度」の $0.4-0.99\text{mg/ml}$ で顕著であり、唾液 AER を速める因子は ADH1B*2 と EtOH 濃度の高さであった。これが ADH1B*1/*1 保有のア症者が多量飲酒翌日まで酒臭い理由の一つと考えられた。また ALDH2*1/*2 保有のア症者で唾液 AcH 濃度が高いことが示され、頭頸部・食道癌のリスク上昇の一因と考えられた。

5. 飲酒継続中のアルコール依存症患者における尿中 8-OHdG の規定因子の探索的研究

○鎌田陽子¹⁾、横山顕²⁾、今関ひろみ²⁾、林恵美子²⁾、関口則子³⁾、北川義徳¹⁾

1) サントリービジネスエキスパート株式会社 安全性科学センター

2) 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

3) サントリービジネスエキスパート株式会社 HEセンター

Exploratory research for determinants of urinary 8-OHdG level in intoxicated alcoholic men

Yoko Kamada¹⁾, Akira Yokoyama²⁾, Hiromi Imazeki²⁾, Emiko Hayashi²⁾, Noriko Sekiguchi¹⁾, Yoshinori Kitagawa¹⁾

1) Suntory Business Expert Limited, Safety Science Institute

2) National Hospital Organization Kurihama Medical and Addiction Center

3) Suntory Business Expert Limited, HE center

[目的] 近年、様々な疾病に酸化ストレスが関与することが示されており、生体における酸化ストレスの暴露を評価するための各種マーカーが活用されている。この一つである 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) は遺伝子 DNA グアニン塩基の酸化物である。8-OHdG は酸化ストレスの暴露により、臓器に蓄積するのみならず、DNA の修復の過程で血液および尿中にも排泄されることから、生体の酸化ストレス暴露の程度を評価するためのバイオマーカーとして広く使用されている。一方で、アルコール依存症 (ア症) は大量、長期のアルコール摂取により、CYP2E1 の誘導、NADH レドックスシフト、喫煙や不適切な食事による栄養障害により強い酸化ストレスに暴露される。さらに、アルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) のヘテロ欠損型ではアセトアルデヒドの蓄積がグルタチオンの消費を介し、間接的にミトコンドリアへの酸化ストレスを惹起する。したがって、多様なア症の病態の理解のために、ア症の酸化ストレス暴露の程度を知ることは非常に有用であると考えられる。しかしながら、ア症を対象とした 8-OHdG の研究は不足しており、特に非侵襲的意義が高い尿を対象とした研究は知られていない。そこで、本研究では、酸化ストレス暴露の実態をよりの確に反映すると想定される飲酒継続中のア症を対象として、尿中 8-OHdG レベルとアルコール脱水素酵素 1B (ADH1B) と ALDH2 の遺伝子多型、BMI、肝硬変の有無、飲酒量、喫煙本数、食事回数との関連を評価した。

[方法] 久里浜医療センターに来院したア症のうち、最終飲酒から 2 時間以上経過し 0.01 mg/L 以上の呼気アルコール濃度が検出されたア症男性 111 例 (30-69 歳) を対象とした。来院後回収した尿の 8-OHdG レベルを既定の方法で測定し、尿中 creatinine 濃度で補正した。また、聞き取り評価により、過去 1 年間の平均的な飲酒量、喫煙本数、1 か月以内の食事回数を確認した。さらに体重と身長も測定し、BMI (kg/m²) も求めた。また、既報により肝硬変の有無を確認した。血液および唾液を用いて、ADH1B および ALDH2 の遺伝子型を判定した。

[結果] 尿中 8-OHdG レベルは ADH1B および ALDH2 遺伝子型により異ならなかったが肝硬変のある層では無い層より低かった (7.7 ± 2.9 vs. 11.8 ± 5.0 (ng/mg creatinine), p<0.001)。尿中 8-OHdG レベルは年齢、喫煙本数との相関は無く、飲

酒量とは正の相関があり（ピアソンの相関係数 $(r) = 0.2453$, $p = 0.010$ ）、BMI ($r = -0.2074$, $p = 0.029$) および食事回数 ($r = -0.2740$, $p = 0.004$) とは負の相関を示した。重回帰分析(stepwise 法)では多い飲酒量、少ない食事回数、肝硬変が無いことが高い尿中 8-OHdG レベルの規定因子であった ($R^2=0.161$)。

[結論] ALDH2 のヘテロ欠損者では食道・頭頸部の発癌リスクが高く、食道・頭頸部の癌患者にて尿中の 8-OHdG レベルが高いことが知られている (Khadem-Ansari et al., 2011, Murugaiyan et al., 2015)。この理由の一つに ALDH2 ヘテロ欠損者の唾液中の AcH レベルが ALDH2 活性型よりも高いことが考えられる。しかしながら、本研究において、尿中の 8-OHdG レベルに遺伝子型の違いは認められなかった。尿中 8-OHdG は酸化ストレスの全身暴露の影響を反映することから、臓器特異的なアセトアルデヒドの蓄積による間接的な酸化ストレス暴露の影響を検出できなかった可能性がある。

また、肝硬変患者で尿中の 8-OHdG レベルが低かった。酸化ストレスはアルコールの代謝とともに発生するが、肝硬変患者の肝代謝能は極めて低いため、アルコール代謝そのものが進んでおらず、肝硬変を有する飲酒継続中のア症では、肝硬変を有さないア症に比べると、肝臓総体として 8-OHdG の産生量が少ない可能性が考えられた。

飲酒継続中のア症における尿中 8-OHdG はアルコール代謝にともない産生される酸化ストレスに加えて、少ない食事回数、低い BMI、多い飲酒量で示される低栄養状態から生じる全身性の酸化ストレス暴露を反映すると考えられた。

平成 28 年 1 月 22 日 (金) 13:00 - 13:33

一般演題 3

演題 6 ～ 8

座長：横山 顕

(国立病院久里浜医療センター)

6. 栄養指導患者における AUDIT(アルコール使用障害特定テスト)と体組成、握力との関係

○原なぎさ¹ 岩佐元雄² 浅野弘子¹ 服部文菜¹ 吉川恭子² 杉本龍亮² 東谷光庸² 諸岡留美²
田中秀明² 小林由直² 長谷川浩司² 岩田加壽子¹ 竹井謙之²

1) 三重大学附属病院栄養指導管理室

2) 三重大学大学院消化器内科学

Relationship between AUDIT score and body composition and grip strength in patients that received nutritional counseling

Hara Nagisa¹ Iwasa Motoh² Asano Hiroko¹ Hattori Ayana¹

Yoshikawa Kyoko² Sugimoto Ryusuke² Higashitani Koyo²

Morooka Rumi² Tanaka Hideaki² Kobayashi Yoshinao²

Hasegawa Hiroshi² Iwata Kazuko¹ Takei Yoshiyuki²

【目的】生活習慣の一つに飲酒があるが、大量飲酒は脂質、糖代謝などの代謝系に著しい影響を及ぼすことから、一般に飲酒習慣は種々の疾患の悪化要因として働く。しかしながら、少量飲酒が心血管疾患の発症リスクを下げる、インスリン抵抗性を改善させることが知られており、飲酒の病態に与える影響は複雑である。また、アルコール依存症患者は、食事をほとんど摂らずに飲酒を続ける例も多く、従来アルコール性肝障害の病態形成においては低栄養の関与が重視されていた。しかし、現在注目されているのはアルコール性肝障害と肥満あるいは高脂肪食との関連であり、アルコールはアペリティブ効果で食欲を増進させるとともに、7.1kcal/g とエネルギー量も多く、慢性飲酒は肥満を助長することが多い。これらのことから、栄養アセスメント時には、食事量・内容の適正化だけでなく、飲酒量を把握し、節酒や断酒を促すことも重要となる。一方、AUDIT(アルコール使用障害特定テスト)は過度の飲酒の有無を短時間で評価するためのツールとして WHO によって提唱されたが、日常の栄養指導で用いられることは少ない。そこで今回、栄養指導患者を対象に AUDIT 評価を行い、体組成検査値や握力との関連性について検討を行った。

【方法】対象は 2015 年 2 月から 3 月の間に当院にて栄養指導を行った慢性疾患患者 675 名(男性 377 名、女性 298 名)で、主疾患は、腎疾患 186 名(28%)、糖尿病 176 名(26%)、肝疾患 165(24%)、心疾患 67(10%)、脂質異常 34(5%)、肥満症 13(2%)、胃腸疾患、膝疾患などその他 34(5%)であった。未成年者や妊婦、体組成測定困難症例は除外した。栄養指導前に AUDIT 評価を行い、合計点数 0 点を非飲酒(A)群、1~7 点を危険の少ない飲酒(B)群、8 点以上を危険な飲酒(C)群に分類した。同時期に InBody720®を用いて BMI(kg/m²)、体脂肪率(%)、上肢骨格筋指数(kg/m²)、内臓脂肪レベル(VFACm2)を測定し、利き腕で握力(kg)を評価した。

【結果】AUDIT 評価では、A 群 425 例(男 188 例、女 237 例、63±14 歳)、B 群 165 例(男 112 例、女 53 例、56±16 歳)、C 群 85 例(男 77 例、女 8 例、59±14 歳)であり、非飲酒群で有意に高齢であった。栄養指導の主病名と飲酒習慣に関連はなかった。C 群の女性患者が少ないため、以下の解析は男性を対象とした。BMI は、A 群

24.2、B 群 24.2、C 群 25 であり、A 群に比して C 群で有意な高値を示した。体脂肪率は A 群 25、B 群 23、C 群 26、VFA レベルは A 群 79、B 群 76、C 群 83 であり、いずれも B 群と比して C 群の体脂肪量が多かった。上肢骨格筋指数では A 群 1.95、B 群 1.99、C 群 2.01 と、A 群と比して C 群の骨格筋量が多かった。握力は A 群 33.5、B 群 35.8、C 群 36.5 であり、A 群で筋力の低下が認められた。

【結論】栄養指導受講中の男性患者においては、主疾患によらず、危険な飲酒群の骨格筋量、筋力は保たれており、飲酒量の増加に伴い内臓肥満が増加した。今後、飲酒が原疾患に及ぼす影響を明らかにする必要がある。

7. 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) と単純性脂肪肝の鑑別における血清ミトコンドリア AST 値の有用性の検討

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

1) 金沢医科大学肝胆膵内科

Analysis of serum mitochondrial AST levels in patients with NASH or simple steatosis.

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

1) Department of Hepatology, Kanazawa medical university.

【目的】非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は、simple steatosis (SS) に比べ、形態学的にも機能的にもミトコンドリアの障害が強いことが知られている。そこで、ミトコンドリア障害の血清マーカーである mitochondrial AST (m-AST) 値が NASH と SS の鑑別に有効であるか否か、検討することとした。【方法】肝生検により診断した SS 7 例と NASH 8 例を対象に、生検施行時に採取した血液について AST、m-AST、ALT、 γ -GTP、total cholesterol (T-Cho)、triglyceride (TG)、IV 型コラーゲン (IV-C)、ヒアルロン酸 (HA) 値および血小板数を測定した。【結果】血清 AST 値は、NASH では 78.8 ± 39.3 U/L で、SS の 45.3 ± 14.9 U/L に比べ高い傾向にあるものの有意な差はなかった。血清 m-AST 値も、NASH (4.8 ± 2.0 U/L) と SS (5.1 ± 1.9 U/L) で明らかな差はみられなかった。そこで、血清 AST 活性を m-AST と細胞質分画性 AST 活性 (cytosolic AST: c-AST) にわけ、両者の比 (m-AST/c-AST) についてみると、NASH では 7.1 ± 2.7 % と SS の 13.2 ± 3.8 % に比べ有意 ($P=0.0033$) に低値を示した。血清 ALT、 γ -GTP、T-Cho、TG、IV-C および HA 値に関してはいずれも両者の間に差はみられなかったが、血小板数は、NASH ($19.8 \pm 4.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$) では SS ($25.5 \pm 5.3 \times 10^4 / \mu\text{L}$) に比べ有意 ($P=0.049$) に少なかった。ROC 曲線を用いて算出した AUC は、m-AST/c-AST 比では 0.9286 ときわめて高く、cut off 値を 8.9% に設定すると、感度 85.7%、特異度 75% となり、重なりは 2 例のみであった。一方、血小板数の cut off 値を $18.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$ に設定すると、その感度は 85.7% と高いものの特異度は 50% と低かった。【結語】SS に比べミトコンドリア障害が強く起こる NASH 症例においても、血清 m-AST 値が高値を示す症例は少なく、SS と NASH の間に差は認められなかった。しかし、m-AST/c-AST 比は SS に比べ NASH で有意に低く、cut off 値を 8.9% に設定することにより、両者の鑑別がほぼ可能であると考えられた。

8. 下肢末梢動脈疾患患者の飲酒・喫煙状況および動脈硬化のリスクに関する検討

○外田洋孝¹⁾, 下村智子²⁾, 廣岡茂樹¹⁾, 折田博之¹⁾, 若林 一郎²⁾

1) 済生会山形済生病院心臓血管外科

2) 兵庫医科大学環境予防医学講座

Drinking, smoking, and risk of atherosclerosis in patients with peripheral arterial disease in lower extremities

Yoko Sotoda¹⁾, Tomoko Shimomura²⁾, Shigeki Hirooka¹⁾, Hiroyuki Orita¹⁾, Ichiro Wakabayashi²⁾

1) Department of Cardiovascular Surgery, Yamagata Saisei Hospital

2) Department of Environmental and Preventive Medicine, Hyogo College of Medicine

【はじめに】 下肢の末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease, PAD) は、その病態として動脈硬化を基盤として発症する。PAD のリスク要因としては、加齢、喫煙、糖尿病、血中脂質異常、高血圧などがあるが、この中でも、特に加齢、喫煙、糖尿病は特に重要である。近年わが国では PAD 患者が増加しているが、それには、加齢と生活習慣の欧米化が関与していると考えられる。虚血性脳心疾患に対して、飲酒は量により陰陽両面の作用を示すことが知られている。すなわち、適正量の飲酒では冠動脈疾患や脳梗塞のリスクは低下するが、多量飲酒では、逆にこれらの疾患が増加する。飲酒と PAD のリスクとの関係に関する報告は多くないが、欧米での研究では、他の虚血性疾患と同様に、PAD の発症に対して飲酒は量により陰陽両面の作用を示すことが報告されている。しかし、日本人での PAD と飲酒との関連性については明らかでない。そこで、本研究では PAD 患者の飲酒・喫煙状況を調査し、さらに動脈硬化のリスク要因や動脈硬化進行度と飲酒との関係について検討した。

【方法】 外来通院中の PAD 患者 110 名を対象者とした。対象者の既往歴、薬物内服歴、飲酒・喫煙状況を調査した。喫煙については、現在および過去の喫煙歴から pack-years を算出した。身長、体重、腹囲を測定し、肥満に関する指数である BMI (body mass index) と WHtR (waist-to-height ratio) を算出した。上下肢の血圧を測定し、足関節上腕血圧比 (ABI, ankle-brachial systolic pressure index) および足趾上腕血圧比 (TBI, toe brachial index) を算出した。動脈硬化の程度は CAVI (cardio-ankle vascular index) により判定した。さらに、足運動負荷およびトレッドミル運動負荷後の ABI を測定し、運動後の ABI 低下率を算出した。ABI、TBI、CAVI の測定には血圧脈波検査装置 (フクダ電子社製) を用いた。尚、ABI が 0.9 未満または TBI が 0.7 未満のいずれか又は両方の場合に PAD と診断した。また、頸動脈エコー検査で頸動脈の内膜-中膜肥厚度 (IMT, intima-media thickness) を測定した。血中の脂質、ヘモグロビン A1c、尿酸、フィブリノーゲンを測定した。動脈硬化のリスクインデックスとして、中性脂肪/HDL コレステロール比と WHtR の積である CMI (cardiometabolic index) を算出した。

【結果】PAD患者は男性94名、女性16名で、平均年齢は男性75.4歳、女性74.4歳であった。男性では現在の喫煙者が23.4%、過去の喫煙者が73.4%、非喫煙者が3.2%であった。女性では現在の喫煙者が6.2%、過去の喫煙者が25.0%、非喫煙者が68.8%であった。飲酒歴について、男性では週に5回以上の飲酒者（高頻度飲酒者）が36.2%、週に4回以下の飲酒者（低頻度飲酒者）が17.0%、非飲酒者が46.8%であり、女性では高頻度飲酒者が12.5%、低頻度飲酒者が6.2%、非飲酒者が81.2%であった。糖尿病患者は男性では44.7%、女性では12.5%であった。女性患者数は少なかったため、男性患者について、飲酒の3群間で動脈硬化関連の変数を比較した。生涯喫煙量（pack-years）については、飲酒の3群間で差はなかった。BMI、WtR、収縮期・拡張期血圧にも飲酒の3群間で差はなかった。HDLコレステロール、中性脂肪、尿酸は高頻度飲酒群では非飲酒群、低頻度飲酒群に比べて高い傾向があった。ヘモグロビンA1cは高頻度飲酒群および低頻度飲酒群では非飲酒群に比べて低い傾向があった。低頻度飲酒群では高頻度飲酒群および非飲酒群に比べて、IMTおよびCAVIは低く、ABIは高い傾向があった。また、足運動やトレッドミル運動負荷後のABI低下率も、低頻度飲酒群では高頻度飲酒群および非飲酒群に比べて低い傾向があった。CMIは、IMTおよび足運動負荷またはトレッドミル負荷後のABIの低下率と有意な正相関を示した。高頻度飲酒群では低頻度飲酒群および非飲酒群に比べてCMIは高い傾向があった。

【考察】本研究対象者の中で、性別では男性患者が多く、男女とも高齢者が多かった。また、男性では96.8%が現在または過去に喫煙歴があり、44.7%は糖尿病に罹患していた。したがって、本研究対象者においても、PADのリスク要因である加齢、喫煙、糖尿病が発症に深く関与していると考えられる。飲酒については、約半数の対象者が非飲酒者であった。高頻度飲酒群では他群に比べてHDLコレステロールおよび尿酸が高かったが、この結果は一般人で知られている事実と一致する。一方、低頻度飲酒群では他群に比べIMT、CAVI、運動負荷後のABI低下率は低く、ABIは高い傾向があったことから、動脈硬化の進行度が他群に比べて低い可能性が示唆された。また、糖尿病や動脈硬化のリスクの新しい指標であるCMI（Wakabayashi et al. Clin Chim Acta 2015）は、IMTおよび運動負荷後のABI低下率と有意な相関を示したが、CMIは高頻度飲酒群では他群に比べて高い傾向が認められた。

【結語】PADのリスク要因として知られている加齢、喫煙、糖尿病が本研究対象者においても高頻度で認められた。一方、飲酒に関しては週に4日以内の飲酒群で他群に比べて動脈硬化進行の指標が低い傾向を認めたが、明らかな有意差には至らなかった。PAD患者における飲酒と動脈硬化との関連性について、今後症例数を増やしてさらに検討していく予定である。

平成 28 年 1 月 22 日 (金) 13:33 - 14:06

一般演題 4

演題 9 ~ 11

座長 : 白石光一

(東海大学消化器内科)

9. 非アルコール性脂肪性肝疾患の線維化診断における各種マーカーの有用性 - C型慢性肝炎との比較 -

○重福隆太¹、高橋秀明^{1,3}、中野弘康¹、平石哲也¹、服部伸洋¹、中原一有¹、池田裕喜¹、渡邊綱正¹、松永光太郎¹、松本伸行¹、奥瀬千晃²、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) 札幌しらかば台病院

Diagnostic accuracy of markers to assess liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease : comparison with chronic hepatitis C

Ryuta Shigefuku¹, Hideaki Takahashi^{1,3}, Hiroyasu Nakano¹, Tetsuya Hiraishi², Nobuhiro Hattori¹, Kazunari Nakahara¹, Hiroki Ikeda¹, Tsunamasa Watanabe¹, Kotaro Matsunaga¹, Nobuyuki Matsumoto¹, Chiaki Okuse², Fumio Itoh¹ and Michihiro Suzuki²

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. Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Sapporo Shirakabadai Hospital

【背景】慢性肝疾患の線維化診断は治療法の選択や発癌予測に重要である。現在でも肝疾患における線維化診断のゴールドスタンダードは肝生検であるが、侵襲性やサンプリングエラーの問題もあり非侵襲的で正確な線維化予測の確立が望まれる。新規マーカーである Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi)は、我が国で開発され C 型肝炎を中心に慢性肝疾患の線維化を反映することが報告されている (Hepatology 2014;60:1563)。また Enhanced Liver fibrosis panel (ELF) score は血清 hyaluronic acid (HA)、procollagen III amino-terminalpeptide (PⅢP)、tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1)を基に算出する線維化スコアである (肝臓 2015;56:543)。現在、慢性肝疾患におけるこれらの線維化マーカーの有用性が報告されてきているが、病因ごとに各種線維化マーカーの診断能を比較した報告は少ない。

【目的】非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease ; NAFLD)における各種線維化マーカーの診断能を C 型慢性肝炎と比較し検証する。また、肝疾患の病因による線維化マーカーの cut off index の違いも検証する。

【対象と方法】肝生検を施行した NAFLD 58 例および C 型慢性肝炎 72 例を対象とし

た。NAFLD を、Brunt 分類における Stage0-1 を mild fibrosis、Stage 2 を moderate fibrosis、Stage 3-4 を severe fibrosis とし、それぞれ 29 例 / 17 例 / 12 例に分類した。C 型慢性肝炎を、新犬山分類における F0-1 を mild fibrosis、F2 を moderate fibrosis、F3-4 を severe fibrosis とし、それぞれ 35 例 / 18 例 / 19 例に分類した。線維化マーカーの診断能は、mild、moderate fibrosis 群と severe fibrosis 群の 2 群で比較し、ROC 曲線から ROC 下面積 (ROCAUC)、感度および特異度を検討した。肝生検と同時期の検査値および保存血清を用いて各種線維化マーカー (M2BPGi、TIMP-1、ELF score、HA、PIII P、血小板数、FIB4-index、APRI、AST / ALT ratio (AAR)、ICG 停滞率 15 分値 (ICG-R15)) と線維化の関係を評価した。

【結果と考案】各種線維化マーカーの ROCAUC / cutoff 値 / 感度(%) / 特異度(%)を下記に示す。NAFLD では、M2BPGi ; 0.70 / 1.055 / 75 / 65、TIMP-1 ; 0.50 / 242 / 50 / 68、ELF score ; 0.78 / 9.7 / 83 / 68、HA ; 0.87 / 59 / 80 / 86、PIII P ; 0.58 / 11.4 / 50 / 74、血小板数 ; 0.74 / 17.7 万 / 67 / 80、FIB4-Index ; 0.77 / 1.95 / 67 / 78、APRI ; 0.62 / 3.25 / 50 / 70、AAR ; 0.75 / 0.82 / 75 / 78、ICG-R15 ; 0.74 / 10.5 / 67 / 64 であり、HA が最も鋭敏で、その他 ELF score、FIB4-Index が線維化をよく反映した。C 型慢性肝炎では、M2BPGi ; 0.89 / 3.275 / 84 / 85、TIMP-1 ; 0.84 / 298 / 88 / 72、ELF score ; 0.87 / 10.6 / 82 / 74、HA ; 0.87 / 117 / 79 / 79、PIII P ; 0.71 / 10.6 / 74 / 64、血小板数 ; 0.82 / 13.9 万 / 74 / 75、FIB4-Index ; 0.87 / 3.19 / 89 / 79、APRI ; 0.82 / 5.41 / 79 / 79、AAR ; 0.62 / 0.76 / 63 / 53、ICG-R15 ; 0.86 / 11.5 / 84 / 76 であり、M2BPGi が最も鋭敏で、その他 ELF score、HA、FIB4-index がよく反映した。また NAFLD と C 型慢性肝炎を比較すると、各線維化マーカーの cut off 値は PIII P、血小板数、AAR 以外は、C 型慢性肝炎で高値であり、その理由として線維化進展様式の違いが推察された。

【結語】NAFLD における肝線維マーカーによる評価は、ELF score、HA、FIB4-index が有用であり、M2BPGi は C 型慢性肝炎と比較し精度は高くはなかった。

10. 飲酒がC型肝硬変患者の肝血流に与える影響

○和久井紀貴、荻野悠、松井哲平、中野茂、小林康次郎、松清靖、篠原美絵、池原孝、篠原正夫、永井英成、渡辺学、住野泰清

1) 東邦大学医療センター大森病院 消化器内科

The relationship between drinking and the arterial-portal blood flow balance quantified arrival time parametric imaging (At-PI) in patients with type C liver cirrhosis.

Noritaka Wakui, Yu Ogino, Teppei Matsui, Shigeru Nakano, Kojiro Kobayashi, Yasushi Matsukiyo, Mie Shinohara, Takashi Ikehara, Masao Shinohara, Hidenari Nagai, Manabu Watanabe, Yasukiyo Sumino

1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

【目的】肝臓は他の臓器と異なり、門脈と肝動脈という2つの血管から血液が供給されている。C型慢性肝炎は病期進展に伴い、その2つの血流バランスは門脈優位から動脈優位へと変化する。その肝血流バランスの変化を画像診断で定量的に評価が可能であれば、C型慢性肝疾患の病変進展度合いを非侵襲的に把握ができ、臨床的に有用であると考え、以前我々はSonazoid造影USを用いたArrival time Parametric Imaging (At-PI)がC型慢性肝疾患の病期進展度診断に有用であることを報告した。今回、飲酒がC型慢性肝疾患の肝血流にどのような影響をあたえるかAt-PIを用いて明らかにする。

【対象と方法】対象は2013年2月から2015年8月までにSonazoid造影USを施行し得たC型肝硬変31例。内訳は、年齢が48歳～83歳(平均66.5歳)、男性20例、女性11例。肝硬変の診断は、CTやUS等の画像所見で形態的に判断された、あるいは食道静脈瘤などの門脈圧亢進症状のあるものとした。超音波診断装置は東芝社製AplioXGを使い、プローブは3.75MHコンベックス(PVT-375BT)を用いて行った。推奨量の超音波造影剤Sonazoidを静注し、右肋間走査から肝内門脈右枝を描出する断面で肝実質染色動態を40秒間動画で記録した。記録した動画から、肝実質染色開始～門脈が描出されるまでを赤色、門脈が描出された後を黄色に色分けするような設定でAt-PIを作成した。得られたAt-PIから肝臓全体の染色に対する赤色面積の割合(ratio of red: ROR)を算出した。その後、まずchild-pugh分類が肝血流に与える影響を確認するため、飲酒なしの症例(飲酒なし群は、機会飲酒症例、またはエタノール換算30g以下のものとした)をchild-pugh A、B、C群3つに分類し、各群間のRORを多重比較した。次にchild-pugh分類別に飲酒なし群と飲酒あり群のRORを比較検討した。本研究は院内倫理委員会の承認と患者の同意を得て行った。

【結果】全31例のうち、飲酒あり群が9例、飲酒なし群が22例であった。Child-pugh分類はA:4例、B:22例、C:5例であり、それぞれの群で飲酒なし症例はA:3例、B:14例、C:5例であった。飲酒なし群におけるChild-pugh分類別のRORの平均は、A:48.5%、B:55.0%、C:83.8%であり病期が進行するに従いRORは高値になる、

すなわち動脈優位となる傾向を示し、また B と C に有意差を認めた ($p=0.0043$)。child-pugh B 症例の中で飲酒ありとなし群を比較した結果、有意差を認めなかったが ($p=0.43$)、エタノール換算 100g 以上の 3 例との比較では、有意に硬い動脈優位となる結果であった ($p=0.037$)。

【結語】飲酒は C 型肝硬変の肝血流に影響をあたえ、動脈優位化の規定因子の一つになる可能性が示唆された。

11. 飲酒が C 型肝硬変患者の肝硬度に与える影響

○荻野悠、和久井紀貴、松井哲平、中野茂、小林康次郎、松清靖、篠原美絵、池原孝、
篠原正夫、永井英成、渡辺学、住野泰清
東邦大学医療センター大森病院 消化器内科

The relationship between drinking and liver stiffness quantified Virtual Touch Tissue Quantification (VTQ) in patients with type C liver cirrhosis.

Yu Ogino, Noritaka Wakui, Teppei Matsui, Shigeru Nakano, Kojiro Kobayashi, Yasushi Matsukiyo, Mie Shinohara, Takashi Ikehara, Masao Shinohara, Hidenari Nagai, Manabu Watanabe, Yasukiyo Sumino
Division of Gastroenterology and Hepatology, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

【目的】 Shear Wave Elastography (SWE) は、非侵襲的に組織弾性を定量的に測定できる超音波ツールであり、近年、慢性肝疾患の線維化診断等の病態把握に応用され始めている。しかし、その測定値には様々な要素が関与する可能性があり、その解釈には注意が必要とされている。今回、飲酒が C 型慢性肝疾患の肝硬度にどのような影響をあたえるか SWE の一つである Virtual Touch Tissue Quantification (VTQ) を用いて明らかにする。

【対象と方法】 対象は 2013 年 2 月から 2015 年 8 月までに VTQ を施行し得た C 型肝硬変 32 例。内訳は、年齢が 48 歳～83 歳（平均 66.7 歳）、男性 21 例、女性 11 例。

肝硬変の診断は、CT や US 等の画像所見で形態的に判断された、あるいは食道静脈瘤などの門脈圧亢進症状のあるものとした。超音波装置は、SIEMENS 社製 S2000 を用い、せん断弾性波の伝搬速度 (m/s) を 6 回計測した。計測方法は右肋間走査から肝右葉を描出し、肝表面から 3cm のところに ROI を設定し、その中央値を測定値 (Vs 値) とした。その後、まず child-pugh 分類が肝硬度に与える影響を確認するため、飲酒なしの症例 (飲酒なし群は、機会飲酒症例、またはエタノール換算 30g 以下のものとした) を child-pugh A、B、C 群 3 つに分類し、各群間の Vs 値を多重比較した。次に child-pugh 分類別に飲酒なし群と飲酒あり群の Vs 値を比較検討した。本研究は院内倫理委員会の承認と患者の同意を得て行った。

【結果】 全 32 例のうち、飲酒あり群が 10 例、飲酒なし群が 22 例であった。Child-pugh 分類は A : 4 例、B : 23 例、C : 5 例であり、それぞれの群で飲酒なし症例は A : 3 例、B : 14 例、C : 5 例であった。飲酒なし群における Child-pugh 分類別の Vs 値 (m/s) の平均は、A : 2.17、B : 2.25、C : 3.14 であり病期が進行するに従い Vs 値は高値になる傾向を示し、また B と C に有意差を認めた ($P=0.031$)。child-pugh B 症例の中で飲酒ありとなし群を比較した結果、飲酒なしに比べあり群が有意に高い結果であった ($P=0.0082$)。

【結語】 飲酒は C 型肝硬変の Vs 値の規定因子の一つになる可能性が示唆された。

平成 28 年 1 月 22 日（金） 15:40 - 16:13

一般演題 5

演題 12 ~ 14

座長：池嶋健一

（順天堂大学医学部 消化器内科）

12.野菜・果物由来不溶性固形分ならびに増粘多糖類の血中アルコール濃

度低下作用

○大嶋俊二, 椎谷幸恵, 徳丸良美, 神田智正

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

Water-insoluble fractions of botanical foods and polysaccharides lower blood ethanol concentrations in rats by physically maintaining the ethanol solution after ethanol administration

Shunji Oshima, Sachie Shiiya, Yoshimi Tokumaru, Tomomasa Kanda

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

【目的】飲酒時の食事摂取は血中アルコール濃度を著明に低下することが古くより知られており、これまでにグルコース、フルクトース等の糖質や一部のアミノ酸がアルコール代謝に影響する成分として報告されている。今回、我々は、アルコール代謝動態に影響する新たな食素材・成分を探索することを目的に研究を行なった。その結果、野菜、果物の水不溶性固形分（主成分は食物繊維）ならびに増粘多糖類がアルコールを保持する性質を有し、血中アルコール濃度を低下することを初めて見出したので報告する。

【方法】1. *in vitro* によるアルコール保持能評価：市販の各種野菜・果物ピューレに水を加えて攪拌後遠心し、上清を取り除く操作を繰り返すことで水溶性成分が取り除かれた不溶性固形分を得た。各種不溶性固形分を凍結乾燥して得た粉末ならびに市販の食物繊維素材粉末をサンプルとし、15%エタノール水溶液中にそれらを加えた後にろ過を行ない、経時的にろ過液量を測定した。2. ラットによる評価：雄性 F344 ラットに各種不溶性固形分ならびに増粘多糖類を水に懸濁したサンプルを強制胃内投与し、30分後にエタノール水溶液を2~4g/kgで強制胃内投与し、その後経時的に採血した。次に、効果の強かったトマトを水溶性画分と不溶性固形分に分けてそれぞれ投与し、4g/kgエタノール投与2時間後に採血ならびに胃摘出を行ない、血中エタノール濃度および胃内残存エタノール量を調べた。各サンプルはPCA処理後GC-MSにてエタノール濃度を測定した。胃内残存エタノールは、投与量に対する割合を算出し、残存率(%)で示した。

【結果】18種類の野菜・果物の不溶性固形分のアルコール保持能を調べた結果、多くの素材が保持能を有していたが、中でもトマト、マンゴーが強い保持効果を示した。市販の主要食物繊維素材11種類についても同様に評価した結果、一部の増粘多糖類に強い保持効果を認めた。これらの素材についてラットのアルコール代謝動態への

影響を調べた結果、アルコール保持能の強い素材ほど著しい血中エタノール濃度低下が生じ、両者に強い相関が認められた。次に、特に効果が強かったトマトを用いて、水溶性画分と不溶性固形分に分けて評価した結果、水溶性画分は投与 2 時間後における胃内エタノール残存率ならびに血中エタノール濃度ともに対照と同程度であり効果が認められなかったが、不溶性固形分は対照に比して有意に胃内エタノール残存率が高く、血中エタノール濃度を有意に低下した。

【結論】今回の検討により、野菜・果物の不溶性固形分ならびに市販の増粘多糖類にアルコールを保持する性質のあることが分かり、さらにその保持能が強いほど著しい血中アルコール濃度低下作用を示すことを見出した。また、その低下は、アルコールを胃内で保持することで生じるアルコールの胃排出遅延が作用機序であることが示唆された。野菜・果物の不溶性固形分は主として食物繊維を含んでおり、その食物繊維が本効果の活性成分であると考えられた。本研究によって食品中に含まれる食物繊維、増粘多糖類の新たな機能性が見出されたといえる。日々の食生活において、食事に含まれる食物繊維を上手に利用することで、アルコールの生理的影響を緩和できる可能性に期待したい。

13. アルコール慢性投与による動脈硬化巣の脆弱化の促進：先天的動脈硬化マウスを用いた検討

○劉 金耀, 白鳥彩子, 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

Chronic ethanol treatment increased the atherosclerotic plaque vulnerability in apolipoprotein E and low-density lipoprotein receptor double knockout mice abdominal aorta

Jinyao Liu, Ayako Hakucho, Tatsuya Fujimiya

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

【背景と目的】日本において、食生活の欧米化に伴い、高脂血症の罹患率が増大し、動脈硬化を基盤とするアテローム血栓症性の心・脳血管障害の発症頻度が増えてきている。近年、動脈硬化の進展や動脈硬化巣（プラーク）の形成が複雑な過程であることや、プラークの破綻はプラークそのものの大きさではなくプラークの組成や炎症性物質と関連することが明らかにされてきた。安定したプラークでは、平滑筋細胞やコラーゲン線維からなる線維性被膜を認めるが、プラーク内に浸潤したマクロファージから産生される蛋白分解酵素である MMPs (matrix metalloproteinases) などの作用により線維性被膜が菲薄化すると、プラークは不安定化する。血管外膜の微小血管は増殖し、中膜を貫いて動脈硬化プラーク内に侵入し、炎症細胞や脂質を病変内に送り込む導管となり、さらに、病変内での破綻出血によって、壊死性脂質コアを拡大させ、プラークを脆弱化させる。我々はこれまでに、アルコールと動脈硬化誘発飼料（高タンパク・高脂質・低炭水化物）の併用がマウス腹部大動脈の動脈硬化の進展に影響を及ぼすことを明らかにしてきた。今回、apolipoprotein E および low density lipoprotein receptor の両者が欠損している先天的動脈硬化マウスを用いて、慢性アルコール投与による動脈硬化巣の脆弱化の促進について検討した。

【方法】12 週令の先天的動脈硬化マウスを動脈硬化誘発飼料 (atherogenic diet, AD) 単独投与 (AD), AD とエタノール (ethanol, Et) 併用投与 (AD + Et) にて 16 週間飼育した。コントロールとして C57BL (WT) を標準飼料で 16 週間飼育した。Visual Sonics Vevo 660TM Micro-Ultrasound system (55MHz) を用いて腹部大動脈エコーを行い、最大内中膜複合体厚 (max intima media thickness, max IMT), プラークの形成およびプラークのエコー輝度を測定・観察した。なお、低輝度プラークを脆弱化プラークの指標とした。飼育終了後、左心室より採血し、血中総コレステロールを測定した。また、腹部大動脈を採取し、プラークの脆弱化と関連する MMP-9 の遺伝子発現量を測定した。

【結果】WT と比較して、AD と AD + Et マウスにおいては、腹部大動脈 max IMT の増大、高輝度プラークの形成および高脂血症を認め、腹部大動脈組織中の MMP-9 遺伝子発現量の増加が引き起こされた。一方、低輝度プラーク（脆弱化プラーク）は AD + Et マウスのみで見られた。

【総括と結論】プラークは、表層の線維性被膜と深層の脂質コアに二分される。線維性被膜には多量の細胞外マトリックスが沈着し、プラークの強度が保たれるが、脂質コアでは脂質沈着に加えて細胞外マトリックスの分解が起こり組織は脆弱化する。このプラークの脆弱化はプラークの易破綻性を生み、プラーク破裂の原因となる。一方、血管エコーの優れたプラーク定量性を背景に、近年、動脈硬化の退縮・進展に関する薬効評価を行った臨床試験が数多く報告されている。

本研究では、アルコール慢性投与による動脈硬化巣の脆弱化の促進について、超音波の低輝度プラークおよび MMP-9 遺伝子発現量を用いて検討した。野生型マウスと比較して、先天的動脈硬化マウスは著明な高脂血症と動脈硬化を呈した。しかし、低輝度プラーク（脆弱化プラーク）は動脈硬化誘発食とアルコールの併用マウスのみで見られたことから、慢性アルコール投与は動脈硬化巣の脆弱化を促進させる可能性が示唆された。

14. 慢性飲酒におけるL-カルニチンの血栓形成への影響

○荒瀬吉孝 1)、白石光一 1)、安齋和也 2)、鶴谷 康太 2)、高張 洋子 3)、広瀬 俊治 2)、加川 建弘 2)、石田 英之 4)、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
- 3) 東海大学医学部生命科学総合支援センター
- 4) 東海大学医学部基礎医学系生体構造学

Effect of L-Carnitine on Thrombus Formation in Chronic Alcohol Intake.

Yoshitaka Arase¹⁾, Koichi Shiraishi¹⁾, Kazuya Anzai²⁾, Kota Tsuruya²⁾, Yoko Takahari³⁾, Shunji Hirose²⁾, Tatehiro Kagawa²⁾, Hideyuki Ishida⁴⁾, Tetsuya Mine²⁾

- 1) Department of Gastroenterology, Tokai University School of Medicine, Oiso Hospital
- 2) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine
- 3) Teaching and Research Support Center, Tokai University School of Medicine
- 4) Department of Physiology, Tokai University School of Medicine

【はじめに】アルコール摂取は生体内で血液凝固系に影響を与える。これまで、我々は、飲酒量の違いで凝固系への影響が異なることを *in vivo* 実験で発表してきた。血管内内皮細胞の形態変化と活性酸素の出現が凝固異常を惹起する可能性を考えた。L-Carnitine は、生体内の膜脂質・蛋白の過酸化抑制効果、SODの維持効果を有することは報告され脂肪酸燃焼促進以外にも作用を有することから慢性飲酒時の L-Carnitine 摂取が血液凝固系に影響する可能性がありマウスによる実験を行った。

【対象・方法】雄 ICRマウス 4 週令を 4 週間飼育した。コントロール液体飼料群 (Cont 群) n=5、コントロール液体飼料と L-Carnitine 併用群 (Cont+L 群) n=10 と慢性飲酒モデルのリーバー液体飼料 (リエンカ酵母) 7%エタノール群 (E 群) n=9、L-Carnitine 併用群 (E+L 群) n=11 を設定した。L-Carnitine は一律 0.18mg/30gBW-0.1ml 強制 P0 月～金 1 回/日。実験日当日通常のエサ・水に切り替え、5 時間後に測定。ケタミン腹腔内投与による麻酔下で右精巣動脈を血流保持して体外へ取り出し、精巣動脈に 0.2M塩化第二鉄液を塗布しリアルタイム共焦点顕微鏡で血栓形成を観察した。血栓形成の観察は 60 分間行い、観血栓形成なし、小血栓、中血栓、大血栓に分類し、大血栓形成までの時間を測定した (小血栓 50 μ m \times 75 μ m、中血栓 80 μ m \times 150 μ m、大血栓 100 μ m \times 300 μ m)。60 分内で大血栓にならないときは、血栓なし：60+30=90 分、小血栓までのとき：60+20=80 分、中血栓までのとき：60+10=70 分を大血栓形成時間とした。

【結果】大血栓形成時間は、Cont 群 74 \pm 35.8 分に対して Cont+L 群 54 \pm 33.4 分 (p=0.33)、E 群 28.3 \pm 30.6 分 (p=0.04)、E+L 群 54.3 \pm 31.0 分 (p=0.32) と 2 群間比較 Welch による検定では E 群で有意に凝集更新を認め、Ethanol に L-Carnitine 投与では Cont 群に比して凝集更新傾向はあるが有意差がなかった。E 群と E+L 群の大血栓形成時間では有意差はないものの p=0.08 と凝集亢進抑制傾向を認めた。

【考察】血液凝固に関しては血小板、赤血球、白血球および凝固系の複雑な関連性により決定されるため疫学的観点からは適正飲酒が血栓形成疾患の抑制効果が認められ飲酒量増加による脳梗塞などの発生頻度の増加がある。今回のアルコール摂取では *in*

vivo で血液凝固亢進を呈していたが L-Carnitine はアルコール慢性飲酒による凝固亢進を抑制する効果が認められた。その機序としては、今後の検討となるが L-Carnitine による血球、内皮細胞の膜の過酸化抑制、細胞膜安定作用や活性酸素抑制作用が関連している可能性がある。

平成 28 年 1 月 22 日 (金) 16:13 - 16:46

一般演題 6

演題 15 ~ 17

座長 : 松本 博志

(大阪大学医学研究科消化器内科)

15. L カルニチン投与によるインスリン抵抗性軽減を介した脂肪性肝炎改善作用

○今 一義¹⁾, 池嶋 健一¹⁾, 内山 明¹⁾, 青山 友則¹⁾, 山科 俊平¹⁾, 渡辺 純夫¹⁾

1) 順天堂大学 消化器内科

L-carnitine ameliorates murine steatohepatitis through improving insulin resistance

Kazuyoshi Kon¹⁾, Kenichi Ikejima¹⁾, Akira Uchiyama¹⁾, Tomonori Aoyama¹⁾, Shunhei Yamashina¹⁾, Sumio Watanabe¹⁾

1) Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine

【目的】非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は肥満・インスリン抵抗性・脂質異常症を背景に発症する進行性の疾患である。NASH の発症機序には不明な点が多く、薬物療法は十分に確立されていない。L カルニチンはビタミン様の蛋白質で、β酸化で遊離脂肪酸がミトコンドリアに取り込まれる際に輸送体として働く。我々はこれまでに脂肪性肝炎のモデルマウスを用いた検討で、L カルニチン投与が肝細胞の脂肪沈着・アポトーシスを改善させる可能性を示してきた。今回我々は、L カルニチンによる脂肪性肝炎の改善メカニズムについての検討を加えたので報告する。【方法】8週令の雄性 KK-Ay マウスに高脂肪食を8週間摂取させ、高度脂肪肝を惹起させた (HFD 群)。一部のマウスは4週間後から CAR 含有水 (1.25 mg/mL) を与えた (HFD+CAR 群)。通常食摂取マウスを対照群とした。IRS-1 のセリン残基リン酸化を ELISA で、SREBP-1c および CPT1α の mRNA を RT-PCR 法で測定した。血清グルコースおよびインスリン、総カルニチン、3-ヒドロキシ酪酸を比色法で定量し、ATP をルシフェラーゼ法で定量した。ミトコンドリアの形態を電子顕微鏡で観察した。【結果】8週間の飼育後、HFD 群で血清グルコースおよびインスリンが増加しインスリン抵抗性の増悪が示唆されたが、CAR 投与によっていずれも有意に減少した。HFD 群では肝組織中の IRS1 のセリン残基 (Ser307) のリン酸化が亢進し、HFD+CAR 群では有意に抑制された。血清中の遊離脂肪酸および中性脂肪は HFD 群で増加し、SREBP1c の mRNA が有意に増加していたが、いずれも HFD+CAR 群で有意に抑制された。血清中の総カルニチンは HFD 群で有意に減少し、HFD+CAR 群で有意に増加した。CPT1α mRNA は HFD 群で増加したが、HFD+CAR 群では HFD 群と差がなかった。その一方で肝組織中の 3-ヒドロキシ酪酸は HFD 群で増加せず、HFD+CAR 群で有意な増加を認めた。5週間の飼育時点での検討では、HFD 群で認められた肝細胞内のミトコンドリアの膨化が認められたが、HFD+CAR 群で改善し、肝組織中の ATP 産生は HFD+CAR 群で著明に増加した。【結語】CAR 投与は高脂肪食負荷における脂肪酸β酸化不全を改善させ、de novo 脂肪酸合成を抑制し、遊離脂肪酸を減少させた。また、HFD 摂取によって生じた IRS-1 セリンリン酸化、ミトコンドリア膨化、ATP 産生能不全も CAR 投与により改善した。CAR は遊離脂肪酸の抑制を介してインスリン抵抗性を改善させ、脂肪性肝炎の病態改善に寄与したと考えられた。

16. 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) における脂質異常症に対するフェノフィブラートによる効果の差異についての検討

○木下香織、林 伸彦、齊藤 隆、野村匡晃、豊田 健、久保田龍一、山田香穂、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

The Effects of Fenofibrate between Alcoholic liver injury (ALD) and Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Dyslipidemia.

Kaori Kinoshita, Nobuhiko Hayashi, Takashi Saito, Masateru Nomura, Ken Toyota, Ryuichi Kubota, Kaho Yamada, Kazuaki Ozaki, Nobuyuki Toshikuni, Mutsumi Tsuchishima, Mikihiko Tsutsumi
Department of Hepatorology, Kanazawa Medical University

【目的】脂質異常症が常習飲酒や肥満と密接に関係していることはよく知られている。常習飲酒家における脂質異常症は、過剰のアルコール代謝による肝細胞内 NADH/NAD 比の上昇によってミトコンドリアでの脂肪酸のβ酸化が抑制されることによると考えられており、脂質の過剰摂取やインスリン抵抗性と関連する肥満者の脂質異常症とはその機序が異なっていると考えられている。フィブラート系薬剤は核内受容体の1つである peroxisome proliferator activated receptor α (PPARα) のリガンドとなり、ミトコンドリアのβ酸化酵素を誘導することで脂質代謝を改善するが、原因によってその効果に差異が存在するかどうかは明らかではない。今回我々は高脂血症を伴うアルコール性肝障害患者 (ALD) および非アルコール性脂肪性肝疾患患者の高脂血症及び肝機能異常に及ぼすフェノフィブラートの効果について検討を行った。【方法】過去5年の間に当科を受診した脂質異常症を伴うアルコール性肝障害患者および非アルコール性肝障害患者に対してフェノフィブラート 160・mg を投与し、投与前および投与開始12週後の血清トリグリセライド(TG)、コレステロール、AST、ALT およびγ-GTP 値を測定した。【成績】ALD 患者においては血清 AST 値が 58.5±34.8U/l から 36.3±15.1U/l に、血清 ALT 値が 59.4±33.7U/l から 36.7±22.3U/l といずれも有意に低下を認めた。血清コレステロール値については 215.9±36.6mg/dl から 207.8±33.7mg/dl と低下傾向であるものの、有意差は認められなかった。血清 TG 値は 477.3±312.5mg/dl から 275.3±206.2mg/dl と有意に低下が認められた。一方 NAFLD 患者においては血清 AST、ALT、コレステロール値についてはいずれも有意な差は認めなかったが、血清 TG 値については 308.3±121.8mg/dl から 195.8±92.7mg/dl と有意に低下を認めた。【結論】フェノフィブラートによる高トリグリセライド血症の改善作用はその原因に関わらず認められるものの、長期投与による肝機能異常に対する効果については脂肪肝の改善作用については、アルコール性肝障害においてのみ認められ、アルコールと非アルコール性脂肪肝の発生に対する作用機序が異なっていることが示唆された。

17. 選択的 SGLT2 阻害薬の 2 型糖尿病合併 NASH への効果

○本多靖, 結束貴臣, 小川祐二, 留野渉, 今城健人, 馬渡弘典, 藤田浩司, 米田正人, 齊藤聡,
中島淳
横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学

Effect of selective SGLT2 inhibitor on NASH with type 2 diabetes mellitus

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

【目的】 選択的 SGLT2 阻害薬は, NAFLD/NASH への有用性も期待されている. 選択的 SGLT2 阻害薬は 2 型糖尿病患者において ALT を改善させるという報告や, マウスにおいて脂肪肝を改善させるといった報告がある. 今回, 我々は選択的 SGLT2 阻害薬であるイプラグリフロジンの NASH への有用性を検討した.

【方法】 NASH モデルには AMLN (Amylin Liver NASH model) を使用した. AMLN は高脂肪, 高フルクトース, コレステロール含有食を負荷した食餌性 NASH モデルである. C57BL/6J に普通食 (BD 群), AMLN 食 (AMLN 群), AMLN 食にイプラグリフロジンを添加した混餌食 (SGLT2I 群) を与えた 3 群で検討を行った.

【結果】 AMLN 群は肥満 (体重: 39.7 ± 2.8), インスリン抵抗性 (HOMA-IR: 15.5 ± 9.7), 肝機能障害 (ALT: 471.9 ± 149.0), 高 FFA 血症 (1325.4 ± 140.8) を呈し, 病理学的に NASH を認めた (NAS: 5.0 ± 0.7 , Fibrosis: 1.6 ± 0.5). SGLT2I 群は AMLN 群と比較し, インスリン抵抗性, 肝機能障害, 高 FFA 血症の改善 (HOMA-IR: 4.8 ± 3.3 , ALT: 178.8 ± 122.2 , FFA: 1154.2 ± 106.9) を認め, さらに病理学的スコアの改善も認めた (NAS: 3.2 ± 0.8 , Fibrosis: 0.8 ± 0.4). SGLT2I 群では, AMLN 群と比較し有意に肝臓の TG 含量, FFA 含量が低下し, アポトーシス細胞数も減少していた. また, 肝臓の β 酸化 (PPAR α , CPT1A) や VLDL の排出 (MTTP) の亢進が認められた.

【結論】 SGLT2 阻害薬は, 尿中へのグルコースの排出を促進させることで, 高血糖を是正し, インスリン抵抗性を改善する. NASH の病態には様々なものが関連しており, その中の一つに脂肪毒性がある. 脂肪毒性とは, 肝細胞への余剰な脂質の蓄積により引き起こされる. 脂肪毒性により細胞障害や細胞死が引き起こされ, 炎症や線維化の引き金となると考えられている. また, 我々は肝臓からの脂質排出障害が NASH に重要であることを報告し, このことは NASH の病態に脂肪毒性が関連することを裏付けている. SGLT2I 群は, インスリン抵抗性の改善により, 血中の FFA の減少や, β 酸化や VLDL 排出の抑制が解除されることにより, 肝臓に蓄積された余剰な脂質を減少させ, 結果的に脂肪毒性を軽減させたと考えられた. これらの機序により NASH の改善に寄与すると考えられ, SGLT2 阻害薬は 2 型糖尿病を合併した NASH に有効であることが示唆された.

平成 28 年 1 月 22 日 (金) 16:46 - 17:19

一般演題 7

演題 18 ~ 20

座長：林 伸彦

(金沢医科大学肝胆膵内科)

18. アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪肝疾患患者の腸内細菌叢に関する検討

○結束貴臣 1), 今城健人 1), 本多靖 1), 加藤孝征 1), 小川祐二 1), 留野渉 1), 馬渡弘典 1), 遠藤宏樹 1), 藤田浩司 1), 米田正人 1), 斉藤聡 1), 和田孝一郎、中島淳 1)

- 1) 横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学教室
- 2) 島根大学医学部 薬理学

Characteristics of fecal microbiota in patients with alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease.

Takaomi Kessoku¹⁾, Kento Imajo¹⁾, Yasushi Honda¹⁾, Takayuki Kato¹⁾, Yuji Ogawa¹⁾, Wataru Tomeno¹⁾, Hironori Mawatari¹⁾, Hiroki Endo¹⁾, Koji Fujita¹⁾, Masato Yoneda¹⁾, Satoru Saito¹⁾, Koichiro Wada²⁾, Atsushi Nakajima¹⁾

- 1) Department of Gastroenterology and hepatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine
- 2) Department of pharmacology, Shimane University Graduate School of Medicine

【目的】近年、次世代シーケンサーの開発により急速に腸内細菌と疾患解析が進歩してきている。また、腸肝連関におけるアルコール性肝障害 (ALD)、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) /非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の発生機序には腸内細菌由来のエンドトキシンの関与が報告されており、腸内細菌叢組成と肝病態との関連が示唆されている。そこで今回我々は、健常者と ALD・NAFLD/NASH 患者の腸内細菌叢組成の特徴と病態との関連を検討した。

【方法】当院で健常ボランティア者 25 例、ALD 患者 25 例、肝生検を施行して診断した NAFLD/NASH 患者 125 例に対して次世代シーケンサーを用いて腸内細菌叢の組成を推定した。また、NAFLD/NASH 患者を軽度線維化群 (F0-2) 72 例、高度線維化群 (F3-4) 53 例に分け腸内細菌叢の組成を比較検討するとともに、endotoxin activity assay を用いて血中エンドトキシン値の評価を行った。

【成績】健常群、ALD 群、NAFLD/NASH 群の 3 群比較において、門レベルでは NAFLD/NASH 群で Bacteroides 門の減少傾向が認められた。属レベルでは、健常群に比較して ALD 群、NAFLD/NASH 群では Streptococcus 属で有意な増加を認めるほか、Faecalibacterium 属 (F.B) の有意な低下を認めた。また、高度線維化 NAFLD/NASH においては軽度線維化 NAFLD/NASH に比較して、F.B の有意な低下を示すとともに、血中エンドトキシン値の有意な増加を認めた。さらに F.B の占拠率と血中エンドトキシン値との相関関係を検討したところ、有意な負の相関を示した ($R^2=0.211$ 、 $P<0.0001$)。

【結語】ALD、NAFLD/NASH 患者では Streptococcus 属の増加と F.B の減少を認め腸内細菌叢の変化と病態の関連が示唆された。また、線維化高度の NAFLD/NASH では、血中エンドトキシンが高く、線維化病態の進展に F.B とエンドトキシンの関連が示唆された。

19. 非硬変期の NASH とアルコール性肝線維症患者における門脈圧亢進症

○永田順子、高清水眞二、小嶋清一郎、水上 創、伊藤裕幸 市川仁志、白井孝之、
渡辺勲史

東海大学八王子病院消化器内科

Portal hypertention in patients with non-cirrhotic NASH and alcoholic hepatic fibrosis

Junko Nagata, Shinji Takashimizu, Seiichiro Kojima, Hajime Mizukami, Hiroyuki Itou,
Hitoshi Ichikawa, Takayuki Shirai, Norihito Watanabe

Tokai University Hachioji Hospital, Department of Gastroentology

【目的】我が国では生活習慣病や肥満人口の急増に伴い非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) や非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) が増加している。今回、病理学的検討を行った非硬変期における NASH とアルコール性肝線維症において門脈圧亢進症との関連について臨床的な検討を行ったので報告する。

【方法】2004年1月から2014年12月までに肝生検を実施し、病理学的に非硬変期 NASH と診断された20例と非硬変期アルコール性肝線維症と診断された7例を対象とした。年齢、性別、BMI、血液検査所見と腹部超音波検査および上部内視鏡検査で診断された門脈圧亢進症に伴う脾腫、食道胃静脈瘤の有無について検討した。NASH の病理所見は、Brunt 分類、Matteoni 分類、Kleiner の線維化分類、NAFLD activity score (NAS) で評価した。

【結果】非硬変期における NASH とアルコール性肝線維症において、肝障害の程度はアルコール性肝線維症で高く、両者に有意差を認めた。脾腫、食道胃静脈瘤の存在は、非硬変期 NASH で4例(20%)、3例(15%)、アルコール性肝線維症で0例、1例(14.3%)と門脈圧亢進症の出現頻度は両者に差はみられなかった。

【結語】非硬変期の NASH とアルコール性肝線維症における門脈圧亢進症の出現頻度においては、肝実質障害ではなく肝線維化の程度が関係すると思われた。

20. 非アルコール性脂肪性肝疾患およびアルコール性肝硬変における発癌・予後の比較検討

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

Comparison of carcinogenesis and prognosis in cirrhotic patients between nonalcoholic fatty liver disease versus alcoholic liver disease

Kazuhisa Kodama, Makiko Taniyai, Kuniko Yamamoto, Yuichi Ikarashi, Tomomi Kogiso, Nobuyuki Torii, Etsuko Hashimoto, and Katsutoshi Tokushige

Department of Internal medicine and Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

【目的】非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）とアルコール性肝障害（ALD）は肝組織学的に同様な変化を示すが、予後など臨床的な相違点は未だ明確でない。今回 NAFLD と ALD を基盤とした肝硬変について、肝内・肝外の発癌率、生存率、静脈瘤合併の頻度とその治療歴・死因について比較検討した。

【対象と方法】当院で診断された NAFLD806 例、ALD584 例のうち、肝生検で肝硬変と診断し、肝硬変診断時に肝癌を合併した症例を除外した NAFLD 肝硬変（NAFLD-LC）75 例（女性 62%，62 才）、ALD 肝硬変（ALD-LC）103 例（女性 15%，54 才）を対象として後方視的に検討した。＜検討 1＞NAFLD-LC・ALD-LC からの肝発癌頻度についての検討（平均観察期間：NAFLD-LC 62 か月、ALD-LC 58 か月）、＜検討 2＞肝外発癌頻度についての検討、＜検討 3＞静脈瘤合併の頻度とその治療歴についての検討、＜検討 4＞生存率・死因についての検討を行った。

【結果】＜検討 1＞観察期間中に NAFLD-LC11 例、ALD-LC9 例の肝発癌を認めた。性・年齢を一致させた 5 年肝発癌率は NAFLD-LC では 11%，ALD-LC では 9%であった。＜検討 2＞肝外発癌については NAFLD-LC は 2 例（子宮癌 1 例、胃癌 1 例）、ALD-LC は 9 例（胃癌 3 例、食道癌 2 例、咽喉頭癌 1 例、肺癌 1 例、膵癌 1 例、喉頭・食道・胃癌合併 1 例）を認めた。5 年肝外発癌率は NAFLD-LC が 4%，ALD-LC が 9%であった。＜検討 3＞静脈瘤は NAFLD-LC64 例中 43 例（63%）、ALD-LC61 例中 34 例（56%）に認め、F2 以上または RC サイン陽性であった静脈瘤を認めた割合は NAFLD-LC の 24%，ALD-LC の 44%であった。治療は NAFLD-LC 25 例（38%）に対して EIS15 回、EVL22 回、BRT02 回、Hassab 手術 2 回、ALD-L 23 例（37%）に対して EIS29 回、EVL28 回、APC 焼灼 4 回、BRT04 回、食道離断術 1 回が施行されていた。治療回数は NAFLD-LC が平均 0.82 回（0-5 回）、ALD-LC が平均 1.9 回（0-9 回）であり、ALD-LC で治療回数が多かった。＜検討 4＞5 年生存率は NAFLD-LC・ALD-LC 共に 89%であり有意差は認めなかった。死因に関しては NAFLD-LC の死亡例 19 例中、肝関連疾患 14 例（74%）、他臓器癌 2 例、脳血管疾患 2 例、間質性肺炎 1 例であり、ALD-LC の死亡例 20 例中、肝関連疾患 8 例（40%）、他臓器癌 4 例、肺炎 2 例、肺水腫 1 例、全身熱傷 1 例、不明 4 例であり、ALD-LC で肝外疾患での死亡割合が多く認められた。

【結語】両疾患由来の肝硬変は同等の予後・発癌率を示したが、静脈瘤・肝外発癌・肝外疾患による死亡率が異なった。ALD 由来の肝硬変は肝臓以外の臓器にも注意が必要である。

平成 28 年 1 月 23 日 (土) 08:20 - 09:04

一般演題 8

演題 21 ~ 24

座長：渡辺 勲史

(東海大学消化器内科)

21. ラットのアルコール性肝障害モデルにおけるいわゆる休肝日の効果

○寺岡和香¹⁾、曾川一幸¹⁾、三田明弘¹⁾、野村文夫²⁾

1) 麻布大学生命・環境科学部生化学研究室

2) 千葉大学医学部附属病院マスマスプロトメトリー検査診断学

Effects of so-called “alcohol free days” on alcohol-induced liver injury in rats

Aika Teraoka¹⁾, Kazuyuki Sogawa¹⁾, Akihiro Sanda¹⁾, Fumio Nomura²⁾

1) Department of Biochemistry, School of Life and Environmental Science, Azabu University

2) Divisions of Clinical Mass Spectrometry and Clinical Genetics, Chiba University Hospital

【背景と目的】

飲酒は身近な生活習慣の1つである。飲酒をすることで、気持ちをリラックスさせストレスを和らげる効果や会話を増やし人間関係をスムーズにする効果などが挙げられる。しかしながら、アルコール多量摂取は様々な生活習慣病を引き起こし、死亡率をあげる危険因子でもある。平成25年度から10年間の計画で行われている健康日本21（第2次）では飲酒において、生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者の割合の減少を目指し、1日平均純アルコールで20g程度を推奨している。一方、いわゆる休肝日の効用についての基礎的データは十分ではない。そこで今回我々は、いわゆる休肝日の取り方がアルコールによる肝障害にいかに関与するかについてラットモデルを用いて検討することを目的とした。

【方法】

4週齢のSD系雄性ラット（Charles River）24匹をLieber-Decarli手法により、アルコール含有液体飼料（オリエンタル酵母工業）あるいはその等カロリーを炭水化物で置換した液体飼料（オリエンタル酵母工業）で8週間のpair-feedingを行った。8週間の5%エタノール含有液体飼料給餌（5% EtOH, n=4：連日アルコール群）、8週間のコントロール液体飼料給餌（non-EtOH, n=4：コントロール群）、週に2日の連続した休肝日を設け残りの5日間は5%エタノール含有飼料を11週間投与した群（n=4：土・日休肝日アルコール群）、週に2日の間において休肝日を設けて残りの5日間は5%エタノール含有飼料を投与した群（n=4、水・日休肝日アルコール群）、8週間及び11週間の通常固型食給餌（n=8：固型食群）の計5群を作製した。各群のラットは心採血後、開腹を行い、すぐに肝臓を摘出し、左葉は中性緩衝ホルマリン液で固定し、右葉は液体窒素による急速凍結後、-80℃で保存した。血清を用いて、AST、ALT、ALP、T-CHO、TGを測定した。

【結果】

Pair-feedingによって、総エネルギー摂取量、総エタノール摂取量、体重について固型食群以外の4群間に有意な差は認めなかった。肝臓重量はアルコール群（6.2

±0.3 g) と休肝日アルコール群 (5.9±0.2 g (土・日休肝日アルコール群)、5.5±0.3 g (水・日休肝日アルコール群)) との間で有意な差が認められた。5%エタノール含有液体飼料を給餌した総エタノール摂取量は、3群でほぼ同様であった。

HE 染色による病理組織像では、連日アルコール群において中心静脈を中心に高度の脂肪滴沈着を認めた。休肝日アルコール群はアルコール群に比べ、脂肪滴沈着の減少がみられ、特に土・日休肝日アルコール群では著明に減少した。

血清 ALT 値は、5%エタノール含有液体飼料を給餌した 3 群間で有意な差 ($p<0.05$) が認められた (連日アルコール群>水日休肝日群>土日休肝日群)。血清 ALP 値は、連日アルコール群と土・日休肝日アルコール群間及び土・日休肝日アルコール群と水・日休肝日アルコール群間で有意な差 ($p<0.05$) が認められた。血清 T-CHO 値は、アルコール群と休肝日アルコール群間で有意な差 ($p<0.05$) が認められた。

【結語と考察】

ラットのアルコール性肝障害モデルにおける検討においては週 2 日の休肝日は間隔をおいて設定するよりも連続 2 日とする方が、病理組織像及び生化学検査 (ALT、ALP) 値異常の軽減に有効であった。

22. アルコール性肝障害における Protein S の肝 NKT 細胞活性化を介した病態への関与

○竹井謙之¹ 諸岡留美¹ 岩佐元雄¹ ガバザエステバン²

1) 三重大学 消化器内科

2) 三重大学 免疫学

Protein S exacerbates alcoholic hepatitis by stimulating liver natural killer T cells.

Yoshiyuki Takei¹, Rumi Mifuji-Moroka¹, Motoh Iwasa¹, Gabazza Esteban²

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

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

【目的】アルコール性肝障害(ALD)は、エタノール(EtOH)自体による肝毒性のみではなく、LPS による TLR4 活性化などの免疫異常が発症要因となっている。NKT 細胞は CD1d を認識し IFN- γ や IL-4 を分泌する免疫細胞であるが、ALD の病態形成への関与も推定されている。一方、Protein S(PS)は肝で産生されるビタミン K 依存性蛋白であるが、凝固阻害の他、アポトーシス抑制作用が注目されている。本研究では、PS が急性 ALD においてアポトーシス抑制を介して病態に関与するという作業仮説に基づき臨床的・基礎的研究を施行した。

【方法】臨床検討：アルコール性肝炎(肝炎所見が主体で線維化は軽微、n=11)、正常肝に発症した肝腫瘍(n=3)、健常者(n=4)を対象に、肝生検、肝切除検体を用いた PS、CD1d の組織染色、PCR による発現量評価、血漿を用いた PS 濃度測定を行った。基礎検討：ヒト PS 過剰発現(TG)マウスに 12 時間毎 3 回 25%EtOH を腹腔内投与する急性 ALD モデル、同マウスの単核細胞 MNCs を用いた *in vitro* の検討を施行した。

【成績】臨床検討：アルコール性肝炎、肝腫瘍、健常者の年齢、AST、 γ -GTP 値は、それぞれ 57 歳、87IU/L、384IU/L、62 歳、17IU/L、25IU/L、50 歳、12IU/L、15IU/L で、肝炎で AST、 γ -GTP が有意に高値であった。血漿 PS レベルは肝炎で有意に高値、免疫染色では PS および CD1d の陽性肝細胞は肝炎で有意な増加を示し、さらに、VA24JAQ(NKT 細胞マーカー)、IL-4、13、IFN- γ などの炎症性サイトカイン、Fas、FasL、caspase 3 も強発現しており、アルコール性肝炎では PS 産生増加、NKT 細胞活性化、肝細胞のアポトーシス亢進が示唆された。基礎検討：PS-TG マウスへの EtOH 投与により ALT、IFN- γ 、TNF- α の上昇、肝脂肪化が観察された。本モデルの肝から分離した MNCs を用いた検討で、肝 NKT 細胞のアポトーシス抑制、活性化亢進が示され、PS との共培養で増強したことより、肝障害には PS を介した NKT 細胞のアポトーシス抑制の関与が推定された。次に、NKT 細胞の PS 受容体が Mer であることを新たに証明、Mer 抗体により NKT 細胞のアポトーシス抑制が生じないこと、PS が肝細胞の Akt 経路を活性化させることを確認した。さらに、MNCs と EtOH で前処理した肝細胞の共培養により増強される肝 NKT 細胞の活性化は CD1d 抗体の投与で抑制され、EtOH

自体による肝細胞の CD1d 発現亢進が肝障害へ関与していることを見出した。

【考案と結語】急性 ALD では、PS の産生亢進、EtOH による肝細胞の CD1d 発現亢進、過剰な PS による NKT 細胞のアポトーシス抑制が相互に作用し病態を形成している。PS の制御が ALD の治療ターゲットとなり得ると考えられた。

23. アルコール性肝硬変の臨床的特徴

○藤本 正男, 佐藤 慎哉, 吉治 仁志
奈良県立医科大学 消化器内分泌代謝内科

Clinical characteristics of alcohol liver cirrhosis

Masao Fujimoto, Shinya Sato, Hitoshi Yoshi j i
Department of 3rd internal medicine, Nara medical university

【目的】近年肝炎ウイルスに対する薬剤治療の進展とともに C 型肝障害患者が減少する一方で、非 B 非 C 型(NBNC)肝障害患者が増加している。非 B 非 C 型肝硬変 (LC) の中ではアルコール (AL) 性の比率が最も高い。また NASH、成因不明 LC の発症への少量飲酒の関与について未解明の点が多く、AL は現在においても今だ重要な肝障害の原因の一つである。今回 AL 性 LC の頻度の年次の推移および臨床像を他の成因と対比しつつ検討した。

【対象と方法】過去に LC に対する入院治療歴がある 1998 年~2013 年末に診療した LC 1341 例を対象とした。

【成績】成因は B 型 14.7%、C 型 53.7%、B+C 型 1.4%で、NBNC は 30.2% (406 例)であった。NBNC 症例の成因割合は、AL 性 53.0%、AIH 8.4%、PBC 7.6%、NASH は 8.1%、成因不明例 13.1%で、AL 性の比率が最も高かった。患者に占める男性の頻度は全体で 67.4%であり、AL は 85.6%と極めて高率であった。また LC 診断時年齢は全体で男 59.1±11.8 女 61.4±11.0 と男性で若年であるのに対して、AL 性では男 56.9±11.7 女 49.5±12.0 と女性において有意に若年であった。16 年間の診療患者実数および成因割合の年次推移をみると C 型は 2004 年を peak として以後著減する一方で NBNC は著増し、AL 性でも増加傾向がみられた。前期 8 年と後期 8 年で比較すると NBNC は 17.6%→37.0%と著増し、AL 性では 11.0%→18.7%と AIH、NASH とともに有意な増加がみられた。肝癌合併例は 754 例あり死因の 51.9%を占めた。成因別の肝癌合併率は B 型・C 型で 75%程度と高率であったが、NBNC の諸疾患においても 23%~38%を占め、AL 性では 34.4%であった。胃食道静脈瘤は 94.5%で検索され、このうち硬化療法等の治療施行例は全体で 60.2%を占め、成因別では AL 性 68.9%、PBC 68.8%で両者は他の成因に比して有意に高率であった。肝癌以外の死因では肝不全 27%、他病死 17%、静脈瘤破裂 3%、消化管出血 1%で、他病死が大きな比重を占め、他病死の中では悪性新生物が 44.7%と高率であった。BMI は全症例で 23.6±4.4 で、成因別では NASH で 28.5±4.2 と有意に高値であり、AL では 23.2±4.4 と決して低くなかった。高血圧 (HT) 合併は全症例 33.3%に対し NASH 54.5%、糖尿病 (DM) は全症例 35.1%に対し NASH 51.5%、成因不明例 50.9%、脂質異常症 (HL) は全症例 6.3%に対し NASH 27.3%、成因不明例 17.0%、PBC 25.8%で、有意に高率であったが、AL 性についてはいずれについても有意な頻度差はみられなかった。

【考察と結語】NBNC 肝硬変の増加が問題となっているが、AL 性は NBNC 肝硬変の 53%と最も高い頻度を占めると同時に漸増傾向にあり、決して座視し得ない成因である。AL 性肝硬変の肝癌合併率は、B 型 C 型ほどには高くないものの 34.4%に達し、胃食道静脈瘤の治療頻度も高い。長期予後改善のためには肝癌、および胃食道静脈瘤に対する早期発見、治療が重要である。また診断時年齢は女性で有意に若年であり、女性飲酒者にみられる肝障害に注意を払う必要がある。

24. 緊急入院したアルコール性肝硬変・肝癌患者の現状

○尾下正秀

大阪警察病院 内科

Causes of the emergency hospital admission in patients with alcoholic liver cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma

Masahide Oshita

Department of Internal Medicine, Osaka Police Hospital

【目的】肝硬変・肝癌患者の入院は、黄疸・腹水などの肝不全症状の改善や肝細胞癌や静脈瘤の加療などを目的とすることが多い。しかし、肝疾患以外の併存した疾患・病態での入院も（特に、緊急入院例では）よくみられる。今回、当院に緊急入院したアルコール肝硬変および肝癌患者の入院目的について検討した。

【対象】2012年～2014年に当院に緊急入院となったアルコール性肝硬変あるいは肝癌患者84名（うち、肝癌患者17名）。男：女＝62：22、平均年齢65±13歳、年齢分布33～91歳、のべ入院件数112件。肝不全、静脈瘤出血および肝癌による入院を肝疾患関連とした。

【成績】緊急入院の原因として、肝疾患関連の病因は59件（53％）で、その内訳は、肝不全34件（30％）、静脈瘤出血21件（19％）、肝癌の悪化4件（4％）であった。非肝疾患での入院は53件（47％）で、主な病因は、非静脈瘤性消化管出血15件（13％）、感染症9件（8％）、脳神経疾患6件、電解質異常5件、他の悪性腫瘍4件であった。年齢別の検討では、70歳以上において、非肝疾患による緊急入院の割合が高かった（70歳以上56％、70歳未満46％）。

また、同時期に緊急入院となったアルコール以外の病因による肝硬変および肝癌症例における入院原因との比較検討では、アルコール性肝硬変および肝癌では、消化管出血による入院が高率に認められた（アルコール性およびアルコール以外の病因による肝硬変および肝癌の入院原因に占めるそれぞれの静脈瘤出血の割合は19％ vs. 8％、非静脈瘤出血の割合は13％ vs. 8％）。

【まとめ】当科で緊急入院となったアルコール性肝硬変・肝癌患者の入院の原因について上記の成績をえた。肝不全および静脈瘤・非静脈瘤を合わせた消化管出血がそれぞれ入院の原因の約3割程度であった。アルコール性肝硬変・肝癌患者において、緊急入院の病因に占める肝疾患関連の割合は半数程度にすぎず、肝疾患以外の疾患・病態にも注意をした診療が必要であると考えられた。

平成 28 年 1 月 23 日 (土) 09:04 - 09:37

一般演題 9

演題 25 ~ 27

座長 : 鈴木通博

(聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科)

25. 飲酒量から見た、線維化進行脂肪肝の拾い上げにおける FIB-4 Index の有用性について — 健診施設との病診連携を介した前向き検討 —

○留野渉¹⁾, 今城健人¹⁾, 小川祐二¹⁾, 本多靖¹⁾, 結束貴臣¹⁾, 馬渡弘典¹⁾, 藤田浩司¹⁾, 米田正人¹⁾, 斉藤聡¹⁾, 中島淳¹⁾
横浜市立大学肝胆膵消化器病学

Usefulness of the FIB-4 Index in the pickup of the patients with fatty liver disease with advanced fibrosis: the prospective study by quantity of alcohol consumption

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

Division of Gastroenterology and Hepatology, Yokohama City University
Graduate School of Medicine

【目的】 FIB-4 Index は一般健診及び日常診療で測定可能な年齢, AST, ALT, 血小板のみから算出され, NAFLD においては国内の妥当性確認試験でも線維化進行例の除外に有用であったと報告されているが, アルコール性脂肪肝 (Alcoholic fatty liver: 以下 AFL) においてその有用性を検討した報告は未だ少ない. 疾患理解と診断機会の乏しさから専門施設を受診していない脂肪肝患者は数多く存在し, 線維化進行した状態で発見されることも少なくないため, 健診機関から効率よく線維化進行例を拾い上げ専門治療を遅滞なく行うシステムの確立が必要である. 健診機関で FIB-4 Index を計算し, 高値例を当院で Transient elastography (TE) で肝硬度を測定し, 線維化進行例の拾い上げにおける FIB-4 Index の有用性を, 飲酒量毎に群別し前向きに比較検討を行った.

【方法】 2014 年 11 月から 2015 年 11 月まで単施設の健診施設を受診し, FIB-4 Index = 年齢(歳) × AST (IU/L) / (血小板数 × √ALT (IU/L)) が Shah ら (2009 年) の報告の low cut-off index (COI) 1.30 以上であった 94 例を対象とし飲酒量 (エタノール換算) により AFL 群 (n=14, 男: 60g/日, 女: 40g/日以上), NAFLD 群 (n=64, 男: 30g/日未満, 女: 20g/日未満), それ以外の中間群 (IM 群, n=16) に群別した. 全例に TE を用いて肝硬度を測定し, 線維化進行例 (F2 以上) の拾い上げにおける FIB-4 Index の陽性的中率と, 各群の特徴を検討した.

【結果】 TE で測定した線維化ステージ (F0/1/2/3/4) は AFL 群: 6/6/0/0/2 例, IM 群: 7/5/2/2/1 例, NAFLD 群: 17/21/15/5/5 例であった. 線維化進行例の囲い込みにおける FIB-4 Index の陽性的中率は AFL 群: IM 群: NAFLD 群でそれぞれ 14.2%: 25.0%: 39.6% であり, NAFLD 群では既存の報告と同等であったが, 特に AFL 群では NAFLD に比較して FIB-4 Index の有用性が低かった. AFL 群と NAFLD 群を比較すると FIB-4 Index を構成する各因子 (年齢, AST, ALT, 血小板数) に有意差は得られなかったが, AST/ALT 比が AFL 群で有意に高値 (1.17 対 0.94, $p = 0.035$) であり, この影響を受けて AFL 群では肝硬度に比して FIB-4 Index が高く算出された (偽陽性者が増加した) 要因が示唆された. AFL 群で FIB-4 Index が真の陽性となった 2 例は飲酒量 100g/日以上 の飲酒を長年に継続していた症例であったが, 少数の検討であり一定の傾向を得るには至らなかった.

【結語】 健診受診者の脂肪肝症例に線維化進行例は少なからず含まれ、今回の試みで速やかに専門治療を行う事ができた。アルコール性脂肪肝では線維化進行例の拾い上げに FIB-4 Index を用いると偽陽性者が多く注意が必要である。今後の症例数蓄積により更なる検討が望まれる。

26. 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)経時的診療における Controlled Attenuation Parameter (CAP) 測定の有用性

○菊池 真大^{1,2)}, 西崎 泰弘²⁾, 梅田 瑠美子²⁾, 鶴谷 康太²⁾, 塩澤 宏和²⁾, 菊池 美穂¹⁾, 堀江 義則³⁾, 金井 隆典⁴⁾

- 1) 国立病院機構東京医療センター 消化器内科
- 2) 東海大学東京病院 消化器内科
- 3) 国際医療福祉大学山王メディカルセンター 消化器内科
- 4) 慶應義塾大学 消化器内科

Utility of Controlled Attenuation Parameter for longitudinal medical care in non-alcoholic fatty liver disease

Masahiro Kikuchi^{1,2)}, Hiroyasu Nishizaki²⁾, Rumiko Umeda²⁾, Kota Tsuruya²⁾, Hirokazu Shiozawa²⁾, Miho Kikuchi¹⁾, Yoshinori Horie³⁾, Takanori Kanai⁴⁾

- 1) Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center
- 2) Division of Gastroenterology, Tokai University Tokyo Hospital
- 3) International University of Health and Welfare, Research Centre of Clinical Medicine, Sanno Medical Center
- 4) Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine, Keio University

【背景・目的】以前に我々は、Fibroscan@502Touch(Echosens 社)を使用した Controlled Attenuation Parameter (CAP) 値の測定が、肝臓の脂肪定量化を明確にし、NAFLD 診断、さらには動脈硬化素因などの生活習慣病の早期介入に有用であることを報告した。今回は定期通院している外来患者を対象に、約半年後の経過における身体測定や採血データ、Fibroscan 測定値の変化を調べ、NAFLD 患者とそれ以外の患者での結果を比較検討した。

【方法】5 から 6 か月後に Fibroscan を測定しえた当院外来通院中の患者 (エタノール 1 日 20g 以上の症例は除く) 123 例を対象とした。NAFLD 84 例に対して、それ以外の肝疾患 (Others : ウイルス性、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変など) 39 例とした。半年間で新たに薬物治療を開始した症例は除き、脂肪肝症例には食事、運動療法をすすめた。CAP 値は、空腹の状態で測定し、同じ測定者が施行した。同時に、身体測定と各種採血マーカーを測定し比較した。

【結果】NAFLD では体重の減少を認め、CAP 値の著明な改善を認めた (Before 298 dB/m, After 286 dB/m, $p=0.0015$ (Paired T test))。また、GOT、GPT、 γ -GTP も改善した。一方で、Others 群では体重減少傾向がみられたものの、他のマーカーには変化がなかった。

【考察・結語】約半年間の経過で NAFLD 患者では、体重減少や CAP の低下、肝機能障害の改善がみられた。臨床現場において、定量化された CAP 値を示すことがより明確なメルクマールとなり、結果として患者の治療意欲、モチベーションの向上につながった可能性が高い。Fibroscan を使った CAP 測定が NAFLD の経過観察に有用であり、脂肪肝改善に寄与する可能性を示唆した。

27. 慢性肝疾患における MRI を用いた肝内鉄沈着と肝病態の検討

○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

Assessment of hepatic iron deposition in chronic liver disease including 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(CH-C)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り、また CH-C 同様に瀉血療法が肝障害を改善するとの報告もなされているが、その見解は一定していない。本研究では、鉄沈着が肝病態進展に関与すると考えられる CH-C、ALD、NAFLD と関与に乏しいとされる B 型慢性肝炎(CH-B)について、MRI の IDEAL IQ を用いた Star Map による肝内鉄沈着を評価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～2015 年 8 月までに肝生検を施行した慢性肝疾患患者 244 人 [ALD: 20 人、NAFLD: 162 人、CH-C: 52 人、B 型慢性肝炎(CH-B): 17 人] を対象とした。肝病理については、ALD 及び NAFLD では肝細胞の脂肪化、肝内炎症、肝細胞風船様膨化、NAFLD activity score (NAS) 及び肝線維化に分けて検討した。CH-C 及び CH-B では新犬山分類を用いて評価した。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で沈着の程度を、定量については原子吸光度で測定した。

【成績】

R2* 値は肝組織鉄沈着及び定量と有意な相関を示した。さらに R2* 値は ALD、NAFLD、CH-C で血清 ALT 値と有意な相関を呈したが、CH-B では相関を認めなかった。肝病理の検討では、ALD、NAFLD 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。CH-C では肝内炎症と有意な相関を認めたが、CH-B では明らかな相関を認めなかった。多変量解析により、NAFLD では R2* 値は肝内炎症及び風船様膨化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 ($r^2=0.315$) もの、肝病理との比較では CH-C、CH-B では相関を認めず、また ALD、NAFLD では肝内炎症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 値は肝病態の指標とはならないとの報告もある。本検討では、肝内の鉄沈着の程度は ALD、NAFLD 共に肝内炎症及び風船様膨化と、CH-C では肝内炎症と相関を示すも CH-B では有意な相関を認めなかった。研究会では若干の肝内鉄代謝の検討を追加して報告したい。

Better Health, Brighter Future



タケダから、世界中の人々へ。より健やかで輝かしい明日を。

一人でも多くの人に、かけがえない人生をより健やかに過ごしてほしい。タケダは、そんな想いのもと、1781年の創業以来、革新的な医薬品の創出を通じて社会とともに歩み続けてきました。

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から治療・治癒にわたる多様な医療ニーズと向き合っています。その一つひとつに応えていくことが、私たちの新たな使命。よりよい医薬品を待ち望んでいる人々に、少しでも早くお届けする。それが、いつまでも変わらない私たちの信念。

世界中の英知を集めて、タケダはこれからも全力で、医療の未来を切り拓いていきます。

www.takeda.co.jp

武田薬品工業株式会社

NK

Speciality, Biosimilar & Generic
plus IVR

消化器領域の製品ラインナップ

抗悪性腫瘍剤 特許・原研医薬品*

動注用アイエコール 50mg・100mg

シスプラチン製剤

代謝拮抗剤 特許・原研医薬品*

エヌケ-エスワン 配合カプセルT20・T25

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤

抗悪性腫瘍剤 特許・原研医薬品*

パクリタキセル 注 30mg/5mL
100mg/16.7mL 「NK」

パクリタキセル製剤

抗悪性腫瘍剤 特許・原研医薬品*

ランタ 10mg/20mL
25mg/50mL
50mg/100mL

Randa Inj. シスプラチン製剤

*注意 - 医師等の処方箋により使用すること

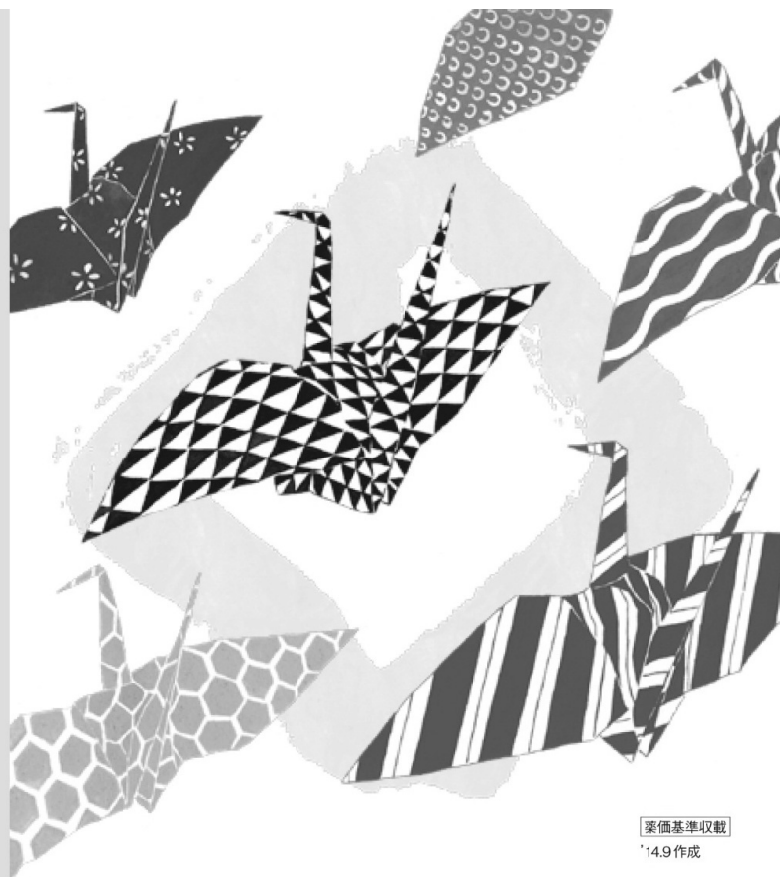
資料請求先

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

日本化薬医薬品情報センター
0120-505-282 (フリーダイヤル)

日本化薬医薬品情報
<http://mink.nipponkayaku.co.jp>

※警告、禁忌、効能・効果、用法・用量、
使用上の注意などは、製品添付文書をご参照ください。



薬価基準収載

'14.9作成



People
Product
Partnership
Science
Service & Solution

**ゴールを目指す
気持ちは一つ
糖尿病に立ち向かいます**

私たちは、薬物治療にとどまらず、
食事療法や運動療法など、
糖尿病治療全般に関わる情報提供を、
積極的に行ってきました。
今後もさらに、多角的なアプローチで、
ソリューションを提供いたします。
糖尿病領域における
真のパートナーを目指して——
これまでも、これからも、
MSDはチャレンジしつづけます。

MSD Diabetes Solutions™

MSD株式会社
〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msd.co.jp/>

2014年11月作成
JAN14AD476-1116

プロトンポンプ・インヒビター エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル

ネキシウム®カプセル 10mg
20mg

薬価基準収載 処方箋医薬品^{注)}

注) 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、効能・効果に関連する使用上の注意、
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。

販売元(資料請求先) **第一三共株式会社**
Daiichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1

製造販売元(資料請求先) **アストラゼネカ株式会社**
大阪市北区大深町3番1号
0120-189-115
(問い合わせセンター/ダイヤル/メディカルインフォメーションセンター)

2015年1月作成





経口そう痒症改善剤 劇薬、処方箋医薬品^注 **レミッチ[®]** カプセル2.5 μ g
REMITCH[®]
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

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、添付文書をご参照ください。

一般名：ナルフラフィン塩酸塩

製造販売元
東レ株式会社
 東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

販売元(資料請求先)
鳥居薬品株式会社
 東京都中央区日本橋本町3-4-1
 お客様相談室 TEL0120-316-834

提携
日本たばこ産業株式会社
 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

プロモーション提携(資料請求先)
 (慢性肝疾患患者におけるそう痒症)
大日本住友製薬株式会社
 大阪府中央区道頓町 2-6-8
【くすり情報センター】 TEL0120-034-389

2015年5月作成



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

ミカルディス[®] 錠 20mg
 40mg
 80mg

テルミサルタン

処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋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拮抗薬配合剤 **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、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋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/利尿薬配合剤 **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

処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋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
【資料請求先】メデイカルインフォメーションセンター ☎0120-189-371

製造販売 **日本ベー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: Dセンター

2015年4月作成

人も地球も健康に Yakult



薬価基準収載

<p>抗悪性腫瘍剤(イリノテカン塩酸塩水和物) 劇薬・処方箋医薬品※</p> <p>カンプト®点滴静注 40mg 100mg</p>	<p>抗悪性腫瘍剤(オキサリプラチン) 毒薬・処方箋医薬品※</p> <p>エルプラット®点滴静注液 50mg 100mg 200mg</p>	<p>遺伝子組換えヒトG-CSF誘導体制剤(ナルトグラスタム(遺伝子組換え)) 処方箋医薬品※</p> <p>ノイアップ®注 25 100 50 250</p>
<p>代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤(ゲムシタビン塩酸塩) 劇薬・処方箋医薬品※</p> <p>ゲムシタビン点滴静注用 200mg「ヤクルト」</p>	<p>タキソイド系抗悪性腫瘍剤(ドセタキセル) 毒薬・処方箋医薬品※</p> <p>ドセタキセル点滴静注 20mg/1mL 80mg/4mL「ヤクルト」</p>	<p>抗悪性腫瘍剤(シスプラチン) 毒薬・処方箋医薬品※</p> <p>シスプラチン点滴静注 10mg 25mg「マルコ」 50mg</p>
<p>抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤(イマチニブメシル酸塩) 劇薬・処方箋医薬品※</p> <p>イマチニブ錠 100mg 200mg「ヤクルト」</p>	<p>アロマターゼ阻害剤、閉経後乳癌治療剤(レトロゾール) 劇薬・処方箋医薬品※</p> <p>レトロゾール錠 2.5mg「ヤクルト」</p>	<p>骨吸収抑制剤(ゾレドロン酸水和物) 劇薬・処方箋医薬品※</p> <p>ゾレドロン酸 4mg/100mLパウダー 点滴静注 4mg/5mL「ヤクルト」</p>
<p>活性型薬酸製剤(レボホリナートカルシウム) 処方箋医薬品※</p> <p>レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」 100mg</p>	<p>5-HT₂受容体拮抗性制吐剤(インジセトロン塩酸塩) 劇薬・処方箋医薬品※</p> <p>シンセロン®錠 8mg</p>	<p>前立腺癌治療剤(フルタミド) 劇薬・処方箋医薬品※</p> <p>フルタミド錠 125「KN」</p>
<p>副腎癌化学療法剤、副腎皮質ホルモン合成阻害剤(ミトタン) 劇薬・処方箋医薬品※</p> <p>オペプリム®</p>	<p>※注意一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」等については添付文書をご参照ください。 2015年6月作成</p>	

ALTAT® H₂受容体拮抗剤

薬価基準収載

日本薬局方 ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル

アルタット®カプセル37.5mg

日本薬局方 ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル

アルタット®カプセル75mg

【劇薬、処方箋医薬品(注)】注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

日本薬局方 注射用ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩

アルタット®静注用75mg

アルタット®細粒20%

(ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放性細粒剤)



■効能・効果、用法・用量、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)
あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

2015年6月



選択的DPP-4阻害剤 - 糖尿病用剤 -

薬価基準収載



グラクティブ錠

12.5mg
25mg
50mg
100mg

シタグリブチンリン酸塩水和物錠

GLACTIV

処方箋医薬品[※]

注) 医師等の処方箋により使用すること

資料請求先

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号



●効能・効果、用法・用量、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。

2014年8月作成

生きてまます腸まで届く

生菌製剤

ミヤBM[®]細粒

MIYA-BM[®] FINE GRANULES

生菌製剤

ミヤBM[®]錠

MIYA-BM[®] TABLETS

酪酸菌(宮入菌)製剤

Clostridium butyricum MIYAIRI 株

【効能・効果】腸内菌叢の異常による諸症状の改善

【用法・用量】<ミヤBM 細粒>通常、成人1日1.5g~3gを3回に分経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

<ミヤBM 錠>通常、成人1日3~6錠を3回に分経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】1. 副作用: 宮入菌を有効成分とする製剤(宮入菌製剤)を使用した症例641例中、報告された副作用は無かった。
2. 適用上の注意: アミノフィリン、イソニアジドとの配合により着色することがあるので、配合を避けることが望ましい。

その他の使用上の注意につきましては添付文書をご参照ください。

キラリと光るグローバルプロバイオティクス製薬企業

Miyarisan ミヤリサン製薬株式会社

資料請求先: [本社学術部] 東京都北区上中里1丁目10-3 TEL03-3917-1191 FAX03-3940-1140 URL <http://www.miyarisan.com>

薬価基準収載



2012年2月作成 CBM/001/201202/ada5



選択的SGLT2阻害剤 -2型糖尿病治療剤- 薬価基準収載

デベルザ[®]錠20mg

トホグリフロジン水和物錠 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、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。



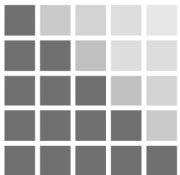
製造販売元(資料請求先)
興和株式会社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

販売元
興和創薬株式会社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

15.1 作成



選択的DPP-4阻害剤 -2型糖尿病治療剤- 薬価基準収載



スイニー[®]錠100mg

SUINY[®]100

(アナグリプチン錠)

※ 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、禁忌を含む使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意等は添付文書をご参照ください。



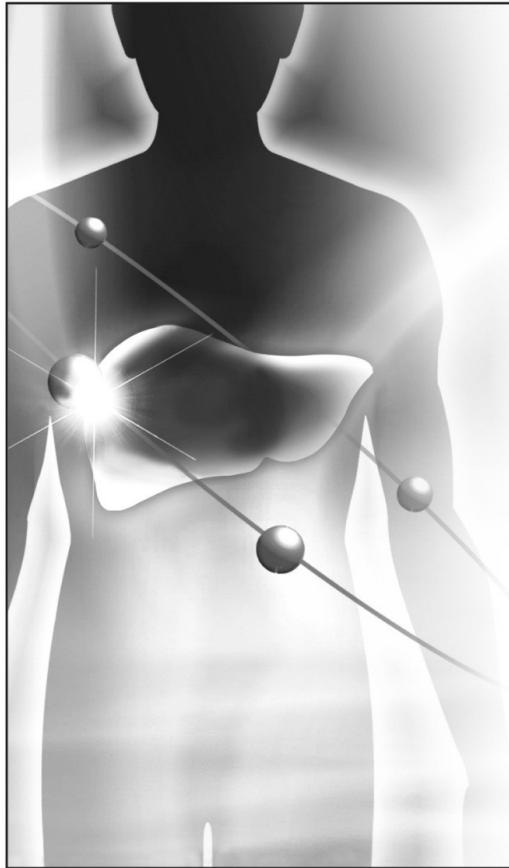
発売元(資料請求先)
興和株式会社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

販売元
興和創薬株式会社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14



製造販売元
株式会社 三和化学研究所
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631

14.11 作成



処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
 肝臓疾患用剤・アレルギー用薬 [薬価基準収載]

強力ネオミノファーゲン®P 静注 20mL

強力ネオミノファーゲン® 静注 20mL
 静注 5mL

強力ネオミノファーゲン® 静注シリンジ 20mL
 静注シリンジ 40mL

肝臓疾患用剤・アレルギー用薬 [薬価基準収載]

グリチロン®配合錠

GLYCYRON®Tablets
 <グリチルリチン酸—アンモニウム・グリシン・DL-メチオニン配合錠>

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

製造販売元

株式会社 **ミノファーゲン製薬**
 東京都新宿区西新宿 3-2-11

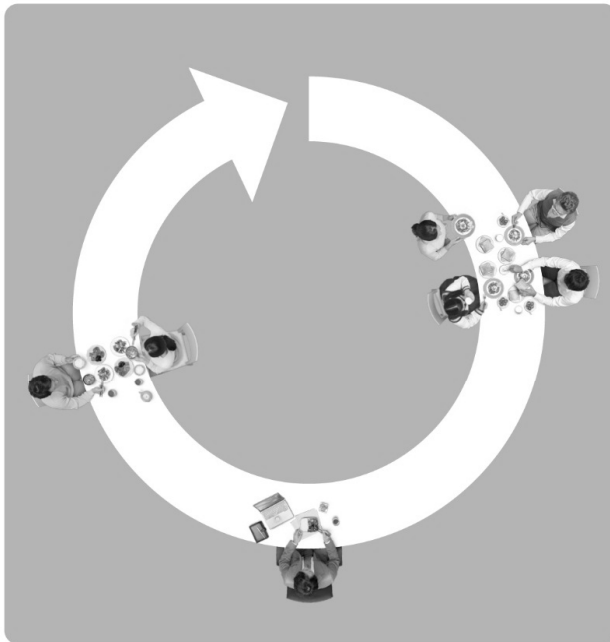
販売元

Eisai エーザイ株式会社
 東京都文京区小石川 4-6-10

製品情報お問い合わせ先：

株式会社ミノファーゲン製薬 くすり相談窓口 03-5909-2322
 エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 9~18時(土、日、祝日9~17時)

SMC1503M02



選択的DPP-4阻害剤—2型糖尿病治療剤— [薬価基準収載]

テネリア錠 20mg

TENELIA® Tablets 20mg (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物錠)

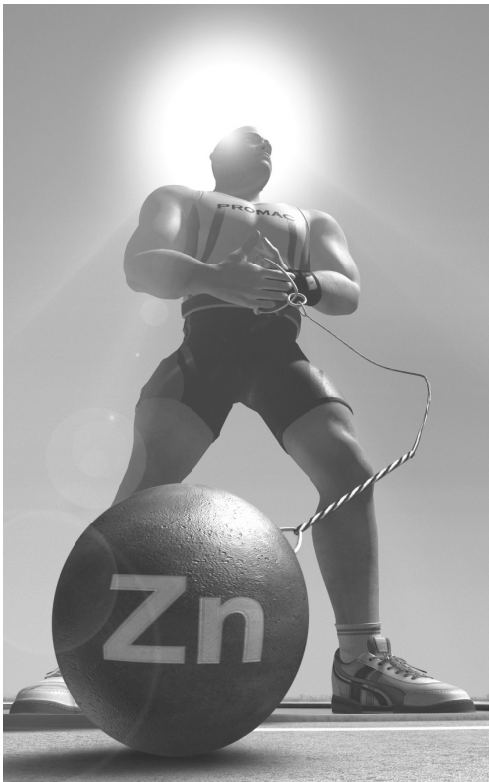
処方せん医薬品 (注意—医師等の処方せんにより使用すること)

効能・効果、用法・用量、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)
田辺三菱製薬株式会社
 大阪市中央区北浜 2-6-18

販売元(資料請求先)
第一三共株式会社
 Daiichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

2013年8月作成



亜鉛含有胃潰瘍治療剤 Promac® D tablets 75 ・ granules 15%

プロマック® D錠75

ポラプレジンク口腔内崩壊錠

薬価基準収載

プロマック® 顆粒15%

ポラプレジンク製剤

薬価基準収載

効能・効果、用法・用量、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) 〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町10-11

ゼリア新薬工業株式会社

(資料請求先) お客様相談室 ☎03 (3661) 0277

分岐鎖アミノ酸製剤
日本薬局方
インロイシン・ロイシン・バリン顆粒

リバクト® 配合顆粒
LIVACT® 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® JELLY ●薬価基準収載

肝不全用成分栄養剤

ヘパNED® 配合内用剤
HEPAN ED® ●薬価基準収載

処方せん医薬品^{※1}
肝不全用アミノ酸注射液

モリヘパミン® 点滴静注
MORIHEPAMIN® ●薬価基準収載

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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。

〔資料請求先〕
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

2013年6月作成
LIV3・JB52-0613・KK



血漿分画製剤(液状・静注用免疫グロブリン製剤)

献血ヴェノグロブリン® IH5% 静注 0.5g/10mL・1g/20mL・2.5g/50mL 5g/100mL・10g/200mL

Venoglobulin® IH5% i.v. 0.5g/10mL・1g/20mL・2.5g/50mL・5g/100mL・10g/200mL 献血 (生物学的製剤基準 ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン)

特定生物由来製品 処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

血漿分画製剤(血液凝固阻止剤)

薬価基準収載

ニアート® 静注用 500単位 1500単位

Neuart® i.v. 500units・1500units 献血 (生物学的製剤基準 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ)

特定生物由来製品 処方箋医薬品 (注意-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)

JB 一般社団法人
日本血液製剤機構

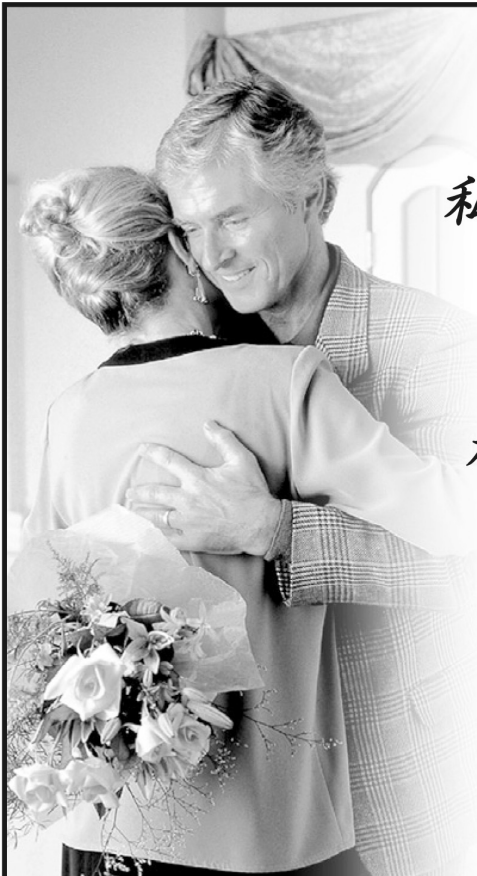
東京都港区浜松町2-4-1

※効能・効果、用法・用量、禁忌、原則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。

VGX-NAT(A4 1/2)2015年3月作成

[資料請求先]

一般社団法人 日本血液製剤機構 **くすり相談室** 〒105-6107 東京都港区浜松町2-4-1 医療関係者向け製品情報サイト <http://www.jpbo.or.jp/med/di/>



私たちは人びとの健康を高め
満ち足りた笑顔あふれる
社会づくりに貢献します。



大鵬薬品

<http://www.taiho.co.jp/>



 **HUMIRA**[®]
adalimumab

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^{注)}

ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

ヒュミラ[®] 皮下注40mg
シリンジ0.8mL

<皮下注射用アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤>

HUMIRA[®]

注)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添付文書をご参照ください。

製造販売(輸入)元

アッヴィ合同会社
東京都港区三田 3-5-27

販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

製品情報お問い合わせ先: エーザイ株式会社 hhcホットライン

PP--JP-0049
HUR1409M01

フリーダイヤル 0120-419-497 9~18時(土、日、祝日 9~17時)



abbvie



ECLusys[®] Reagent Line-up

ロシュだから、エクルーシスだから、測定領域をここまでカバー。

循環器、甲状腺、感染症、そして婦人科など、いまや検査は疾患をしっかりと見据える時代。さらにECLIA(電気化学発光免疫測定法)との組み合わせによる迅速検査が、疾患毎の早期診断・治療による診療レベルの向上につながっています。高感度で短時間測定、さらにワイドレンジ。これがエクルーシス試薬が皆さまとかわす3つのお約束。

革新的な測定原理に裏打ちされたデータは検査室の付加価値創造に。ロシュ・ダイアグノスティックスの提案は、まず現場の皆さまのニーズ、ベネフィットを考えることから始めます。

COBAS and LIFE NEEDS ANSWERS are trademarks of Roche.

©2010 Roche

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
〒105-0014 東京都港区芝2-6-1
<http://www.roche-diagnostics.jp/>
カスタマーサポートセンター ☎0120-600-152

エクルーシス測定項目一覧

61項目のラインナップ *発売予定項目 **研究用

腫瘍マーカー	性腺関連ホルモン	感染症関連
CEA	LH	HBsAg
AFP	FSH	Anti-HBs
PSA	Prolactin	Anti-HBc
freePSA	Estradiol	Anti-HBc IgM
CA19-9	Progesterone	HBsAg
CA125	Testosterone	Anti-HBe
CA15-3	HCG-β	Anti-HAV
CA72-4	HCG	Anti-HAV IgM
CYFRA	その他ホルモン	Anti-HCV
NSE	Insulin	HIV Combi
ProGRP*	C-peptide	香蘭油
甲状腺関連	Cortisol	whole PTH
TSH	ACTH	PTH(intact)
FT4	hGH	Osteocalcin
FT3	心筋マーカー	total-P1NP
Ts	TnT hs	β-Ctx
Ts	NT-proBNP	その他
Tg	Myoglobin	IgE
Anti-Tg	CK-MB	Ferritin
Anti-TPO	Digoxin	Folate
TRAb		Vitamin B12
Calcitonin*		プロカルシトニン
		Tacrolimus
		Cyclosporine
		IL-6**



cobas[®]
Life needs answers

いま、高コレステロール血症治療に “吸収阻害”という選択。

Zetia®

【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) 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者【重要な基本的注意】の項参照】

【効能・効果】

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
2. ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については、HMG-CoA還元酵素阻害剤及びLDLアフェーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

【用法・用量】

通常、成人にはエゼチミブとして1回10mgを1日1回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

【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) シクロスポリンを投与中の患者【相互作用】の項参照】
 - (2) 肝機能障害のある患者【薬物動態】「1.血漿中濃度」(3)の項参照】
 - (3) 糖尿病患者【空腹時血糖の上昇が報告されている。【臨床成績】「3.その他」(4)の項参照】
2. 重要な基本的注意
 - (1) あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
 - (2) 甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、肺炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は、原疾患の治療、薬剤の切り替え等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。
 - (3) 本剤は中等度又は重度の肝機能障害を有する患者には投与しないことが望ましい。【本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。【薬物動態】「1.血漿中濃度」(3)の項参照】
 - (4) 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合、併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤の添付文書を必ず参照し、【使用上の注意】の禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の記載を確認すること。また、肝機能検査を、併用開始時及び併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤の添付文書で推奨されている時期に実施すること。
 - (5) フィbrates系薬剤との併用に関しては、有効性及び安全性が十分に確認されておらず、併用しないことが望ましい。【フィbrates系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。本剤はイヌで胆のう

胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。【その他の注意】(1)及び(2)の項参照】
(6) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

●陰イオン交換樹脂：コレステミド、コレステラミン等●シクロスポリン●クマリン系抗凝固剤：ワルファリン等

4. 副作用

承認時までの長期投与試験を含む臨床試験(HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用投与を含む)で、副作用は504例中95例(18.8%)に認められた。主なものは、便秘15件(3.0%)、発疹12件(2.4%)、下痢11件(2.2%)、腹痛10件(2.0%)、腹部膨満及び悪心・嘔吐のそれぞれ8件(1.6%)であった。また、臨床検査値の異常変動は504例中61例(12.1%)に認められた。主なものは、 γ -GTP上昇13件^{注1)}(2.6%)、CK(CPK)上昇11件^{注2)}(2.2%)、ALT(GPT)上昇11件^{注3)}(2.2%)であった。

注1) 基準値上限の3倍以上2件
注2) 基準値上限の10倍以上1件
注3) 全て基準値上限の3倍未満

(1) 重大な副作用

- 1) 過敏症(頻度不明)：アナフィラキシー、血管神経性浮腫、発疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 2) 横紋筋融解症(頻度不明)：本剤との因果関係は確立していないが、まれに横紋筋融解症、ミオパシーの報告があるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。特に、本剤をHMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合、併用薬の添付文書のモニタリングに関する記載を参照すること。
- 3) 肝機能障害(頻度不明)：AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等を伴う肝機能障害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、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

●その他の使用上の注意等の詳細は添付文書をご参照ください。

小腸コレステロールトランスポーター阻害剤 薬価基準収載
— 高脂血症治療剤 —

ゼチーア®錠10mg

エゼチミブ錠

Zetia®

処方箋医薬品

(注意—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】

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

http://www.msd.co.jp/

【MSDカスタマーサポートセンター】

医療関係者の方 0120-024-961

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)



販売元【資料請求先】

バイエル薬品株式会社

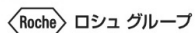
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

http://www.bayer.co.jp/byl

ZET15AD013-0217

2015年2月作成

すべての革新は患者さんのために



COPEGUS®



抗ウイルス剤
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

コペガス[®]錠200mg

COPEGUS[®] リバビリン錠

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

© F. ホフマン・ラ・ロシュ社 (スイス) 登録商標

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

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

〔資料請求先〕

製造販売元 **中外製薬株式会社**

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

2015年6月作成

家を建てた。

あらゆることが妻主導で決まっていくなかで、
父親として譲れないことがあった。

「ずっと安心して暮らせる家を」

ソファに腰かけながら妻と子どもたちの笑顔を見ていると
この家を選んでよかったなと思う。

幸せとは絶対的なものではない。

だからこそ、時を重ね、その絆を確かなものにしていくのだ。

責任…いや、そんな偉そうなものではなく、
父親としての覚悟みたいなものかもしれない。

どんなことがあろうとも、ずっと、一緒に。

人生をもう一度やりなおすことがあっても、
わたしはきっと、この家族、そしてこの家を選ぶ。

ここで、一緒に。
ダイワハウス。

xevo
[ジーヴォ]

xevo

検索



大和ハウス工業株式会社〈戸建住宅〉
東京本社 住宅事業推進部 東京都千代田区飯田橋3丁目13番1号 〒102-8112
Tel 03-5214-2172 Fax 03-5214-2176
本社 住宅事業推進部 大阪市北区梅田3丁目3番5号 〒530-8241
Tel 06-6342-1300 Fax 06-6342-1593
建設業許可番号・国土交通大臣許可(特-22)第5279号 宅地建物取引業者免許番号・国土交通大臣(14)第245号
www.daiwahouse.co.jp

お問い合わせ先
住宅コンタクトセンター
0120-590-956
受付時間:9:00~21:00(年末年始 除く)

協賛企業

(2015年12月現在 / 五十音順)

味の素製薬株式会社

あすか製薬株式会社

アステラス製薬株式会社

アストラゼネカ株式会社

アヅヴィ合同会社

エーザイ株式会社

エーディア株式会社

エフアイエス株式会社

MSD 株式会社

大塚製薬株式会社

小野薬品工業株式会社

グラクソ・スミスクライン株式会社

興和創薬株式会社

ゼリア新薬株式会社

第一三共株式会社

大日本住友製薬株式会社

大鵬薬品工業株式会社

大和ハウス工業株式会社

武田薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

中外製薬株式会社

日本化薬株式会社

日本血液製剤機構

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

バイエル薬品株式会社

ブリistolマイヤーズ株式会社

ミヤリサン製薬株式会社

ヤクルト製薬株式会社

ロシュ・ダイアグノスティック株式会社

(五十音順)

ブリistol・マイヤーズ株式会社は
肝疾患などの深刻な病気を有する
患者さんに貢献できるよう
革新的な医薬品の開発、提供を
これまでも、これからも続けてまいります

ブリistol・マイヤーズ株式会社 ウイルス性肝炎治療製品ラインナップ



抗ウイルス剤/HCV NS5A複製複合体阻害剤

薬価基準収載

ダクラインザ[®]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)



抗ウイルス化学療法剤

エンテカビル水和物錠

バラクルード[®]錠 0.5mg

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)

薬価基準収載

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

ブリistol・マイヤーズ株式会社

〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1

資料請求先：メディカル情報部

TEL：0120-093-507



2014年9月作成