

第 36 回
アルコール医学生物学研究会学術集会
Japanese Society for Biomedical Research on Alcohol
(JASBRA)

プログラム・抄録集

会期：2017年1月27日(金)・28日(土)

会場：新横浜プリンスホテル

〒222-8533 神奈川県横浜市港北区新横浜3-4

当番会長：鈴木通博
聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科
(川崎市立多摩病院)
〒216-8511川崎市宮前区菅生2-16-1
TEL:044-977-8111 FAX:044-977-8924
E-MAIL: jasbra2017@marianna-u.ac.jp
HP: <http://plaza.umin.ac.jp/jasbra/sub15.html>

第 36 回アルコール医学生物学研究会学術集会開催あたって

2017 年（平成 29 年）1 月 27 日（金）・28 日（土）の両日にわたり、横浜市神奈川区の新横浜プリンスホテルにおきまして、第 36 回アルコール医学生物学研究会学術集会が開催されます。歴史と伝統のある本学術集会を開催させていただけることとなり、誠に光栄に存じます。

本学術集会は、生体におけるアルコールの代謝機構と全身諸臓器に及ぼす影響に関する研究の進歩・発展に貢献することを目的とし、昭和 56 年以来、毎年 1 回開催されています。参加者は、内科学、薬理学、法医学、精神医学、アルコール飲料開発など多分野の研究者であり、毎回、学際的で活発な討論がなされます。この熱い議論を通して、多くの諸先輩がたが築いてきた伝統あるアルコール医学を継承すると同時に、新たな学問の進歩を触発してきました。

第 36 回は、「アルコール医学とその広がり」と題し、アルコールを主題に据えた発表を幅広く募りたいと考えております。また副題に「不易流行」と掲げ、いつまでも変化しない本質的なアルコール医学を忘れない中にも、周辺領域の進歩や、新しく変化を重ねている社会の動きも取り入れていくことを副次目標に掲げました。

周辺領域の進歩としてはアルコールの主たる代謝臓器である肝臓の血流に焦点を当てたシンポジウムを企画しております。また、社会の変化については平成 26 年の施行から約 2 年を経たアルコール健康対策基本法を取り上げ、特別講演をいただく予定となっております。

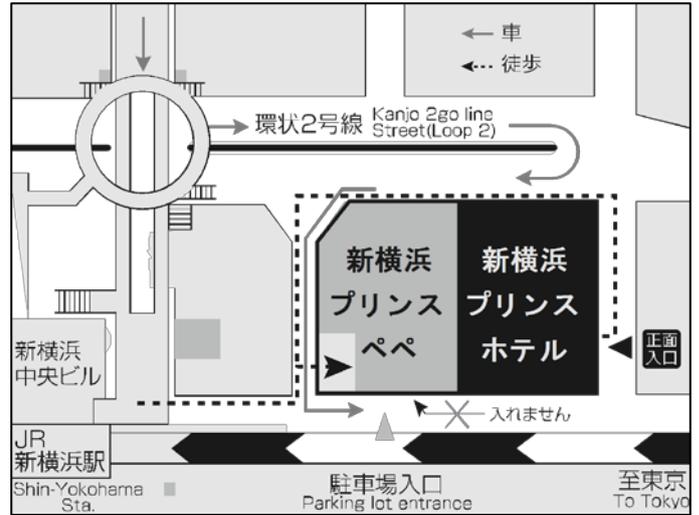
多分野からたくさんの皆様にご参加いただき、充実した議論を通し、実りある学術集会となるよう鋭意努力して参る所存です。先生方におかれましても、積極的なご参加をお願い申し上げます。

第 36 回アルコール医学生物学研究会学術集会
会長 鈴木通博
聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科

交通のご案内

新横浜プリンスホテル

〒222-8533 神奈川県横浜市港北区新横浜3-4
TEL.045-471-1111 FAX.045-471-0303



◆電車でお越しの場合

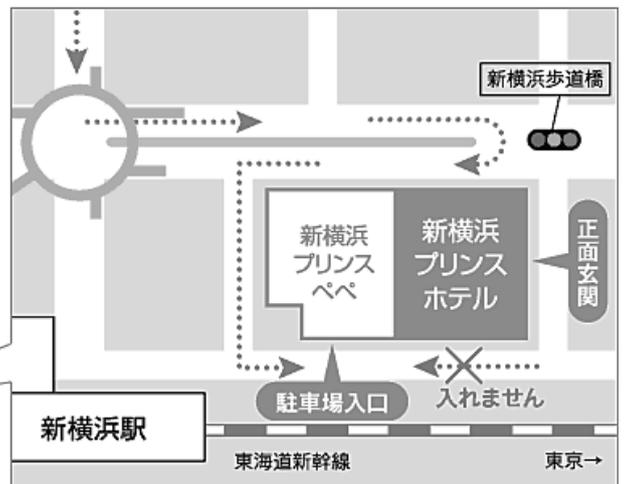
東海道新幹線(JR東海)・JR横浜線(JR東日本)・市営地下鉄ブルーライン
「新横浜駅」3番出口から徒歩約2分

横浜	横浜市営地下鉄ブルーライン	約11分	新横浜	JR 東海道新幹線	約11分	品川
元町中華街	みなとみらい線～JR 横浜線	約21分		JR 東海道新幹線	約17分	東京
静岡	JR 東海道新幹線	約45分		JR 横浜線～東急東横線	約27分	渋谷
名古屋	JR 東海道新幹線	約1時間21分		横浜市営地下鉄ブルーライン～京急空港線	約43分	羽田空港
新大阪	JR 東海道新幹線	約2時間14分		横浜市営地下鉄ブルーライン～成田エクスプレス	約1時間15分	成田空港

◆お車でお越しの場合



東名高速道路	横浜青葉 I.C. から	約12km(平常時約25分)
第三京浜道路	港北 I.C. から	約3km(平常時約5分)
羽田空港	リムジンバス	平常時約45分



お知らせとご案内

1. 参加者の皆様へ

- (1) 学会会場 新横浜プリンスホテル 4階「千鳥」
- (2) 総合案内 平成29年1月27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。

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 PC 受付（講演会場入口付近）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。
 - 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 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。

○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 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. 懇親会

(1) 日 時： 平成 29 年 1 月 27 日 (金) 18:30~20:30

(2) 会 場： 新横浜プリンスホテル 4 階「若菜」

(3) 参加申込： 総合受付にて参加費 3,000 円をお支払いの上、ご参加ください。

日程表 1月27日(金)

開場 8:30

10:10-10:15	開会の辞 会長 鈴木 通博(聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科)
10:15-10:48	一般演題1 座長 藤宮 龍也(山口大学大学院医学系研究科 法医学講座)
10:48-11:21	一般演題2 座長 西原 利治(高知大学 消化器内科学)
11:21-11:54	一般演題3 座長 土島 睦(金沢医科大学 肝胆膵内科学)
休憩	
12:00-13:00	ランチョンセミナー (共催:MSD株式会社) 座長 鈴木 通博(聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科) 「C型肝炎 — 残された課題 —」 演者 四柳 宏(東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野) 「肝内脂肪量の評価と基準値の設定について」 演者 田中 逸(聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科)
13:00-13:30	特別講演1 「アルコール依存症に対する厚生労働省の取り組み」 司会 堤 幹宏(金沢医科大学 肝胆膵内科学) 演者 朝倉 崇文(厚生労働省 精神・障害保健課)
13:30-14:30	特別講演2 司会 白石 光一(東海大学医学部附属大磯病院 消化器内科) 「アルコール健康障害対策基本法施行後における精神科医の取り組み」 演者 樋口 進(独立行政法人国立病院機構 久里浜医療センター) 「アルコール健康障害対策基本法について — アルコール健康障害対策基本法施行後における内科医の取り組み —」 演者 堀江 義則(国際医療福祉大学 山王メディカルセンター)
14:35-15:55	シンポジウム 「脂肪性肝疾患(アルコール性、非アルコール性)と肝機能、肝血流」 司会 竹井 謙之(三重大学大学院医学研究科 消化器内科学) 住野 泰清(東邦大学医療センター大森病院 消化器内科)
16:00-16:33	一般演題4 座長 池嶋 健一(順天堂大学医学部 消化器内科学講座)
16:33-16:55	一般演題5 座長 野村 文夫(千葉大学医学部附属病院)
16:55-17:28	一般演題6 座長 横山 顕(独立行政法人国立病院機構 久里浜医療センター)
休憩	
17:40-18:20	総会
休憩	
18:30-20:30	会員懇親会

日程表 1月28日(土)

開場 8:30

9:00-9:33

一般演題7

座長 大竹 孝明 (国際医療福祉大学病院 消化器内科)

9:33-10:17

一般演題8

座長 谷合 麻紀子 (東京女子医科大学 消化器内科)

休憩

10:30-11:30

スポンサードセミナー1 (共催: Bristol-Myers Squibb株式会社) 「NASHとウイルス肝炎の最近の話題」

座長 橋本 悦子 (東京女子医科大学 消化器病センター 消化器内科)

演者 岡上 武 (大阪府済生会吹田病院)

コーヒーブレイク (共催: シスメックス株式会社)

11:40-12:40

スポンサードセミナー2 (共催: シスメックス株式会社) 「NAFLDやNASHの疾患概念について ~M2BPGiの役割~」

座長 泉 並木 (武蔵野赤十字病院)

演者 中島 淳 (横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学教室)

12:40-12:50

特別発言

12:50-13:00

表彰式・閉会式

日程表

1 日目 : 2017 年 1 月 27 日 (金)

09:00- 開場

10:10-10:15 開会の辞

大会長 : 鈴木通博 (聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科)

10:15-10:48 一般演題 1

座長 : 藤宮龍也 (山口大学大学院医学系研究科 法医学講座)

10:48-11:21 一般演題 2

座長 : 西原利治 (高知大学 消化器内科学)

11:21-11:54 一般演題 3

座長 : 土島 睦 (金沢医科大学 肝胆膵内科学)

12:00-13:00 ランチョンセミナー (共催 : MSD 株式会)

座長 : 鈴木通博 (聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科)

① 演者 : 四柳 宏 (東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野)

② 演者 : 田中 逸 (聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科)

13:00-13:30

特別講演 1

座長：堤 幹宏（金沢医科大学 肝胆膵内科学）

「アルコール依存症に対する厚生労働省の取り組み」

演者：朝倉崇文（厚生労働省 精神・障害保健課）

13:30-14:30

特別講演 2

座長：白石光一（東海大学医学部附属大磯病院 消化器内科）

「アルコール健康障害対策基本法施行後における精神科医の取り組み」

① 演者：樋口 進（独立行政法人国立病院機構 久里浜医療センター）

「アルコール健康障害対策基本法について

-アルコール健康障害対策基本法施行後における内科医の取り組み-

② 演者：堀江義則（国際医療福祉大学 山王メディカルセンター）

14:30-14:45

休憩

14:45-16:00

シンポジウム

「脂肪性肝疾患（アルコール性、非アルコール性）と肝機能、肝血流」

司会：竹井謙之（三重大学大学院医学研究科 消化器内科学）

住野泰清（東邦大学医療センター大森病院 消化器内科）

16:00-16:33

一般演題 4

座長：池嶋健一（順天堂大学医学部 消化器内科学講座）

16:33-16:55

一般演題 5

座長：野村文夫（千葉大学医学部附属病院）

16:55-17:28

一般演題 6

座長：横山 顕（独立行政法人 国立病院機構 久里浜医療センター）

17:30-18:00

総会

18:30-20:30

会員懇親会

2日目：2017年1月28日（土）

- 08:30- 開場
- 09:00-09:33 一般演題7
座長：大竹孝明（国際医療福祉大学病院 消化器内科）
- 09:33-10:17 一般演題8
座長：谷合麻紀子（東京女子医科大学 消化器内科）
- 10:30-11:30 スポンサーセミナー1（共催：プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社）
座長：橋本悦子（東京女子医科大学病院 消化器内科）
「NASH とウイルス肝炎の最近の話題」
演者：岡上 武（大阪府済生会吹田病院）
- 11:30-11:40 コーヒーブレイク（共催：シスメックス株式会社）
- 11:40-12:40 スポンサーセミナー2（共催：シスメックス株式会社）
座長：泉 並木（武蔵野赤十字病院）
「NAFLD やNASH の疾患概念について～M2BPGi の役割～」
演者：中島 淳（横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学教室）
- 12:40-12:50 特別発言
司会：鈴木通博（聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科）
演者：竹井謙之（三重大学医学部 消化器内科）
- 12:50-12:55 表彰式
次期会長挨拶
- 12:55-13:00 閉会の辞

特別講演 1

2017年1月27日（金）13:00-13:30

座長：堤 幹宏（金沢医科大学 肝胆膵内科学）

「アルコール依存症に対する厚生労働省の取り組み」

演者：朝倉崇文（厚生労働省 精神・障害保健課）

特別講演 2

2017年1月27日（金）13:30-14:30

座長：白石光一（東海大学医学部附属大磯病院 消化器内科）

① 「アルコール健康障害対策基本法施行後における精神科医の取り組み」

演者：樋口 進（独立行政法人国立病院機構 久里浜医療センター）

② 「アルコール健康障害対策基本法について

-アルコール健康障害対策基本法施行後における内科医の取り組み-

演者：堀江義則（国際医療福祉大学 山王メディカルセンター）

シンポジウム

2017年1月27日（金）14:45-16:00

【脂肪性肝疾患（アルコール性、非アルコール性）と肝機能、肝血流】

司会：竹井謙之（三重大学大学院医学研究科 消化器内科学）

住野泰清（東邦大学医療センター大森病院 消化器内科）

① 「非アルコール性脂肪性肝疾患と肝血流」

演者：和久井紀貴（東邦大学医療センター大森病院 消化器内科）

② 「門脈圧亢進症に対する Olmesartan Medoxomil の長期成績

～TGF- β 1 産生抑制は生存期間を延長するか6年間の追跡調査から～」

演者：日高 央（北里大学消化器内科学）

③ 「肝血流からみた脂肪肝とアルコール性肝疾患の病態」

演者：丸山紀史（千葉大学大学院医学研究院 消化器内科学）

④ 「脂肪性肝疾患と肝機能、肝血流 - C型慢性肝疾患との比較も含めて -」

演者：高橋秀明（聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科）

ランチョンセミナー（共催：MSD 株式会社）

2017年1月27日（金）12:00-13:00

座長：鈴木通博（聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科）

① 「C型肝炎 —残された課題—」

演者：四柳 宏（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野）

② 「肝内脂肪量の評価と基準値の設定について」

演者：田中 逸（聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科）

スポンサードセミナー1（共催：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社）

2017年1月28日（土）10:30-11:30

座長：橋本悦子（東京女子医科大学病院 消化器内科）

「NASH とウイルス肝炎の最近の話題」

演者：岡上 武（大阪府済生会吹田病院）

スポンサードセミナー2（共催：シスメックス株式会社）

2017年1月28日（土）11:40-12:40

座長：泉 並木（武蔵野赤十字病院）

「NAFLD やNASH の疾患概念について～M2BPGi の役割～」

演者：中島 淳（横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学教室）

一般演題

1 日目：2017 年 1 月 27 日（金）

10:15-10:48 一般演題 1

座長：藤宮龍也（山口大学大学院医学系研究科 法医学講座）

1-1

飲酒時におけるアミノ酸強化トマト素材の摂取はアルコールによる生理的影響を緩和する

○大嶋 俊二、椎谷 幸恵、美貴 康宏、中村 康則

アサヒグループホールディングス株式会社 コアテクノロジー研究所

1-2

血小板凝集およびカルシウム流入機構への 1-ブタノールの影響

○江川 可純、丸茂 幹雄、若林 一郎

兵庫医科大学 環境予防医学講座

1-3

慢性アルコール摂取によるサイトカインの変動

○白石 光一¹⁾、鶴谷 康太²⁾、高張 陽子³⁾、出来田牧子¹⁾、荒瀬 吉孝¹⁾、広瀬 俊治²⁾

出口 隆造¹⁾、加川 建弘²⁾、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 消化器内科学

3) 東海大学医学部教育・研究支援センター

10:48-11:21 一般演題 2

座長：西原利治（高知大学 消化器内科学）

2-1

上気道消化管新生物予測における咽頭メラノーシスの有用性の検討

○平田 賢郎¹⁾、横山 顕²⁾、中村理恵子³⁾、大森 泰⁴⁾、川久保博文³⁾、水上 健²⁾

丸山 勝也²⁾ 金井 隆典¹⁾ 横山 徹爾⁵⁾

- 1) 慶應義塾大学医学部 内科学教室（消化器）
- 2) 独立行政法人 国立病院機構 久里浜医療センター
- 3) 慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科
- 4) 川崎市立井田病院 内視鏡センター
- 5) 国立保健医療科学院 生涯健康研究部

2-2

アルコール依存症男性では幅 5mm 以上の円柱上皮食道の存在は食道静脈瘤の存在と負の関連を示した

○横山 顕¹⁾、平田 賢郎²⁾、中村理恵子³⁾、大森 泰⁴⁾、水上 健¹⁾、丸山 勝也¹⁾

横山 徹爾⁵⁾

- 1) 独立行政法人 国立病院機構 久里浜医療センター
- 2) 慶應義塾大学消化器内科
- 3) 慶應義塾大学外科
- 4) 川崎市立井田病院内視鏡センター
- 5) 国立保健医療科学院生涯健康研究部

2-3

アルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝疾患の肝硬変例における糖代謝・サルコペニアの検討

○谷合 麻紀子、橋本 悦子、小林 睦季、五十嵐 悠一、児玉 和久、小木曾 智美、鳥居 信之

徳重 克年

東京女子医科大学 消化器内科

11:21-11:54 一般演題 3

座長：土島 睦（金沢医科大学 肝胆膵内科学）

3-1

アルコール性・非アルコール性肝疾患におけるネフェロメトリー法による
血清糖鎖欠損トランスフェリン(CDT)測定 ー多施設検討結果の報告ー

○野村 文夫¹⁾、神田 達郎²⁾、影山 洋子³⁾、寺田 奈美³⁾、山下 毅⁴⁾、丸山 勝也⁵⁾

- 1) 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・消化器内科
- 2) 千葉大学大学院医学研究院 消化器内科
- 3) 三越厚生事業団三越診療所臨床検査部
- 4) 三越厚生事業団三越診療所
- 5) 独立行政法人 国立病院機構 久里浜医療センター内科

3-2

肝細胞由来の Extracellular vesicles の成分を用いたアルコール性肝炎の判定

○江口 暁子^{1,2)}、塚本 秀和³⁾、竹井 謙之¹⁾、FeldsteinAriel²⁾

- 1) 三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学
- 2) カリフォルニア大学サンディエゴ校 小児科
- 3) 南カリフォルニア大学

3-3

非アルコール性脂肪肝疾患病態進展における腸内細菌叢と腸内代謝産物の役割

○結束 貴臣¹⁾、今城 健人¹⁾、本多 靖¹⁾、小川 祐二¹⁾、留野 渉¹⁾、田 正人¹⁾
嶋川 真木²⁾、田中 良紀²⁾、川原 知浩²⁾、斉藤 聡¹⁾、臼田 春樹³⁾、和田孝一郎³⁾
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) ビオフェルミン製薬 R&D センター
- 3) 島根大学医学部 薬理学

アサヒグループホールディングス株式会社 コアテクノロジー研究所

16:00-16:33 一般演題 4

座長：池嶋健一（順天堂大学医学部 消化器内科学講座）

4-1

選択的 PPAR α モジュレーター・pemafibrate の NASH に対する治療効果

○本多 靖、結束 貴臣、小川 祐二、留野 渉、今城 健人、米田 正人、斉藤 聡、中島 淳
横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学

4-2

fructooligosaccharides による NASH 発症抑制効果

○松本光太郎¹⁾、市村真祐子²⁾、常山 幸一³⁾、守時 由起⁴⁾、綱島 弘道¹⁾、大曲 勝久⁵⁾
原 眞純⁶⁾、安田 一朗¹⁾、宮川 浩⁶⁾、菊池健太郎⁶⁾
1) 帝京大学医学部附属溝口病院 消化器内科
2) 奈良女子大学 生活環境学部
3) 徳島大学大学院 環境病理学
4) 秋田大学附属病院 中央検査部
5) 長崎県立大学大学院 人間健康科学研究科栄養科学
6) 帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科

4-3

RNA シークエンスを用いた NAFLD の肝線維化に関する解析

○小川 祐二、本多 靖、結束 貴臣、留野 渉、今城 健人、米田 正人、斉藤 聡、中島 淳
横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学

16:33-16:55 一般演題 5

座長：野村文夫（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）

5-1

アルコールによる酸化ストレス防御作用を持つメタロチオネイン遺伝子の変化と動脈硬化の進行 ：高脂血症マウスを用いた検討

○劉 金耀、古田 雄三、白鳥 彩子、藤宮 龍也
山口大学大学院医学系研究科・法医学講座

5-2

高脂肪食負荷 KK-Ay マウスの脂肪性肝炎における L- カルニチンの抗酸化ストレス・抗炎症効果

○今 一義、池嶋 健一、渡辺 純夫

順天堂大学消化器内科

16:55-17:28 一般演題 6

座長：横山 顕（独立行政法人 国立病院機構 久里浜医療センター）

6-1

当院におけるアルコール性肝炎患者の臨床的特徴

○福村 敦、林 伸彦、齊藤 隆、湊 貴浩、松江 泰弘、尾崎 一品、利國 信行、土島 睦
堤 幹宏

金沢医科大学 肝胆膵内科学

6-2

顆粒球除去により救命しえた重症型アルコール性肝炎の 2 例

○馬場 俊之、木村ジェニファー由衣、藤井 崇、佐藤 雄太、森 悠一、三澤 将史、林 武雅
工藤 豊樹、若村 邦彦、片桐 敦、宮地 英行、石田 文生、工藤 進英

昭和大学横浜市北部病院消化器センター

6-3

アルコール性肝障害例における早期慢性膵炎の合併に関する検討

○森田 亮¹⁾、中原 一有¹⁾、路川 陽介¹⁾、末谷 敬吾²⁾、辻 顕介¹⁾、鈴木 通博²⁾
伊東 文生¹⁾

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

一般演題

2日目：2017年1月28日（土）

09:00-09:33 一般演題7

座長：大竹孝明（国際医療福祉大学病院 消化器内科）

7-1

アルコール性肝硬変における内視鏡的食道静脈瘤硬化療法前後の血行動態の変化

- C型肝硬変との比較 -

○重福 隆太¹⁾、高橋 秀明²⁾、中野 弘康¹⁾、服部 伸洋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³⁾、佐瀬 茂⁴⁾、伊東 文生¹⁾、鈴木 通博³⁾

- 1) 聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科
- 2) 聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 消化器内科
- 3) 川崎市立多摩病院 消化器・肝臓内科
- 4) 安西メディカル

7-2

MR Elastography を用いた肝硬度測定による食道静脈瘤の非侵襲的診断について

○松井 宣昭^{1,2)}、今城 健人²⁾、斉藤 聡²⁾、中島 淳²⁾

- 1) 横浜栄共済病院 消化器内科
- 2) 横浜市立大学 肝胆膵消化器病学

7-3

食道胃静脈瘤に対する内視鏡治療を施行した肝細胞癌非合併アルコール性肝疾患の
生存に寄与する因子

○魚住祥二郎¹⁾、馬場 俊之²⁾、杉浦 育也¹⁾、梶原 敦¹⁾、荒井 潤¹⁾、下間 祐¹⁾、打越 学¹⁾
坂木 理¹⁾、吉田 仁¹⁾

- 1) 昭和大学医学部内科学講座 消化器内科学
- 2) 昭和大学横浜市北部病院 消化器センター

09:33-10:17 一般演題 8

座長：谷合麻紀子（東京女子医科大学 消化器内科）

8-1

M2BPGi による NAFLD の肝線維ステージ診断に関する検討

○小川 祐二、本多 靖、結束 貴臣、留野 渉、今城 健人、米田 正人、斉藤 聡、中島 淳
横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学

8-2

Shear wave 法によるアルコール性/非アルコール性脂肪肝炎の線維化診断

○西村 貴士¹⁾、中野 智景¹⁾、青木 智子¹⁾、會澤 信弘²⁾、池田 直人²⁾、西川 浩樹²⁾
榎本 平之²⁾、波多野悦朗³⁾、廣田 誠一⁴⁾、藤元 治朗³⁾、西口 修平²⁾、飯島 尋子¹⁾

1) 兵庫医科大学 超音波センター 内科・肝胆膵科

2) 兵庫医科大学 内科・肝胆膵科

3) 兵庫医科大学 肝胆膵外科

4) 兵庫医科大学 病院病理部

8-3

高齢患者の増加をみるアルコール性肝臓の現状

○尾下 正秀

大阪警察病院 内科

8-4

栃木県北地域の肝硬変・肝臓患者におけるアルコールと肥満の影響

○大竹 孝明、須藤 大輔、一石 英一郎、佐藤 貴一、高後 裕

国際医療福祉大学病院 消化器内科

抄録

特別講演 1

特別講演 2-1

特別講演 2-2

シンポジウム

特別講演 1

アルコール依存症に対する厚生労働省の取り組み

朝倉 崇文

厚生労働省 精神・障害保健課

Efforts against alcoholism by Health, Labour and Welfare Ministry

Takafumi Asakura

Mental Health and Disability Health Division, Ministry of Health, Labour and Welfare

アルコール健康障害対策推進基本計画を策定が、今年5月になされたところであり、アルコール依存症者の社会における回復支援がより一層求められている。

日本の依存症対策については従来、急性中毒や離脱症状に対する入院医療の提供、障害者自立支援法に基づいた各種サービスの提供が主体であった。このため、長らく依存症そのものの回復に向けての施策が求められてきた。

この課題に対処するため、厚生労働省では、平成21年度から「地域依存症対策推進モデル事業」を開始し、効果的な薬物・アルコール等の依存症対策に関わる地域連携体制の構築と、薬物・アルコール依存症等の家族の支援を模索した。この事業で得られた効果的な事例を基に、平成24年より「地域依存症対策支援事業」を開始した。平成26年度からは、依存症の治療及び回復支援を目的として「依存症治療拠点機関設置事業」を開始し、全国拠点機関と5つの依存症治療拠点機関を試行的に設置した。その他に、支援者となる人材育成として、平成22年より依存症回復施設職員研修事業や、平成27年より精神保健福祉センター職員研修事業を行ってきた。また、平成27年より、依存症者に対する治療・回復プログラムの普及支援事業や、平成27年より、依存症家族対策支援事業などを行ってきた。

しかし、未だに多くのアルコール依存症者が適切な支援を受けられていない現状がある。その理由としては、社会資源の不足も一因だが、依存症者やその家族に必要な情報が行き渡っていないことや、周囲の依存症への不理解や偏見などから、依存症者やその家族が相談などの支援を受けにくいといったこともある。この点を踏まえ、厚生労働省では平成28年度から普及啓発事業を開始した。

今回はこれまでのアルコール依存症に対する行政の取り組みについて説明させていただきたい。

特別講演 2-1

アルコール健康障害対策基本法施行後における精神科医の取り組み

樋口 進

独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

Contribution of psychiatrists to the implementation of the Basic Act on Measures against Alcohol-related Health Harm

Susumu Higuchi

National Hospital Organization Kurihama medical and addiction Center

アルコール健康障害対策基本法（以後、本法）を円滑に施行するために、アルコール健康障害対策基本計画が策定され、平成 28 年 5 月に閣議決定されている。この中には基本的施策に関する項目があり、10 分野のそれぞれに多くの施策が計画されている。しかし、最も重要なのは、二つ重点課題に記載された内容であろう。二つの重点課題とは、1) アルコール健康障害に関する啓発、2) 主にアルコール依存症を中心とした健康障害の治療と社会復帰の向上である。両者ともに重要であるが、精神科医の役割は主に後者に求められるかもしれない。今後の推進体制も踏まえて、精神科医が積極的に関わることが期待される役割は以下のとおりである。

1) 国レベル

基本計画の推進に関するコンサルテーションや基礎データの提供。

2) 都道府県レベル

都道府県の推進計画の策定とその実施は本法施行にとって最も重要である。他の職種と共同して推進計画策定を後押し、必要な技術的支援を行う必要がある。

3) 重点課題 1（啓発）

- a) 啓発活動を積極的に推進し、国・都道府県の事業に参加・協力する。
- b) 啓発に必要な基礎資料の提供を行う。

4) 重点課題 2（治療・社会復帰）

- a) 簡易介入の技術的改良、効果検証、人材育成、様々な現場での施行。
- b) アルコール健康障害、なかでも依存症治療や家族への支援方法等の向上。
- c) 相談、治療、回復支援のための連携推進、特に医療連携の推進。
- d) 全国拠点機関と都道府県の治療拠点機関の設立と効果的運用。
- f) 特に、上記 a) と c) については、診療報酬化を進める。

5) 研究

アルコール健康障害のモニタリング、介入・治療技術の向上、様々な場面での簡易介入の効果検証、医療連携の有効性評価。

当日は上記について、すでに進行している事業や今後が期待される事業等の概要について報告する。

特別講演 2-2

アルコール健康障害対策基本法について-アルコール健康障害対策基本法施行後における

内科医の取り組み

堀江 義則

国際医療福祉大学 山王メディカルセンター

Fundamental law on measures to prevent damage to health due to alcohol -Promotion plans and future issues on damage to health due to alcohol as physicians-

Yoshinori Horie

International University of Health and Welfare, Sanno Medical Center

アルコール健康障害対策基本法第12条に基づき、アルコール健康障害対策推進基本計画（以下、基本計画）計画が2016年5月に閣議決定された。アルコール医療において、1次予防（発生予防）やアルコール使用障害、アルコール依存症の相談は、行政や教育が中心となるが、内閣府の調査によるアルコール依存症の相談場所として知っているところ（複数回答可）では、医療機関が76.2%に対し、精神保健福祉センターなど公的機関33.9%、当事者や家族でつくる自助グループ18.2%となっており、相談窓口としての機能の多くを医療機関が担っている。2次予防（進行予防）は内科医を中心とした一般医療機関の連携が求められる。3次予防（再発予防）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において問題となっている。このような状況から、内科医においては、1次から3次予防に対する対応が求められる。内科医の今後取り組むべき課題としては、かかりつけ内科医の啓発、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が重要である。中核病院においてもアルコール医療に精通した内科医の人材が不足しており、アルコール専門（認定）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。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次医療圏ごと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少ない。人材育成の方向性や専門医療機関の在り方などについて、発表当日までの国や都道府県の取り組みや、関連学会の動向などを紹介し、そのうえで内科医としてのアルコール医療としての方向性の私見を述べたい。

シンポジウム 1

非アルコール性脂肪性肝疾患と肝血流

○和久井紀貴、松清 靖、住野 泰清
東邦大学医療センター大森病院 消化器内科

Hepatic blood flow of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Noritaka Wakui, Yasushi Matsukiyo, Yasukiyo Sumino
Division of Gastroenterology and Hepatology, Toho University Omori Medical Center

肝臓は門脈と肝動脈の2系統で栄養され、どちらも類洞経由で肝静脈へ流出する。たとえばC型肝炎ウイルスに罹患すると、肝細胞の壊死・脱落・線維化を繰り返し、慢性肝炎から肝硬変へと病期が進展する。門脈血は低圧系ゆえ肝動脈と比べこのような組織変化の影響を受けやすく、病期が進行するにつれ門脈と肝動脈の肝血流バランスは門脈優位から肝動脈優位へと変化する。その結果、門脈圧亢進症など重大な病態をきたす。従って、肝病変に伴う栄養血流の変化を解析することは、門脈圧亢進症発現の時期などの病態を知るうえで、臨床的に意義が大きい。このような肝病変進展にともない刻々と変化する肝血流バランスを画像診断で定量的に評価できれば肝病変進展度合い、すなわち肝線維化や門脈圧亢進症により惹起される合併症発現の推測などを非侵襲的に行える可能性がある。この肝臓特有の血行動態の変化を捉えるために、動脈だけで栄養されている腎臓と比べるのが一番良い方法と考え、以前から我々は対象組織への造影剤到達時間を経時的カラーマッピング画像としてBモード画像上に重畳表示できるArrival-time Parametric Imaging (At-PI)を用いた造影肝腎コントラスト法を提案し、肝病変の進展度や門亢症に惹起される合併症について検討を行っている。今回、非アルコール性脂肪性肝疾患の肝血流について、我々の施設で行った検討結果をお示しする。

シンポジウム 2

門脈圧亢進症に対する Olmesartan Medoxomil の長期成績

~TGF- β 1 産生抑制は生存期間を延長するか 6 年間の追跡調査から~

日高 央
北里大学医学部消化器内科

Long-term effect of Olmesartan Medoxomil for portal hypertension

Hisashi Hidaka
Department of Gastroenterology, Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine

【目的】門脈圧亢進症 (portal hypertension: PH) に対する理想的な治療法は、門脈圧を低下させ PH 由来の疾患を改善し、生存期間を延長させることにあると考える。当科ではアンジオテンシン II 受容体拮抗剤(ARB)の Olmesartan Medoxomil (以下 Olmesartan) を PH 合併患者に投与し門脈圧が低下 (-8.2%) することを報告してきた。今回は 6 年間に及ぶ前向き追跡調査の結果を報告する。【対象・方法】2007 年 5 月から 2014 年 12 月までに当科を受診し、肝癌の合併を伴わず血液検査または肝生検にて ChildA, B の肝硬変と診断された 48 例。無作為に割付け後に、投与群に対しては Olmesartan を 10mg から一日一回投与開始し、2 週間ごとの血圧測定をおこなない収縮期血圧 130mmHg 未満または拡張期血圧 80mmHg 未満に達しない場合、一日最大 40mg を上限に倍量ずつの増量投与を行った。投与一年後の TGF- β 1 の低下を primary end point と設定し、その後も継続投与を実施し生存期間と PH の増悪さらには肝発癌に関して検討した。なお本研究は倫理委員会にて承認されている。【結果】観察期間の平均値は 6.3 年。投与群・非投与群ともに 24 例。投与前の両群間に年齢、性別、肝予備能に有意差はなかった。一年後 TGF- β 1 は投与群において有意な低下を認めた(投与群 6.9 ± 8.2 vs 3.3 ± 1.6 ng/ml; $p = 0.04$, 非投与群 6.3 ± 8.8 vs 4.5 ± 4.3 ng/ml; ns)。投与群を一年後の TGF- β 1 の低下の有無で検討したところ、低下した症例において肝癌非発生期間は 6.4 年に対し、非投与群は 4.0 年 ($P=0.015$) と有意に肝発癌を抑制し、生存期間も 6.4 年 vs. 5 年 ($P=0.036$) と有意に延長していた。一方で食道静脈瘤や難治性腹水の発生率に有意差は認められず ARB 単剤での限界も明らかとなった。【考案・結語】ARB 投与が短期的には PH を改善させるのみならず、TGF- β 1 が低下した症例においては、肝発癌や生存期間も改善させる可能性が示唆された。

シンポジウム 3

肝血流からみた脂肪肝とアルコール性肝疾患の病態

丸山 紀史

千葉大学大学院医学研究院消化器内科学

Hepatic hemodynamics in fatty liver and alcoholic liver disease

Hitoshi Maruyama

Department of Gastroenterology, Chiba University Graduate School of Medicine

肝臓は動脈と門脈の二重支配である特徴から、病状に応じて多彩な血流異常を呈する。とくに門脈血行動態は肝疾患における主要な病態因子であり、肝内外に生じる種々の血行異常を認識して正しく診断することは、疾患の病状を理解し診療方針を決定する上で極めて重要である。昨今のデジタル技術の進歩により、非侵襲的かつリアルタイムでの血流評価が可能となった。特に超音波領域での進歩はめざましく、空間分解能の向上や s/n の改善によって、微細な末梢血流の観察も現実のものとなった。さらに、安全性に優れた超音波造影剤が詳細な診断に応用されている。このような映像技術における最近の進歩を踏まえ、本発表では、脂肪肝ならびにアルコール性肝疾患の病態における肝血流の意義について概説する。

シンポジウム 4

脂肪性肝疾患と肝機能、肝血流 - C型慢性肝疾患との比較も含めて -

○高橋 秀明^{1,2)}、重福 隆太²⁾、中野 弘康²⁾、田村 知大^{1,2)}、平石 哲也^{2,3)}、野口 陽平^{1,2)}、公文 大輔^{1,2)}
服部 伸洋²⁾、池田 裕喜²⁾、渡邊 綱正²⁾、松永光太郎²⁾、松本 伸行²⁾、奥瀬 千晃^{2,3)}、佐瀬 茂⁴⁾
伊東 文生²⁾、鈴木 通博^{2,3)}

1) 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 消化器内科

2) 聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科

3) 川崎市立多摩病院 消化器・肝臓内科

4) 安西メディカル株式会社

Fatty liver disease, liver function and hepatic blood flow :-Comparison with hepatitis C virus-related liver disease-

Hideaki Takahashi^{1,2)}, Ryuta Shigefuku²⁾, Hiroyasu Nakano²⁾, Tomohiro Tamura^{1,2)}, Tetsuya Hiraishi^{2,3)}
Youhei Noguchi^{1,2)}, Daisuke Kumon^{1,2)}, Nobuhiro Hattori²⁾, Hiroki Ikeda²⁾, Tsunamasa Watanabe²⁾
Kotaro Matsunaga²⁾, Nobuyuki Matsumoto²⁾, Chiaki Okuse^{2,3)}, Shigeru Sase⁴⁾, Fumio Itoh²⁾
Michihiro Suzuki^{2,3)}

1) St. Marianna University, School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology

2) St. Marianna University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology & Hepato

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

4) Anzai Medical Company, Ltd.

【背景】DAAs (direct acting antivirals) の登場により C 型慢性肝疾患 (CLD-C) の制御が可能になり、肝疾患に占める割合は減少傾向を示している。一方、非 B 非 C 肝疾患の割合は増加傾向を認めており、その多くは飽食の時代を反映した脂肪性肝疾患 (Fatty liver disease: FLD)、アルコール性 (ALD)・非アルコール性 (NAFLD) 肝障害である。【目的】FLD における脂肪沈着、肝機能、肝血流との関係性を CLD-C との比較を含めて検討し、その臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。【方法】ALD・NAFLD 患者に対して、Xenon CT による肝組織血流 (HTBF)、ICG15R および肝機能検査を行い、CLD-C との比較を行う。【結果】1. NAFLD では線維化の進行とともに HTBF は低下傾向を、ICG15R は上昇傾向を示す。また CLD-C でも同様の傾向を示す。2. 同程度の線維化では、CLD-C に比し NAFLD では有意に HTBF が低値を示し、ICG15R は高値を示した。3. さらに肝硬変 (LC) でも非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)、ALD、CLD-C では Child-Pugh スコアの上昇とともに肝組織血流は低下し ICG15R は増加する。慢性肝炎と同様、Child-Pugh A では ALD、NAFLD は CLD-C に比し、HTBF は低値を示した。4. 線維化マーカーの検討では、NAFLD は CLD-C に比し低値を示した。5. ALD と CLD-C での静脈瘤硬化療法前後の比較では、治療後 HTBF が上昇する症例が多く見られるが、特に ALD では CLD-C に比し有意であった。

【考察】FLD では線維化のない脂肪肝の段階から血流の低下がみられ、さらに CLD-C に比し血流の低下は顕著であることから、脂肪沈着による影響が示唆された。また、メタボリック因子を反映し、肝機能は保たれる傾向にあると思われる。さらに、FLD と CLD-C では線維化マーカーなどにも差が見られ Cut off 値が異なることから、病因による違いを把握することが重要である。【結論】肝疾患では病因の違いにより肝血流・肝機能に違いが見られることから、それらを加味した経過観察が必要である。

抄録

一般演題

飲酒時におけるアミノ酸強化トマト素材の摂取はアルコールによる生理的影響を緩和する

○大嶋 俊二、椎谷 幸恵、美貴 康宏、中村 康則
アサヒグループホールディングス株式会社 コアテクノロジー研究所

Amino acid-fortified tomato products relieve the acute alcohol-induced adverse effects in healthy subjects

Oshima Shunji, Shiiya Sachie, Miki Yasuhiro, Nakamura Yasunori
Core Technology Laboratories, Asahi Group Holdings, Ltd.

【目的】飲酒時の食事摂取は血中アルコール（Alc）濃度を著明に低下することが知られている。我々は、Alc代謝動態に影響する食素材・成分の探索過程で野菜等の不溶性固形分（主に食物繊維）や一部の増粘多糖類がAlcを物理的に保持することでその胃排出速度を遅延し、結果として血中Alc濃度を低下することを発見した。さらに、これらの繊維類に一部のアミノ酸を加えることでその低下作用が相乗的に増強されることを見出した。本報告ではヒトでの効果を検証すべく、飲酒時にアラニンを強化したトマト素材を摂取した場合の影響を検討した。【方法】試験は非盲検クロスオーバー無作為化にて実施した。ALDH2*1/*1型の健常成人男性22名を選抜し飲酒試験を2回実施した。夕方18時に試験を開始し、食事（716kcal）とともに甲類焼酎（1.2g/kg体重）を摂取した。試験食品は、トマトペーストにアラニンを添加した凍結乾燥物：AFT（150kcal）と、対照として同カロリーのグラニュー糖を用い、それぞれ焼酎に混ぜて摂取した。0時に就寝、翌朝6時に起床し、その間経時的に採血・採尿し、各種測定ならびに酔いの感覚をVASにて評価した。【結果】AFT摂取により呼気Alc濃度が有意に低下し、血中酢酸濃度はAFT摂取で有意に上昇した。尿中pH低下は、AFT摂取によって有意に抑えられた。酔いの主観的感覚を調査したVASスコアは、興奮性の感覚はAFT、対照間に差は見られなかったが、鎮静性の感覚（頭重感や落込み感等）は翌朝起床時においてAFT摂取で有意に低値を示した。【結論】アラニン強化トマトの摂取で呼気Alc濃度が低下し、尿中pHの低下抑制に加えて頭重感等の不快な自覚症状が有意に軽減された。日々の食生活において、食事に含まれる繊維類やアミノ酸を上手に利用することで、Alcの生理的影響を緩和できる可能性が示唆された。

血小板凝集およびカルシウム流入機構への1-ブタノールの影響

○江川 可純、丸茂 幹雄、若林 一郎
兵庫医科大学 環境予防医学講座

Effects of 1-butanol on platelet aggregation and calcium entry.

Ekawa Kazumi, Marumo Mikio, Wakabayashi Ichiro

Department of Environmental and Preventative Medicine, Hyogo College of Medicine

【目的】アルコールは炭化水素の水素原子をヒドロキシ基で置き換えた物質の総称であり、それぞれのアルコール類の化学的特性は異なる。人体へのアルコールの作用にはその種類により相違が見られ、多くのアルコール類の中で、エタノールが唯一飲用可能な特性を有する。エタノールは血栓形成に影響をおよぼすが、その機序の一つとして血小板機能抑制作用が知られている。これまでに我々はエタノールの血小板機能抑制作用のメカニズムについて研究をおこなってきたが、エタノール以外のアルコール類の血小板機能への作用に関する研究はほとんどない。そこで本研究ではエタノール以外のアルコール類として、n-butylalcohol (1-ブタノール: BtOH) を用いて、その血小板凝集およびカルシウム流入機構への影響について検討を行った。尚、BtOH は phospholipase D (PLD) を抑制することが知られている。

【方法】健常人より採取し調整した洗浄血小板浮遊液 (washed platelets: WP) を用いて血小板細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) および血小板凝集能を測定した。血小板刺激剤として Ca^{2+} -ATPase 阻害剤である thapsigargin を容量性 Ca^{2+} 流入 (capacitative calcium entry: CCE) 惹起の目的で用いた。また、生理的アゴニストとして thrombin を用いた。 Ca^{2+} 除去バッファー中に浮遊した洗浄血小板に上記物質を投与して血小板を刺激後、0.5mM の $CaCl_2$ を添加して、その後の血小板凝集および $[Ca^{2+}]_i$ の変化を測定した。血小板凝集能は、透過式血小板凝集能測定装置を用いて、従来法である比濁法により測定した。 $[Ca^{2+}]_i$ 測定では、WP に Ca^{2+} 感受性蛍光色素 Fura2-AM を負荷し、分光蛍光光度計を用いて $[Ca^{2+}]_i$ を測定した。

【結果】1) thrombin 刺激による $[Ca^{2+}]_i$ の上昇とそれに伴う血小板凝集は BtOH 添加により抑制された。一方、phosphatidic acid phosphatase (PAP) のブロッカーであるプロプラノロール添加によって thrombin 刺激による $[Ca^{2+}]_i$ の上昇は亢進した。2) thrombin 刺激下で diacylglycerol kinase (DGK) のインヒビターである R59949 を添加すると、 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇は抑制され、CCE のブロッカーである SKF-96365 を添加すると thrombin による $[Ca^{2+}]_i$ の上昇はさらに抑制された。3) thapsigargin で血小板を刺激した際の $[Ca^{2+}]_i$ の上昇は R59949 によって抑制されなかったが、SKF-96365 により有意に抑制された。thapsigargin 刺激時の $[Ca^{2+}]_i$ の上昇は、R59949 と SKF-96365 を同時に添加した場合にも、SKF-96365 の単独添加の場合と同程度に抑制された。thapsigargin 刺激時の $[Ca^{2+}]_i$ の上昇は BtOH によって有意に抑制された。

【結論】BtOH は PLD のインヒビターであり、ホスファチジン酸 (PA) 産生を抑制することが知られている。本研究では、血小板における thrombin 刺激による $[Ca^{2+}]_i$ の上昇が BtOH によって抑制され、PAP のインヒビターであるプロプラノロールによって亢進した。したがって DG 依存性 Ca^{2+} 流入は PA を介していると考えられる。R59949 と SKF-96365 を同時に添加すると thrombin による $[Ca^{2+}]_i$ 上昇がさらに抑制されたことから、DG 依存性 Ca^{2+} 流入と CCE は異なる経路であることが確認された。thapsigargin 刺激時の $[Ca^{2+}]_i$ の上昇は、R59949 の影響を受けなかったことから、thapsigargin 刺激による Ca^{2+} 流入は DG 依存性 Ca^{2+} 流入とは別のコンポーネント (CCE) であることが確認された。thapsigargin 刺激時の Ca^{2+} 流入が BtOH によって有意に抑制されたことから、BtOH に PLD を抑制するとともに、それ以外のメカニズムを介して CCE を低下させ、血小板機能を抑制する可能性が示唆された。

慢性アルコール摂取によるサイトカインの変動

○白石 光一¹⁾、鶴谷 康太²⁾、高張 陽子³⁾、出来田牧子¹⁾、荒瀬 吉孝¹⁾、広瀬 俊治²⁾、出口 隆造¹⁾
加川 建弘²⁾、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学
- 3) 東海大学医学部教育・研究支援センター

STUDY OF CYTOKINE IN CHRONIC ALCOHOL INTAKE

Koichi Shiraiishi¹⁾, Kota Tsuruya²⁾, Yoko Takahari³⁾, Makiko Dekiden¹⁾, Yoshitaka Arase¹⁾
Shunji Hirose²⁾, Ryuzou Deguchi¹⁾, Tatehiro Kagawa²⁾, Tetsuya Mine²⁾

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

【目的】本研究会においてアルコール 8 週間摂取による凝固異常を FeCl₃ 血栓誘発マウス実験モデルの検討を行い 7%エタノール投与群で凝固亢進傾向、5%群で抑制効果が認められこの血栓形成性が異なる機序にサイトカインの関与も考えられ、Bio-Plex マルチプレックスサスペンションアレイを用いて血栓形成への関与について 5%、7%エタノール投与群で網羅的に検討した。【方法】雄 ICR マウス 4 週齢を 4 週間飼育した。コントロール飼料群 (n=6)、慢性飲酒モデルのリーバ-液体飼料 5%エタノール群 (n=6)、7%エタノール群 (n=12) を設定した。それぞれのマウスの血清に対して、Bio-Plex マルチプレックスサスペンションアレイを用いて 32 種のサイトカインの測定を行い、コントロール飼料群・エタノール飼料群について解析を行った。【結果】コントロール飼料群 : に対して 7%エタノール飼料群 : 5%エタノール群において(中央値表示)、IL-1 α 120.2 pg/ml : 295.7 (p=0.018) : 221.6(p=0.049), IL-4 0.0 pg/ml : 1.59 (p=0.004) : 0.45 (p=0.049), KC 39.4 pg/ml : 71 (p=0.03) , 118.1 (p=0.005), MCP-1 6.5 pg/ml : 29.7 (p=0.0002) : 66.6 (p=0.001), MIP-2 71.4 pg/ml : 79.1 : 117.8 (p=0.005), TNF α 3.13 pg/ml : 3.71 (ns) : 9.98 (p=0.003) 主な結果を示すが 5%群に比べて 7%群で有意に多くのサイトカインの増加が認められた。【考察】今回の検討では 5%エタノール群で認められなかった TNF α などの炎症性サイトカインが 7%群で有意差に変化した。5%群で有意な増加のあった MCP-1 (CCL2) は 7%群でより増加を示した。MCP-1 はマクロファージの遊走・血管内皮への浸潤や活性化に重要なサイトカインである。飲酒量によりサイトカインの動きが変わり飲酒量増加は多くのサイトカインを変動させることが判明した。その一つの現象として血栓形成亢進もあると考えられる。

2-1

上気道消化管新生物予測における咽頭メラノーシスの有用性の検討

○平田 賢郎¹⁾、横山 顕²⁾、中村理恵子³⁾、大森 泰⁴⁾、川久保博文³⁾、水上 健²⁾、丸山 勝也²⁾、金井 隆典¹⁾
横山 徹爾⁵⁾

- 1) 慶應義塾大学医学部内科学教室 (消化器)
- 2) 国立病院機構久里浜医療センター
- 3) 慶應義塾大学医学部一般・消化器外科
- 4) 川崎市立井田病院内視鏡センター
- 5) 国立保健医療科学院生涯健康研究部

Soft palatal melanosis, a simple predictor for neoplasia in the upper aerodigestive tract

Kenro Hirata¹⁾, Akira Yokoyama²⁾, Rieko Nakamura³⁾, Tai Omori⁴⁾, Hirofumi Kawakubo³⁾
Takeshi Mizukami²⁾, Katsuya Maruyama²⁾, Takanori Kanai¹⁾, Tetsuji Yokoyama⁵⁾

- 1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine
- 2) National Hospital Organization Kurihama Medical and Addiction Center
- 3) Department of Surgery, Keio University School of Medicine
- 4) Endoscopy Center, Kawasaki Municipal Ida Hospital
- 5) Department of Health Promotion, National Institute of Public Health

【目的】咽頭メラノーシスは咽頭粘膜が部分的あるいは瀰漫性に緑黒色に変化したものである。咽頭内の観察によって容易に視認でき、鏡を用いれば自己でも確認できる。本研究は咽頭メラノーシスと、上気道消化管（口腔、咽頭、喉頭及び食道）における異型扁平上皮癌との関係性について検討を行った。

【方法】2006年から2011年に国立病院機構久里浜医療センターにてスクリーニング目的に上部消化管内視鏡検査を施行した40歳以上のアルコール依存症患者1821例を対象とし、咽頭メラノーシスの有無と程度を調査し、異型扁平上皮癌との相関を解析した。咽頭メラノーシスは4名の内視鏡医のジョイントレビューにて判定を行った。同時に患者背景として、フラッシングの有無、MCV（平均赤血球容積）、ALDH2/ADH1B多型の有無、喫煙歴、飲酒歴を調査した。

【結果】解析対象は、咽頭粘膜が内視鏡写真で判定不能であった35例を除く1786例とした。咽頭メラノーシスの程度をGrade 0-3の4段階(0,なし; 1,軽度; 2,明瞭限局; 3,明瞭瀰漫性)に設定し判定を行ったところ、1786例のうち、381例(21.3%)にGrade 1以上の咽頭メラノーシスが認められ、特に113例(6.3%)で明瞭であった(Grade 2/3)。咽頭メラノーシスの有無は年齢、ALDH2遺伝子多型、喫煙歴、MCVと相関を認めた。年齢調整オッズ比は咽頭メラノーシスを認めない群に対し、認める群で1.92(95%信頼区間 1.40-2.64)、Grade 2/3の群で2.51(1.55-4.06)であった。多変量解析では咽頭メラノーシスの有無は独立して上気道消化管異型上皮癌の有無と相関を認めた。独立して相関を認めた年齢(55歳以上)、MCV>106fl、フラッシングの有無、Grade 2/3の咽頭メラノーシスの4因子について、患者の有する因子数で層別化し異型上皮癌の発生オッズ比を解析したところ、因子数1~4に対してそれぞれ、1.49(0.97-2.30)、3.14(2.02-4.88)、4.80(2.71-8.51)、7.80(2.17-28.1)であった。

【結語】咽頭メラノーシスの判定は簡便であり、咽頭メラノーシス単独、あるいは他因子との組み合わせによってより一層、多量飲酒者の上気道消化管における異型上皮癌の予測因子として有用であることが明らかとなった。

アルコール依存症男性では幅 5mm 以上の円柱上皮食道の存在は食道静脈瘤の存在と

負の関連を示した

○横山 顕¹⁾、平田 賢郎²⁾、中村理恵子³⁾、大森 泰⁴⁾、水上 健¹⁾、丸山 勝也¹⁾、横山 徹爾⁵⁾

- 1) 国立病院機構久里浜医療センター
- 2) 慶應義塾大学消化器内科
- 3) 慶應義塾大学外科
- 4) 川崎市立井田病院内視鏡センター
- 5) 国立保健医療科学院生涯健康研究部

Presence of columnar-lined esophagus is negatively associated with the presence of esophageal varices in Japanese alcoholic men

Akira Yokoyama¹⁾, Kenro Hirata²⁾, Rieko Nakamura³⁾, Tai Omori⁴⁾, Takeshi Mizukami¹⁾

Katsuya Maruyama¹⁾, Tetsuji Yokoyama⁵⁾

- 1) National Hospital Organization Kurihama Medical and Addiction Center
- 2) Division of Gastroenterology and Hepatology, Keio University
- 3) Department of Surgery, Keio University
- 4) Endoscopy Center, Kawasaki Municipal Ida Hospital
- 5) Department of Health Promotion, National Institute of Public Health

目的：アジアの研究は欧米と異なり、多量飲酒と GERD や short-segmental columnar-lined esophagus (CLE) との正の関連を報告してきた。本研究はアルコール依存症男性において CLE と食道静脈瘤(EV)の発生との関連を検討した。対象と方法：1614 例の 40 歳以上のアルコール依存症男性の内視鏡検診の食道胃接合部の記録画像を 4 人の内視鏡医が共同でレビューし、柵状血管を指標として CLE を長軸 30mm 以上、10-29mm、5-9mm、4mm 以下の分類で評価し EV との関連を調べた。結果：CLE ≥ 5 mm は 355 例 (22.0%: ≥ 30 mm [0.4%])、EV のない肝硬変は 152 例、EV は 180 例に見られた。F2-F3、RC sign 陽性、EV 治療歴有りの 88 例を advanced EV とした。CLE ≥ 5 mm の頻度は EV なし(23.3%)、F1 の EV(17.4%)、advanced EV (5.7%, $p=0.002$)の順で低下した。胃静脈瘤の有無と門脈圧亢進性胃症の程度は、EV の有無と正の関連を示したが、CLE ≥ 5 mm とは関連しなかった。EV と advanced EV の オッズ比(95% CI)は CLE ≥ 5 mm があると低下した (0.53 [0.30-0.92] and 0.26 [0.09-0.75], respectively, vs. CLE of 0-4 mm)。EV のない肝硬変患者と比較しても EV と advanced EV のオッズ比は CLE ≥ 5 mm で 同様に低下した(0.49 [0.25-0.96] and 0.24 [0.08-0.74], respectively, vs. CLE of 0-4mm)。結論：アルコール依存症男性では CLE の存在が EV の存在と負の関連を示した。CLE では二重粘膜筋板の発生や間質線維化など左胃静脈からの最初の抵抗血管である柵状血管の周辺微小環境が変化して EV ができにくくなっているのかもしれない。CLE の有無や程度は、アルコール性肝障害患者の食道静脈瘤の発生や進行の予測因子になるかもしれず、経過を追った研究が必要である。

アルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝疾患の肝硬変例における

糖代謝・サルコペニアの検討

○谷合 麻紀子、橋本 悦子、小林 睦季、五十嵐 悠一、児玉 和久、小木曾 智美、鳥居 信之、徳重 克年
東京女子医科大学消化器内科

Glucose metabolism and sarcopenia in cirrhotic patients with alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease

Taniyai Makiko, Hashimoto Etsuko, Kobayashi Mutsuki, Ikarashi Yuichi, Kodama Kazuhisa
Kogiso Tomomi, Torii Nobuyuki, Tokushige Katsutoshi

Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

【目的】アルコール性肝障害 (ALD) あるいは非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) では2型糖尿病 (T2DM) を高頻度に合併するが、T2DM は肝硬変の合併症であり、肝疾患における糖代謝の評価は単純ではない。また近年、サルコペニアが肝硬変の合併症および予後増悪因子として注目されている。今回、脂肪性肝疾患における糖代謝・サルコペニアの実態を明らかにするため検討した。【方法】2003年から2015年に当科で臨床病理学的に診断したアルコール性肝硬変 (Alc-LC) 28例とNAFLDによる肝硬変 (NAFLD-LC) 50例において、生活習慣病合併、血液検査所見、持続血糖測定による糖代謝能、脂肪測定 CT、体組成分析 に関し両群を比較検討した。【成績】Alc-LC/NAFLD-LCは、男性の比率79/48%、年齢 (中央値) 55/66歳で、Alc-LCは有意 ($p < 0.05$) に男性が多く若年であった。性・年齢を考慮した生活習慣病合併率は、Alc-LCはNAFLD-LCに比し、T2DMが有意に低率で、高血圧症が有意に高率であった。血液検査値で両群に有意差を認めたのは、AST 119/48 U/L, ALT 76/42 U/L, γ -GTP 235/88 U/L, Alb 3.7/4.0 mg/dl であった。持続血糖測定では、夜間低血糖 < 60 mg/dl の頻度に14/4%と有意差を認めた。脂肪測定 CTでは内臓脂肪面積145/166 cm^2 で両群に有意差なく、皮下脂肪面積は125/234 cm^2 でAlc-LCで有意に低値であった。日本肝臓学会のサルコペニア診断基準である skeletal muscle index (SMI) 男性 $< 7.0 \text{ kg/m}^2$, 女性 $< 5.7 \text{ kg/m}^2$ を満たす症例は、Alc-LC中5例(18%)でNAFLD-LCの1例(2%)より有意に高率で、Alc-LCのサルコペニア合併例中禁酒に成功し社会復帰した66歳の1男性例では4ヶ月後に再評価したSMIは6.6 \rightarrow 8.2と改善を認めた。【結語】Alc-LCとNAFLD-LCでは、Alc-LCはNAFLD-LCに比し、男性が多く若年で、生活習慣病ではT2DMが低頻度で、夜間低血糖を示す例が多く、皮下脂肪面積が低値、サルコペニア合併が高率であった。このような病態の特徴を視野にいたした食事・運動・内服治療の重要性が示唆される。

アルコール性・非アルコール性肝疾患におけるネフェロメトリー法による

血清糖鎖欠損トランスフェリン(CDT)測定 ー多施設検討結果の報告ー

○野村 文夫¹⁾、神田 達郎²⁾、影山 洋子³⁾、寺田 奈美³⁾、山下 毅⁴⁾、丸山 勝也⁵⁾

- 1) 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・消化器内科
- 2) 千葉大学大学院医学研究院消化器内科
- 3) 三越厚生事業団三越診療所臨床検査部
- 4) 三越厚生事業団三越診療所
- 5) 国立病院機構久里浜医療センター内科

Serum CDT levels in patients with alcoholic and non-alcoholic liver diseases -Multicenter study-

Fumio Nomura¹⁾, Tatsuro Kanda²⁾, Youko Kageyama³⁾, Nami Terada³⁾, Takeshi Yamashita⁴⁾
Katsuya Maruyama⁵⁾

- 1) Divisions of Clinical Mass Spectrometry and Gastroenterology, Chiba Univ. Hospital
- 2) Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, Chiba Univ
- 3) Division of Clinical Laboratory, Mitsukoshi Clinic, Mitsukoshi Health and Welfare Foundation
- 4) Mitsukoshi Clinic, Mitsukoshi Health and Welfare Foundation
- 5) National Hospital Organization Kurihama Medical and Addiction Center

[背景と目的]血清糖鎖欠損トランスフェリン(以下 CDT)は習慣飲酒のマーカーとして古くから知られているが、我が国においては測定系が **Research Use Only** であったことなどから広く活用されるには至っていない。近年、抗 CDT 抗体を用いたネフェロメトリー法による測定系が開発された。我々はその基礎的検討について第 29 回本学会(千葉市)において発表した。今回は各種肝疾患患者を対象として本測定系の有用性について特に γ -GT と併用することの意義を明らかにすることを目的として複数施設における検討を行った。[対象と方法]対象症例は国立病院機構久里浜医療センターを受診したアルコール性肝障害 122 例、千葉大学病院消化器内科を受診した非アルコール性慢性肝疾患 102 例である。CDT は N-ラテックス CDT (Siemens) を用いたネフェロメトリー法により測定し、総トランスフェリン量に対する存在比 (%CDT) で表した。%CDT の基準範囲は飲酒習慣のない健診受診者を基準個体としてノンパラメトリック法による 95%信頼区間として求めた。[結果]基準個体で求めた %CDT の基準範囲は 1.24~2.16 となり、性差、年齢差は認められなかった。アルコール性肝障害、非アルコール性肝疾患症例を対象に血清 %CDT および血清 γ -GT 値について 2 群の判別に関する ROC 分析を行った、%CDT については感度 80%、特異度 90%となる 2.00 を両群判別のためのカットオフ値とした。 γ -GT 値のカットオフ値を 63(U/L)とした場合、非アルコール性肝疾患における陽性例が 20 例あったが、その全例で %CDT はカットオフ値以下であった。一方、アルコール性肝障害において γ -GT が基準範囲以内のいわゆるノンリスポンダーが 8 例 (6.5%) 存在し、うち 6 例において %CDT が基準範囲上限を超えていた。[結語] ネフェロメトリー法による血清 %CDT 測定は、1)アルコール・非アルコール性肝障害の鑑別の一助となること、2) γ -GT のいわゆるノンリスポンダーの一部を検出できること、が確認された

肝細胞由来の **Extracellular vesicles** の成分を用いたアルコール性肝炎の判定

○江口 暁子^{1,2)}、塚本 秀和³⁾、竹井 謙之¹⁾、FeldsteinAriel²⁾

- 1) 三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学
- 2) カリフォルニア大学サンディエゴ校 小児科
- 3) 南カリフォルニア大学

Hepatocyte-derived extracellular vesicles composition can be used for diagnosis in alcoholic liver diseases

Akiko Eguchi^{1,2)}, Hidekazu Tsukamoto³⁾, Yoshiyuki Takei⁴⁾, Ariel Feldstein⁵⁾

- 1) Mie University Graduate school of medicien, department of gastroenterology and hepatology
- 2) University of California San Diego, department of pediatrics
- 3) Southern California Research Center for ALPD and Cirrhosis and Departments of Pathology, Keck School of Medicine of the University of Southern California
- 4) Mie University Graduate school of medicien, department of gastroenterology and hepatology
- 5) University of California San Diego, department of pediatrics,

【目的】米国においては肝硬変等の慢性肝疾患の約80%近くがアルコール性肝疾患で占められており、本邦でも今後アルコール性肝疾患の増加が見込まれている。アルコールを長期間多量に摂取し続けることで肝臓中に脂肪が蓄積され、肝細胞へのストレスが増大する。その結果、アルコール性肝臓炎症が誘発・進行し肝硬変を経て肝不全へと陥る。近年我々は、非アルコール性脂肪性肝炎において、ストレスを受けた肝細胞から放出される **Extracellular vesicles (EV)** の成分は肝障害を判定するバイオマーカーとして使用できることを明らかにした。そこでアルコール性肝炎における **EV** 放出と **EV** 成分を解析することで、アルコール性肝炎の判定に使用可能かを検討することを目的とする。【方法】アルコール性肝炎モデルマウスにおける、障害肝細胞からの **EV** 放出をフローサイトメトリー、電子顕微鏡、ゼータサイザーにより検討した。次世代 **microRNA** シークエンスにより **EV** 中の **microRNA** を同定した。同定できた **microRNA** をアルコール性肝炎モデルマウスやアルコール性肝炎患者の血液において検証した。【結果】アルコール性肝炎マウスの血中において **EV** 数が有為に増加した。この血中 **EV** が肝臓由来であることを確認する為、アルコール性肝炎マウスから肝細胞やクッパー細胞を分離し培養したところ、肝細胞から放出される **EV** 数が顕著に増加することが分かった。肝細胞由来の **EV** 中の **microRNA** 解析の結果から、アルコール性肝障害で顕著な違いが見られる複数の **microRNA** が同定された。アルコール性肝炎モデルマウスで上昇していた **microRNA** は、アルコール性肝炎患においても上昇していた。【結語】アルコール性肝炎においても障害肝細胞から **EV** が放出されており、**EV** 成分はアルコール性肝炎を判定するバーコードとして使用できることを明らかにした。

非アルコール性脂肪肝疾患病態進展における腸内細菌叢と腸内代謝産物の役割

○結束 貴臣¹⁾、今城 健人¹⁾、本多 靖¹⁾、小川 祐二¹⁾、留野 渉¹⁾、田 正人¹⁾、嶋川 真木²⁾
田中 良紀²⁾、川原 知浩²⁾、斉藤 聡¹⁾、臼田 春樹³⁾、和田孝 一郎³⁾、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)ビオフェルミン製薬 R&D センター

3)島根大学医学部 薬理学アサヒグループホールディングス株式会社 コアテクノロジー研究所

The role of intestinal microbiota and metabolome in patients with nonalcoholic fatty liver disease.

Takaomi Kessoku¹⁾, Kento Imajo¹⁾, Yasushi Honda¹⁾, Yuji Ogawa¹⁾, Wataru Tomeno¹⁾, Masato Yoneda¹⁾
Masaki Shimakawa²⁾, Yoshiki Tanaka²⁾, Tomohiro Kawahara²⁾, Satoru Saito¹⁾, Haruki Usuda³⁾
Koichiro Wada³⁾, Atsushi Nakajima¹⁾

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

2)Biofermin Pharmaceutical Co., Ltd.

3)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やメタボローム解析の発展により急速に腸内細菌叢や腸内代謝産物の解析が進歩してきた。そこで我々は、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) の線維化進展に関わる腸内細菌叢と腸内代謝産物の解析を行った。

【方法】健常者 68 例、肝生検で診断した NAFLD 患者 133 例を軽度線維化群 (F1+2) 77 例と高度線維化群 (F3+4) 56 例の 2 群に分類し、便検体を採取し次世代シーケンサーを用いて 16SrRNA 遺伝子解析を行い、腸内菌叢プロファイルを基に KEGG データベースからの予測メタゲノム解析を行った。さらに各群 15 例ずつの便検体を HMT 社のメタボローム解析を行い、代謝産物の測定を行った。

【成績】菌叢解析において、線維化進展に伴い *Faecalibacterium prausnitzii* (F.P) の有意な低下を認めた。さらに予測メタゲノム解析の結果から、高度線維化群では、健常者群、軽度線維化群に比較しビタミン B6 (VB6)代謝の低下を認めた。さらにメタボローム解析の結果、ピリドキサミン、ピリドキシンといった VB6 代謝産物の有意な低下とカルボキシメチルリジン (CML) の有意な増加を認めた。さらに F.P と便中 VB6 は有意な相関を示した。

【結語】

NAFLD 高度線維化群では、F.P 低下とともに便中 VB6 の低下、CML の増加を認めた。

本検討の結果から、F.P 低下や便中 VB6 の低下は NAFLD 線維化病態進展に関与している可能性がある。当日は、動物実験の結果と合わせて発表する。

選択的 PPAR α モジュレーター・pemafibrate の NASH に対する治療効果

○本多 靖、結束 貴臣、小川 祐二、留野 渉、今城 健人、米田 正人、斉藤 聡、中島 淳
横浜市立大学医学部肝胆膵消化器病学

The effect of pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor modulator alpha, on the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis

Honda Yasushi, Kessoku Takaomi, Ogawa Yuji, Tomeno Wataru, Imajo Kento, Yoneda Masato
Saito Satoru, Nakajima Atsushi

Division of Gastroenterology and hepatology, Yokohama City University School of Medicine

【目的】 PPAR α アゴニストであるフィブラートは脂質異常症治療薬として使用されているが、NAFLD への有効性は確立していない。近年、既存のフィブラートの弱点を克服した PPAR α モジュレーター (SPPARM α : Selective Peroxisome Proliferator Activated Receptor Modulator α) である pemafibrate が開発されている。pemafibrate は脂質異常症での phase 2 study において、脂質異常の改善だけでなく肝障害も改善させた。我々は動物モデルを用いて pemafibrate の NASH に対する有効性を検討した。【方法】 マウスは C57BL/6J を使用し、NASH モデルには Amylin Liver NASH Model (AMLN) を使用した。薬剤は混餌飼料として投与し、普通食群、CTRL (NASH モデル) 群、pemafibrate 投与群 (0.03mg/kg/day, 0.1 mg/kg/day 相当)、fenofibrate 投与群 (50 mg/kg/day 相当) の 5 群で検討した。【結果】 pemafibrate, fenofibrate のいずれも肥満、脂質異常を改善させた。両薬剤ともに ALT、炎症マーカー、線維化マーカーを改善し、病理学的スコアを改善させた。Pemafibrate 治療群ではさらにインスリン抵抗性の改善や、エネルギー消費の増加を認めた。pemafibrate, fenofibrate は脂質・エネルギー代謝関連遺伝子 (FATP4, SREBP1c, ACOX, CPT1A, MTP, UCP3) の mRNA 発現を上昇させ、pemafibrate は ACOX1 および UCP3 の蛋白発現を有意に上昇させた。【結論・考察】 pemafibrate は肥満や脂質異常、インスリン抵抗性などの代謝異常を改善し、NASH の病理学的改善効果も認めた。本研究は NASH に対して pemafibrate の効果を検討した初の報告であり、今後は臨床応用が期待される。

fructooligosaccharides による NASH 発症抑制効果

- 松本光太郎¹⁾、市村真祐子²⁾、常山 幸一³⁾、守時 由起⁴⁾、綱島 弘道¹⁾、大曲 勝久⁵⁾、原 眞純⁶⁾
 安田 一朗¹⁾、宮川 浩⁶⁾、菊池健太郎⁶⁾
- 1) 帝京大学医学部附属溝口病院 消化器内科
 - 2) 奈良女子大学 生活環境学部
 - 3) 徳島大学大学院 環境病理学
 - 4) 秋田大学附属病院 中央検査部
 - 5) 長崎県立大学大学院 人間健康科学研究科栄養科学
 - 6) 帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科

Fructo-Oligosaccharides and Intestinal Barrier Function in a Methionine–Choline-Deficient Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis

- Kotaro Matsumoto¹⁾, Mayuko Ichimura²⁾, Koichi Tsuneyama³⁾, Yuki Moritoki⁴⁾, Hiromichi Tsunashima¹⁾
 Katsuhisa Omagari⁵⁾, Masumi Hara⁶⁾, Ichiro Yasuda¹⁾, Hiroshi Miyakawa⁶⁾, Kentaro Kikuchi⁶⁾
- 1) Department of Gastroenterology, Teikyo University Mizonokuchi Hospital
 - 2) Department of Food Science and Nutrition, Nara Women's University
 - 3) Department of Pathology and Laboratory Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School
 - 4) Department of General Medical Practice and Laboratory Diagnostic Medicine, Akita University Graduate School of Medicine
 - 5) Department of Nutrition, Faculty of Nursing and Nutrition, University of Nagasaki
 - 6) The Fourth Department of Internal Medicine, Teikyo University Mizonokuchi Hospital

【目的】NASH の病態形成に dysbiosis による腸管バリア機能の低下が関与すると考えられている。フラクトオリゴ糖 (FOS) は prebiotics として腸内細菌バランスを整え、腸管バリア機能を高める働きを持つ。そこで今回 FOS による NASH 発症抑制効果を検討した。【方法】12 週齢オス C57BL/6J マウスに methionine / choline-deficient diet (MCD)、MCD+5%FOS 水、Control 食をそれぞれ 3 週間与えて比較した。肝臓の一部から Kupffer 細胞を抽出し endotoxin 受容体である CD14 および TLR4 の発現を flow cytometry で解析した。糞便中の腸内細菌バランスは TRFLP 法、短鎖脂肪酸は HPLC 法により解析した。腸管は tight junction の評価として zonula occludens-1 (ZO-1) 抗体染色および IgA 染色を行い、糞便中の IgA 濃度を ELISA で測定した。【結果】FOS は MCD マウスにおいて認められた肝脂肪変性、炎症細胞浸潤、肝細胞風船様膨化を改善させた。CD14 陽性 Kupffer 細胞の比率は MCD で増加していたが FOS で抑制された。腸内細菌バランスは MCD により変動し Lactobacillales 目の減少を認めたが、FOS により復元した。FOS は糞便中の短鎖脂肪酸濃度を回復させ、小腸上皮細胞における ZO-1 抗体の染色性も改善させた。FOS により虫垂長は延長し、糞便中 IgA 濃度を増加させた。【結語】FOS 投与により MCD による dysbiosis を改善させると共に、腸内細菌からの短鎖脂肪酸産生増強を通じて tight junction を強化させ、IgA 分泌を促進することで腸管バリア機能を高めた。それらを通じクッパー細胞の PAMPs 感受性を抑制し、NASH 発症を抑制したと考えられた。FOS 投与は NASH 治療の有効な選択肢の 1 つであることが示唆された。

RNA シーケンスを用いた NAFLD の肝線維化に関する解析

○小川 祐二、本多 靖、結束 貴臣、留野 渉、今城 健人、米田 正人、斉藤 聡、中島 淳
横浜市立大学医学部肝胆膵消化器病学

Analysis of liver fibrosis in NAFLD using RNA sequencing

Yuji Ogawa, Yasushi Honda, takaomi Kessoku, Wataru Tomeno, imajo Kento, Masato Yoneda
Satoru Saito, Atsushi Nakajima

Gastroenterology and Hepatology Division, Yokohama City University School of Medicine

【目的】近年 Genome wide association study (GWAS) によって nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) 進行に様々な遺伝子が関与することが明らかとなった。一方で、個々の遺伝子発現の複雑な相互作用の簡略化を可能とする遺伝子共発現ネットワーク解析が注目を集めている。今回我々は、RNA シーケンスを用いて遺伝子共発現ネットワーク解析を行い、NAFLD の肝線維化に関して検討した。**【方法】**対象は肝生検で診断した NAFLD 患者 60 人 (fibrosis stages 0, 1, 2 の軽度肝線維化群 39 人, fibrosis stages 3, 4 の高度肝線維化群 21 人) とした。肝生検検体から RNA および DNA を抽出した。**【結果】**軽度線維化 NAFLD 群と高度線維化 NAFLD 群での RNA シーケンス解析では、1777 個の遺伝子発現に有意差を認めた (FDR q value < 0.05)。遺伝子共発現ネットワーク解析では 4 つの module (Turquoise, Blue, Brown, Grey) に分類された。高度線維化群では、Turquoise の eigengene 発現は上昇し、Blue, Brown, Grey の eigengene 発現は低下した。Turquoisemodule は 4 つのハブ遺伝子から成る scale free network を形成し、KEGG pathway 分析では、細胞外マトリックス関連や腫瘍関連 pathway と関連した。Bluemodule はミトコンドリアに発現する遺伝子から成る random network を形成した。臨床データでは、4 型コラーゲン 7s およびヒアルロン酸が Turquoise, Blue, Brownmodule の遺伝子発現と関連した。DNA メチル化解析では、4 つの module の約半数が CpG 領域のメチル化に関連した。**【結語】**軽度線維化群と高度線維化群で 4 つの module で遺伝子発現が異なることを見だし、細胞外マトリックス関連、腫瘍関連 pathway, ミトコンドリア障害による NAFLD 病態の進行が示唆された。また、これら遺伝子の多くはメチル化の制御を受けることを示した。今回の解析は NAFLD 病態解明、診断、治療へつながると考えられる

アルコールによる酸化ストレス防御作用を持つメタロチオネイン遺伝子の変化と

動脈硬化の進行：高脂血症マウスを用いた検討

○劉 金耀、古田 雄三、白鳥 彩子、藤宮 龍也
山口大学大学院医学系研究科・法医学講座

Ethanol-induced the changes of metallothionein gene expression and arteriosclerosis progression in the hyperlipidemic mice

Liu Jinyao, Furuta Yuzo, Hakucho Ayako, Fujimiya Tatsuya

Department of Legal Medicine, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

【背景と目的】 先行研究にて、主要栄養素を変更した飼料（低炭水化物・高蛋白質，LCHP）に加え、アルコールの摂取が野生型マウスの動脈硬化を促進させることを報告した。しかし、その制御機序の詳細は未だ不明な点が多い。一方、酸化ストレスの増大は動脈硬化の促進につながる。酸化ストレス時には、反応性の高い酸素ラジカル種（ROS）が核酸、蛋白質、脂質等の生体成分に対し酸化的損傷を与え、このうち、ヒドロキシラジカルは核酸との反応が高く、核酸鎖の切断や8-OHdGの形成等の酸化的核酸損傷を引き起こす。メタロチオネイン（MT）はヒドロキシラジカルとの反応性が高く、これらの酸化的核酸損傷を防御する。今回、腹部大動脈におけるMTの遺伝子発現量についてアルコールが及ぼす影響を、先天性高脂血症マウス（KO）を用いて検討した。8-OHdGは酸化ストレスのマーカーとした。【方法】 13週令雄C57BL/6j（WT）マウスを標準飼料，13週令雄KOマウスをLCHP飼料（LCHP）またはLCHP及び10%アルコール水（LCHP+EtOH）で16週間飼育した。飼育後、動脈硬化の指標とする腹部大動脈の最大内膜中膜複合体厚（maxIMT），血中総コレステロールを測定した。腹部大動脈組織を用いて多重蛍光免疫染色／共焦点レーザー顕微鏡にて8-OHdGの発現量，PCRにてMT-1とMT-2遺伝子の発現量を調べた。【結果】 WTと比べ，腹部大動脈の8-OHdGの発現量はLCHPとLCHP+EtOHで増加した。MT-1とMT-2遺伝子の発現量はLCHPで増加したが，LCHP+EtOHでは抑制された。maxIMTの増大はLCHPでみられ，LCHP+EtOHでより顕著であった。血中総コレステロールの上昇はLCHPにおいて顕著であった。【結論】 先天性高脂血症マウスでは，主要栄養素の変更に加え，アルコールを摂取することにより高脂血症が改善した。しかし，腹部大動脈MT-1とMT-2の活性は低下し，酸化ストレスに対する防御作用が弱められたことから動脈硬化の進展につながる可能性が示唆された。

高脂肪食負荷 KK-Ay マウスの脂肪性肝炎における L- カルニチンの抗酸化ストレス・抗炎症効果

○今 一義、池嶋 健一、渡辺 純夫
順天堂大学消化器内科

The impact of L-carnitine on oxidative stress and inflammation in steatohepatitis in high-fat diet-fed KK-Ay mice

Kazuyoshi Kon, Kenichi Ikejima, Sumio Watanabe
Juntendo University School of Medicine, Department of Gastroenterology

NASH の発症・病態進展に酸化ストレスの増加と炎症の活性化が重要な役割を果たしているが、NASH の病態進展を抑制する有効な治療法は確立されていない。今回私たちは、NASH モデルマウスを作成し、L- カルニチンが肝組織中の遊離脂肪酸や酸化ストレス、炎症に与える影響を検討した。【方法】雄性 KK-Ay マウスに高脂肪食 (HFD) を 4 週間与えて脂肪肝マウスを作成し、さらにそのまま高脂肪食を継続する群 (HFD 群) と、高脂肪食を継続しつつ飲料水内に L-カルニチン (1.25 mg/mL) を添加した群 (HFD+CAR 群) に分けて、さらに 1 週間飼育し実験に供した。通常食を摂取させた KK-Ay マウスを対照群とした。肝組織中の遊離脂肪酸を比色法で定量し、肝組織中の酸化ストレスを 4-HNE の免疫組織染色で評価した。組織中 ATP をルシフェラーゼ発光法で測定し、肝組織中の iNOS, HO-1, TNF α , MCP1 の mRNA 発現をリアルタイム PCR 法で測定した。【結果】肝組織中の遊離脂肪酸は対照群と比較して HFD 群で有意に増加しており、L-カルニチン投与で有意に減少した。HFD 群の肝組織では 4-HNE 陽性細胞の発現を Zone3 優位に認めたが、HFD+CAR 群では陽性細胞数は 1/3 以下にまで大幅に減少した。また、組織中の HO-1 mRNA の発現は HFD 群で亢進していたが、HFD+CAR 群ではほぼ対照群と同等の数値にまで有意に抑制された。組織中 ATP 量は HFD 群で対照群より増加していたが、HFD+CAR 群ではさらに有意な増加を認めた。HFD 群では iNOS, TNF α , MCP1 の mRNA 発現が亢進しており炎症細胞の活性化が示されたが、HFD+CAR 群ではいずれも有意に抑制された。【結語】L-カルニチンの投与は HFD 投与 KK-Ay マウスモデルにおいて肝組織中の遊離脂肪酸を減少させるのみならず、肝組織中の酸化ストレスおよび炎症細胞活性化を抑制し、NASH の活動性を抑制する有益な手段になり得ることが示された。

当院におけるアルコール性肝炎患者の臨床的特徴

○福村 敦、林 伸彦、齊藤 隆、湊 貴浩、松江 泰弘、尾崎 一品、利國 信行、土島 睦、堤 幹宏
金沢医科大学 肝胆膵内科学

Clinical manifestation of patients with alcoholic hepatitis

Fukumura Atsushi, Hayashi Nobuhiko, Saito Takashi, Minato Takahiro, Matsue Yasuhiro, Ozaki Kazuaki, Toshikuni Nobuyuki, Tsuchishima Mutsumi, Tsutsumi Mikihiro
Department of Hepatology, Kanazawa Medical University

【目的】アルコール(AL)性肝炎は肝生検診断とは別に、「飲酒量の増加を契機に発症し、AST 有意のトランスアミナーゼの上昇や黄疸などの所見を伴う場合を臨床的 AL 性肝炎として取り扱う」とその診断基準の付記に記されている。今回、当院で入院加療を要した AL 性肝炎の臨床的特徴について、肝生検診断例と臨床診断例とを合わせて検討した。

【方法】対象は、2001 年以降の 16 年間に肝生検で診断した AL 性肝炎患者 28 例と、臨床的に診断した 10 例を合わせた 38 例(男性 32 例、女性 6 例)である。これらの年齢分布、BMI、飲酒歴および入院時の JAS(Japan Alcoholic Hepatitis Score) について男女別に検討した。また、背景の AL 性肝障害を可能な限り調べ、治療内容および転帰についても検討した。

【結果】発症年齢は、30 歳台/40 歳台/50 歳台/60 歳台/70 歳台が男性 5/4/11/9/3 例、女性 3/1/1/1/0 例であった。また、BMI 25kg/m² 以上は男性 6 例(18.8%)、女性 1 例(16.7%) であり、BMI 18.5kg/m²未満は男性 4 例(12.5%)、女性 0 例であった。飲酒歴の平均値は、男性 1 日平均 104.3g、飲酒年数 32.8 年、積算飲酒量 1214.4kg であり、女性はそれぞれ 89.4g、23.3 年、735.6kg であった。背景の AL 性肝障害は、男性では肝硬変が 14 例、肝線維症が 15 例、慢性肝炎が 1 例、不明が 2 例であり、女性は肝硬変が 3 例で、1 例は肝線維症、残り 2 例は不明であった。入院時の JAS は、男性は軽症が 17 例、中等症が 11 例、重症が 4 例であり、女性は軽症/ 中等症/ 重症が 2/2/2 例であった。特殊治療として、ステロイド内服、顆粒球除去療法、血漿交換をそれぞれ 1 例で行い、いずれも救命し得た。残り 32 例が禁酒と安静などにより軽快退院し、3 例が死亡した。死亡例は 2 例が入院当日に、1 例が入院第 9 病日に死亡した。

【結語】AL 性肝炎は非常に重篤な状態になってから搬送されることもあり、本人への禁酒指導に加え、体調不良時に医療機関へ早期に受診をするよう家人へ指導することも肝要である。

顆粒球除去により救命しえた重症型アルコール性肝炎の2例

○馬場 俊之、木村ジェニファー由衣、藤井 崇、佐藤 雄太、森 悠一、三澤 将史、林 武雅、工藤 豊樹
若村 邦彦、片桐 敦、宮地 英行、石田 文生、工藤 進英
昭和大学横浜市北部病院消化器センター

Two cases of severe alcoholic hepatitis successfully treated by granulocytapheresis

Baba Toshiyuki, Kimura Yui Jennifer, Fujii Takashi, Sato Yuta, Mori Yuichi, Misawa Masashi, Hayashi Takemasa, Kudo Toyoki, Wakamura Kunihiko, Katagiri Atsushi, Miyachi Hideyuki, Ishida Fumio
Kudo Shin-ei

Digestive Disease Center, Showa University Northern Yokohama Hospital

顆粒球除去 (granulocytapheresis : GCAP) により救命しえた重症型アルコール性肝炎 (severe alcoholic hepatitis : SAH) の2例を経験した。症例1は40歳台女性。約20年間にわたり日本酒5合/日の飲酒を継続していた。2014年5月頃より黄疸を認め、徐々に全身倦怠感、食欲低下を自覚するようになった。7月に近医を受診し、肝機能障害を認めたため当院入院となった。血液検査では好中球優位の白血球増加、著明なプロトロンビン時間の延長と総ビリルビンの上昇を認めた。腹部CTでは著明な肝腫大、高度の脂肪化、腹水貯留を認め、SAH (重症度スコア10点:重症) と診断した。ステロイド、好中球エラスターゼ阻害薬の投与、持続的血液濾過透析を開始したが改善がみられず、急性呼吸促迫症候群を発症し人工呼吸器管理となった。第15病日よりGCAPを開始したところ徐々に全身状態は改善し、第59病日に退院となった。症例2は50歳台女性。約30年間にわたり日本酒4~5合/日の飲酒を継続していた。2016年6月頃より腹部膨満、全身倦怠感を自覚し、8月に皮膚黄染を認めたため当院入院となった。血液検査では著明な好中球優位の白血球増加、プロトロンビン時間の延長、総ビリルビンの上昇、AST優位のトランスアミナーゼ上昇を認めた。腹部CTでは著明な肝腫大、脂肪化、少量の腹水貯留を認め、SAH (重症度スコア10点:重症) と診断した。ステロイド投与により十分な改善がみられず、第15病日よりGCAPを開始したところ速やかに改善しに退院となった。第33病日に施行した経皮的肝生検ではSAHの回復期であった。SAHの生存率は56.8%であり (堀江義則, 他. 肝臓 57 ; 171-177, 2016), 予後不良の疾患であるが確立された治療はない。今回, GCAPにより救命しえたSAHの2例を経験し, GCAPがSAHに対する有用な治療になりえると考えられ, 若干の文献的考察を加え報告する。

アルコール性肝障害例における早期慢性膵炎の合併に関する検討

○森田 亮¹⁾、中原 一有¹⁾、路川 陽介¹⁾、末谷 敬吾²⁾、辻 顕介¹⁾、鈴木 通博²⁾、伊東 文生¹⁾

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

Coexistence of the early chronic pancreatitis in patients with alcoholic liver disease

Ryo Morita¹⁾, Kazunari Nakahara¹⁾, Yosuke Michikawa¹⁾, Keigo Suetani²⁾, Kensuke Tsuji¹⁾

Michihiro Suzuki²⁾, Fumio Itoh¹⁾

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

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

【背景】近年、早期慢性膵炎の疾患概念が提唱され、慢性膵炎臨床診断基準では EUS 所見の重要性が示されている。特に他のアルコール性疾患を有する症例においては、CT や US にて明らかな慢性膵炎所見がみられない場合でも、早期慢性膵炎が潜在している可能性は否定できない。【目的】過去に急性および慢性膵炎の既往のないアルコール性肝障害加療中患者における早期慢性膵炎合併の有無とその詳細を検証する。【方法】アルコール性肝障害にて加療中で、これまでに CT、US にて慢性膵炎の指摘はなく、膵精査に同意の得られた 7 例（男 5、女 2、平均 58.6 歳）を対象とした。また、急性膵炎の既往例も除外した。アルコール性肝障害は全例肝硬変で、Child-Pugh 分類は A: 2 例、B: 3 例、C: 2 例であった。検討項目は、1) 早期慢性膵炎合併率、2) 診断基準項目所見、3) EUS 所見とした。【結果】1) 早期慢性膵炎合併率は 57% (4/7) であった。なお、慢性膵炎の確診および準確診例はみられなかった。2) 早期慢性膵炎の診断項目は、①反復する上腹部痛発作: 1 例、②血中または尿中膵酵素異常: 3 例、③膵外分泌障害 (BT-PABA 試験 < 71%); 2 例、④エタノール 80g/日以上持続する飲酒: 4 例で合致していた。なお、非早期慢性膵炎合併 3 例は、1 例のみ①を認めていたが、その他 2 例はいずれの項目も合致していなかった。3) 早期慢性膵炎の EUS 所見項目は、①蜂巣状分葉エコー: 0 例、②不連続な分葉エコー: 6 例、③点状高エコー: 7 例、④索状高エコー: 7 例、⑤嚢胞: 2 例、⑥分枝膵管拡張: 3 例、⑦膵管辺縁高エコー: 3 例で合致し、非早期慢性膵炎合併例を含む 7 例全例で①～④のいずれかを含む 2 項目以上という EUS 画像診断基準を満たしていた。【結語】アルコール性肝障害例では、比較的高率に早期慢性膵炎が併存している可能性がある。慢性膵炎の拾い上げと医療介入は、膵癌の予防、早期発見の観点からも重要と思われ、アルコール性肝障害例では、EUS を含めた膵精査を行うことが望ましい。

アルコール性肝硬変における内視鏡的食道静脈瘤硬化療法前後の血行動態の変化

- C 型肝硬変との比較 -

○重福 隆太¹⁾、高橋 秀明²⁾、中野 弘康¹⁾、服部 伸洋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³⁾、佐瀬 茂⁴⁾、伊東 文生¹⁾、鈴木 通博³⁾

- 1) 聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科
- 2) 聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 消化器内科
- 3) 川崎市立多摩病院 消化器・肝臓内科
- 4) 安西メディカル

Hemodynamic change in alcoholic liver cirrhosis before and after endoscopic injection sclerotherapy : Comparison with hepatitis C virus-related liver cirrhosis

Ryuta Shigefuku¹⁾, Hideaki Takahashi²⁾, Hiroyasu Nakano¹⁾, Nobuhiro Hattori¹⁾, Hiroki Ikeda¹⁾
Tsunamasa Watanabe¹⁾, Kotaro Matsunaga¹⁾, Nobuyuki Matsumoto¹⁾, Chiaki Okuse³⁾, Shigeru Sase⁴⁾
Fumio Itoh¹⁾, Michihiro Suzuki³⁾

- 1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine
- 2) Division of Gastroenterology, St. Marianna University School of Medicine Yokohama-City Seibu Hospital
- 3) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Tama Hospital
- 4) Anzai Medical Company

【背景】門脈圧亢進症では背景肝疾患の病因が重要であり病態により治療効果や再発率に影響すると考えられる。しかし肝硬変の成因による血行動態の違いや食道静脈瘤治療による血行動態の変化は知られていない。アルコール性肝硬変 (AL-LC) と C 型肝硬変 (C-LC) で、食道静脈瘤治療前後の血行動態の変化を比較し飲酒が門脈血流へ及ぼす影響を推察できる可能性がある。【目的】AL-LC, C-LC において Xenon CT (Xe-CT) を用い食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法 (EIS) 前後の肝血流量を比較し血行動態の違いを明らかにする。【方法】対象は AL-LC 18 例 (男 17 例), C-LC 19 例 (男 10 例)。Xe-CT は、既報 (Med Phys. 2008;35:2331) のごとく、治療前と治療 1 週後で門脈、肝動脈組織血流量 (PVTBF, HATBF; ml/100ml/min) を測定し、さらに PVTBF/HATBF (P/A) ratio を算出し AL-LC と C-LC の両者を治療前後で比較した。また側副血行路の相違も比較した。【結果】AL-LC の治療前後の肝血流量は、PVTBF $25.6 \pm 6.3/29.8 \pm 6.2$ ($P=0.006$), HATBF $21.0 \pm 10.1/19.5 \pm 5.6$, P/A ratio $1.4 \pm 0.7/1.7 \pm 0.7$, C-LC の治療前後の肝血流量は、PVTBF $28.9 \pm 9.4/29.2 \pm 8.2$ (NS), HATBF $24.1 \pm 16.1/18.5 \pm 8.2$, P/A ratio $1.6 \pm 0.8/1.8 \pm 0.9$ であった。両者の側副血行路に差を認めなかったが、C-LC 群では傍食道静脈が発達している症例が多い傾向にあった。AL-LC 群で再発率が高い傾向であった ($P=0.08$)。【考察】AL-LC では入院後の断酒と EIS で側副血行路の閉鎖が PVTBF の増加の要因である可能性が推察された。また、C-LC 群に多く見られた傍食道静脈の発達は、側副路閉鎖後の減圧ルートとして働くことにより門脈血流の増加をきたさない要因となった可能性が推察された。AL-LC では退院後の飲酒再開が、静脈瘤が短期再発した主要因と考えられた。【結論】C-LC とは異なり、AL-LC では断酒と EIS 後の側副路の閉鎖により門脈血流が増加した可能性が示唆された。

MR Elastography を用いた肝硬度測定による食道静脈瘤の非侵襲的診断について

○松井 宣昭^{1,2)}、今城 健人²⁾、斉藤 聡²⁾、中島 淳²⁾

- 1) 横浜栄共済病院消化器内科
- 2) 横浜市立大学肝胆膵消化器病学

Liver stiffness measurement by MR Elastography for the non-invasive diagnosis of esophageal varices

Nobuaki Matsui^{1,2)}, Kento Imajo²⁾, Satoru Saito²⁾, Atsushi Nakajima²⁾

- 1) Yokohama sakae kyousai hospital Division of Gastroenterology
- 2) Yokohama City University School of Medicine Department of Gastroenterology and Hepatology

【目的】慢性肝疾患(CLD)患者の食道静脈瘤(EV)のスクリーニング、フォローアップはより低侵襲な方法が望ましい。Transient Elastography(TE)で測定した肝硬度(LS)がEVの予測に有用であるとの報告は散見されるが、測定エラーも10%前後と低くなく、かつ診断精度にもばらつきがある。今回我々はより測定エラーの少ないMR Elastography (MRE)を用いたEVスクリーニングの有用性について検討した。【方法】2施設でMREとGSが施された532名で検討した。肝背景別ではNAFLD 211名, HCV177名, Alcohol45名, HBV54名, PBC45名であった。うちEVを合併していたのは80名であった。肝硬度は3テスラMRIを用いて測定した。ROC解析を用いてLSのEV診断能を求めた。【成績】MREでの測定不成功率1%未満であった。CLD群でのEVの有病率は15.0%で背景別の有病率はAlcohol群:33.3%, HCV群:18.6%, NAFLD群:11.8%であった。AUROC/Se(%) /Sp(%)PPV(%) /NPV(%)はCLD群:0.87/81.3/81.9/45.7/95.9であった。背景別のサブ解析ではAlcohol群:0.85/86.7/80.0/68.4/92.3, NAFLD群:0.86/80.0/82.7/38.2/96.9, HCV群:0.86/81.4/81.9/50.7/95.1であった。【結語】MREでは測定エラーが極めて少なく, AUROC>0.85と優れた診断能を有していた。EVの合併率が高いAlcohol肝疾患患者ではMREを用いた非侵襲的なEVのスクリーニングは特に有用性が高いと考えられた。

食道胃静脈瘤に対する内視鏡治療を施行した肝細胞癌非合併アルコール性肝疾患の

生存に寄与する因子

○魚住祥二郎¹⁾、馬場 俊之²⁾、杉浦 育也¹⁾、梶原 敦¹⁾、荒井 潤¹⁾、下間 祐¹⁾、打越 学¹⁾
坂木 理¹⁾、吉田 仁¹⁾

1) 昭和大学医学部内科学講座消化器内科学

2) 昭和大学横浜市北部病院 消化器センター

Analysis of the factors that contribute to the survival of alcoholic liver disease without hepatocellular carcinoma after endoscopic therapy of esophageal gastric varices.

Shojiro Uozumi¹⁾, Toshiyuki Baba²⁾, Ikuya Sugiura¹⁾, Atushi Kaziwara¹⁾, Jyun Arai¹⁾, Yuu Shimozuma¹⁾
Manabu Uchikoshi¹⁾, Masashi Sakaki¹⁾, Hitoshi Yoshida¹⁾

1) Department of Medicine, Division of gastroenterology, Showa University School of Medicine

2) Digestive Disease Center, Showa University Northern Yokohama Hospital

【目的】食道胃静脈瘤に対する内視鏡治療後において、肝細胞癌合併例は非合併例に比較し予後不良である事を報告している。一方、食道胃静脈瘤治療において、肝細胞癌非合併例の方が頻度は高いものの、詳細な検討は報告されていない。また近年、ウイルス性肝炎が減少傾向であるが、アルコール性が増加している。そこで今回、食道胃静脈瘤に対する内視鏡治療を施行した肝細胞癌非合併アルコール性肝疾患の生存に寄与する因子について検討した。

【対象と方法】2004年2月から2016年8月までに、食道胃静脈瘤に対する内視鏡治療を行った肝細胞癌非合併アルコール性肝疾患114例を対象とした。緊急・待期例はEVLを施行し、追加治療は予防例に準じた。予防例はF2またはRC2以上、全身状態良好、Child-Pugh分類A・Bを治療適応とした。治療方法はEUSにより並走傍食道静脈(Para-V)が軽度～中等度ではEIS(EO+AS併用療法)、Para-Vが高度はEVLを選択し、治療経過に応じてAPC地固め療法を追加した。再発例には適宜治療を追加した。【結果】累積生存率は1年91.9%、3年70.8%、5年52.2%であった。生存に寄与する因子として患者因子(年齢、性別、継続飲酒、Child-Pugh分類)、静脈瘤因子(F因子、RC sign、噴門静脈瘤)、治療因子(治療時期、治療回数、治療方法)について検討したところ、Child-Pugh分類が生存に寄与する唯一の因子であり、内視鏡治療時にgrade Aであれば生存率が高かった。【結語】内視鏡治療を施行した肝細胞癌非合併アルコール性肝疾患の累積生存率は良好であった。Child-Pugh分類は生存に寄与する因子であったが、特に飲酒継続や静脈瘤形態、治療方法は生存率に有意差を認めず、適切な治療適応・方法により長期生存が見込めると考えられた。

M2BPGiによるNAFLDの肝線維化ステージ診断に関する検討

○小川 祐二、本多 靖、結束 貴臣、留野 渉、今城 健人、米田 正人、斉藤 聡、中島 淳
横浜市立大学医学部肝胆腸消化器病学

Analysis for liver fibrosis stage of NAFLD patients using M2BPGi

Ogawa Yuji, Honda Yasushi, Kessoku Takaomi, Tomeno Wataru, Imajo Kento, Yoneda Masato, Saito Satoru
Nakajima Atsushi

Department of Gastroenterology and Hepatology, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama,
Japan

【目的】非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) は肝硬変や肝細胞癌に至る慢性進行性肝疾患であり、予後規定因子は肝線維化ステージであることが報告された。NASHの確定診断および病期診断に肝生検がゴールドスタンダードとされるが、侵襲的で合併症を伴う。また、サンプリングエラーや診断医間における不一致も問題となるため、これまでさまざまなバイオマーカーやスコアリングシステム、さらには画像診断が報告されてきた。近年、肝線維化マーカーとして Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体 (mac-2 binding protein glycosylation isomer: M2BPGi) が保険適用となったが、実臨床における有用性に関する報告はまだ少ない。今回我々は、NAFLDの肝線維化ステージ診断に関して、M2BPGi やその他臨床データおよび画像による診断能を比較した。【方法】対象は肝生検で診断した NAFLD 患者 36 人 (fibrosis stages 0, 1, 2 の軽度肝線維化群 25 人, fibrosis stages 3, 4 の高度肝線維化群 11 人) とした。血液検査の他に、超音波エラストグラフィ (transient elastography: TE) および 3.0T (GE Healthcare) の MR エラストグラフィでの画像検査を行った。【結果】軽度線維化群 vs 高度線維化群で、年齢 53 ± 11.6 vs 59 ± 7.8 歳, 男:女 16:9 vs 8:3, BMI 27.6 ± 3.1 vs 29.8 ± 3.2 であった。高度肝線維化群の診断のための AUROC は、M2BPGi, IV型コラーゲン 7S, ヒアルロン酸, Fib4 index, TE, MR エラストグラフィでそれぞれ、0.812, 0.802, 0.786, 0.783, 0.842, 0.890 であった。バイオマーカーでは M2BPGi, 画像診断では MR エラストグラフィの診断能が優れていた。【結語】今回、M2BPGi が NAFLD 高度肝線維化を評価する客観的指標となりうることを示唆された。肝生検にとって代わるものではないが、MR エラストグラフィや TE といった画像診断と併用することで、肝生検を施行すべき患者群の絞り込みには有用である可能性がある。

Shear wave 法によるアルコール性/非アルコール性脂肪肝炎の線維化診断

○西村 貴士¹⁾、中野 智景¹⁾、青木 智子¹⁾、會澤 信弘²⁾、池田 直人²⁾、西川 浩樹²⁾、榎本 平之²⁾
波多野悦朗³⁾、廣田 誠一⁴⁾、藤元 治朗³⁾、西口 修平²⁾、飯島 尋子¹⁾

- 1) 兵庫医科大学 超音波センター 内科・肝胆膵科
- 2) 兵庫医科大学 内科・肝胆膵科
- 3) 兵庫医科大学 肝胆膵外科
- 4) 兵庫医科大学 病院病理部

The diagnostic ability for liver fibrosis using shear wave elastography according to alcoholic/non-alcoholic steatohepatitis

Takashi Nishimura¹⁾, Chikage Nakano¹⁾, Tomoko Aoki¹⁾, Nobuhiro Aizawa²⁾, Naoto Ikeda²⁾
Hiroki Nishikawa²⁾, Hirayuki Enomoto²⁾, Etsuro Hatano³⁾, Seiichi Hirota⁴⁾, Jirou Fujimoto³⁾
Shuhei Nishiguchi²⁾, Hiroko Iijima¹⁾

- 1) Ultrasound Imaging Center, Hyogo College of Medicine/Division of Hepatobiliary and Pancreatic Disease, Department of Internal medicine, Hyogo College of Medicine
- 2) Division of Hepatobiliary and Pancreatic Disease, Department of Internal medicine, Hyogo College of Medicine
- 3) Department of Surgery, Hyogo College of Medicine
- 4) Department of Surgical Pathology, Hyogo College of Medicine

【目的】非侵襲的肝線維化診断法である Shear wave elastography(SWE)を用いてアルコール性 (ASH) /非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の線維化診断能について検討した。SWE は Virtual Touch Quantification (以下 VTQ, Siemens ACUSON S2000/S3000)を用いた。【方法】2008年10月から2016年1月に、肝生検の前後120日以内にVTQを測定した121例を対象としてASH/NAFLDでのVTQ、APRI、Fib4-indxの線維化診断能について検討した。【結果】ASHにおけるVTQ、APRI、Fib4-indxのF4<の診断能(AUROC)はそれぞれ0.889、0.728、0.589、F3<の診断能(AUROC)はそれぞれ0.841、0.841、0.643とVTQによる診断能が最も良好であった。NASHにおけるVTQ、APRI、Fib4-indexのF4<の診断能(AUROC)はそれぞれ0.943、0.808、0.882、F3<の診断能(AUROC)はそれぞれ0.917、0.776、0.881とASHと同様VTQによる診断能が最も良好であった。ASH/NASHのF4<のcut off値はVTQ 1.38/1.88、APRI 0.613/0.707、Fib-4 index 4.29/2.95とVTQ、APRIではNAFLDはASHより高い傾向であった。F3<のcut off値はVTQ 1.38/1.35、APRI 0.556/0.574、Fib-4 index 4.29/1.77とVTQ、APRIでは同等であった。【結語】VTQはASH/NASHのいずれにおいても良好な肝線維化診断能を呈していたが、肝硬変の場合はNASHでcut off値がやや高くなり、注意が必要である。

高齢患者の増加をみるアルコール性肝癌の現状

○尾下 正秀

大阪警察病院 内科

The present conditions of patients with alcoholic hepatocellular carcinoma

Oshita Masahide

Department of Internal Medicine, Osaka Police Hospital

【目的】肝癌患者において、C型肝炎ウイルス（HCV）に対する治療の進歩に伴い、HCV肝癌患者が減少してきた。一方、非B非C肝癌患者の増加がみられ、その半数は、アルコールが原因と考えられる。今回、当院のアルコール性肝癌の現状について検討したので報告する。

【対象】1997～2015年に当院で加療した肝癌患者1426名（男：女＝1006：426、年齢24～91才）。

【成績】（1）アルコール性肝癌は175名で、肝癌の成因の12%、非B非C肝癌（302名）の58%を占めた。B型肝炎ウイルス（HBV）による肝癌152名（11%）、HCVによる肝癌945名（66%）であった。

（2）アルコール性肝癌の肝癌に占める診断年代別の割合／診断数／診断時年齢は、2001-05年：6-10%／31名／64±7才、2006-2010年：8-23%／57名／68±10才、2011-2015年：13-32%／53名／72±10才であった。また、女性あるいは診断時年齢が80歳以上のアルコール性肝癌は2006年までは無く、2007年以後の診断であった（女性：9名、80歳以上：20名を2007年以後に診断）。

（3）アルコール性肝癌のChild A／腫瘍径2cm以下／単発例の割合は70%／23%／41%（80歳以上では75%／25%／30%）。アルコール性肝癌は、腫瘍は大きく・多発で診断される傾向にあるが、5年生存率は53%で、他の成因の肝癌と差はなかった。

（4）アルコール肝癌での糖尿病／高血圧の合併は、42%／47%（80歳以上40%／60%）であった。非B非C非アルコール肝癌より糖尿病はやや低く、高血圧は同等、HBV肝癌・HCV肝癌に比し高率であった。

【結論】アルコール肝癌は増加の傾向にある。男性がほとんどだが、女性患者や診断時年齢の上昇し、高齢（80歳以上）の肝癌患者もみられるようになってきた。進行した腫瘍例が多いが、必ずしも他の成因の肝癌に比し、予後は悪くはない。また、生活習慣病の合併も高率に認められる。

栃木県北地域の肝硬変・肝癌患者におけるアルコールと肥満の影響

○大竹 孝明、須藤 大輔、一石 英一郎、佐藤 貴一、高後 裕
国際医療福祉大学病院・消化器内科

Influence of alcohol and obesity in liver cirrhosis / hepatocellular carcinoma in the Northern Tochigi

Takaaki Ohtake, Daisuke Sudo, Eiichiro Ichiishi, Kiichi Sato, Yutaka Kohgo
Department of Gastroenterology, International University of Health and Welfare Hospital

【目的】北関東は東日本の中でも比較的肝癌死亡率の高い地域であるが、その要因は明らかになっていない。その手掛かりを見つけるために当科入院患者を調査した。【方法】2015年4月から8月までの当科入院患者を調査した。さらに調査期間を2016年7月まで延長し、入院した肝硬変患者に対して、飲酒、肥満と骨格筋指数(SMI)に関して調査した。SMIは腰椎L3レベルの腸腰筋の長軸×短軸の左右合計/身長² (簡易法)で求めた。【結果】2015年4月から8月まで、1日平均入院患者数23名、述べ入院数363名であった。肝疾患患者は全体の15%であった。慢性肝疾患は40例で、35例(87%)が肝硬変であった。肝硬変の成因は、アルコール(AL)性34%、AL+ウイルス性11%、NASH26%(疑い例も含む)、B型6%、C型11%、診断困難な非B非C型9%、その他の成因3%であった。慢性肝疾患のうち16例(40%)に肝癌が合併した。その成因はNASH37%(疑い例も含む)、AL性6%、AL+C型19%、B型13%、C型19%、非B非C型6%であった。飲酒、肥満、SMIを調査した肝硬変患者は43例(生存35例、死亡8例)。年齢71歳、男性18例・女性25例、成因はB型3例(7%)、C型18例(42%)、AL性8例(19%)、NASH11例(25%)、その他3例(7%)であった。BMI中央値24.2、常習飲酒率26%、DM合併率30%、Child-PughグレードはA:B:Cが22:10:11、食道静脈瘤治療既往28%、肝癌合併・既往率51%であった。SMIと各種パラメーターとの関連においては女性が男性より有意に低値であった。また、男性において、腹水例が非腹水例より、常習飲酒者がそうでない者より有意に低値であった。【結論】栃木県北地域で、入院加療を要す肝硬変においてAL性とNASHの割合が高くなっている。肝癌はNASH-HCCが最多であった。また、C型HCCの半数にアルコールの関与があった。肝硬変男性患者の重症例においてアルコールとサルコペニアの関連性が考えられた。この地域の末期肝疾患に飲酒を含む地方型ライフスタイルが影響していると考えられる。

協賛企業

あすか製薬株式会社
アステラス製薬株式会社
アッヴィ合同会社
EAファーマ株式会社
エーザイ株式会社
株式会社LSIメディエンス
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
ギリアド・サイエンシズ株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社
シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
塩野義製薬株式会社
シスメックス株式会社
大鵬薬品工業株式会社
第一三共株式会社
大日本住友製薬株式会社
武田薬品工業株式会社
田辺三菱製薬株式会社
中外製薬株式会社
株式会社ツムラ
バイエル薬品株式会社
富士通ホーム&オフィスサービス株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

(五十音順)

2017年1月5日現在