

第37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：2018年1月26日(金)・27日(土)

会場：新横浜プリンスホテル

〒169-8613 東京都新宿区戸塚町1-104-19

会長：中島 淳

横浜市立大学大学院医学研究科 肝胆膵消化器病学

〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9

TEL: 045-787-2640(内線5280) FAX: 045-787-8988

HP: <http://plaza.umin.ac.jp/jasbra/sub16.html>

第37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

2018年(平成30年)1月26日(金)、27日(土)の2日間にわたり、神奈川県横浜市の新横浜プリンスホテルにおきまして、第37回アルコール医学生物学研究会を開催させていただくことになりました。長い歴史と伝統のある本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。

アルコール医学生物学研究会は、昭和56年に発足して以来、内科学、精神医学、法医学、薬理学など多数の分野の研究者が一同に参加し、アルコールに関する多方面の臓器障害に関して活発な議論・討論をする場としてアルコール医学の発展の一端を担ってきました。

今回のテーマは「アルコール関連疾患診療におけるBreak Through」と題しました。アルコール関連疾患診療における基礎研究から臨床研究までの様々な研究成果を発表していただく場として活発な議論を期待しています。また「アルコール関連疾患における新規診断方法」というテーマでシンポジウムを企画し、本学術集会から生まれる最先端の情報を発表していただきたいと思っております。

本学術集会が充実したものとなるように、先生方のご支援・ご協力をお願い申し上げます。また多数の演題応募および学術集会への参加をお待ちしております。

第37回アルコール医学生物学研究会学術集会

会長 中島 淳

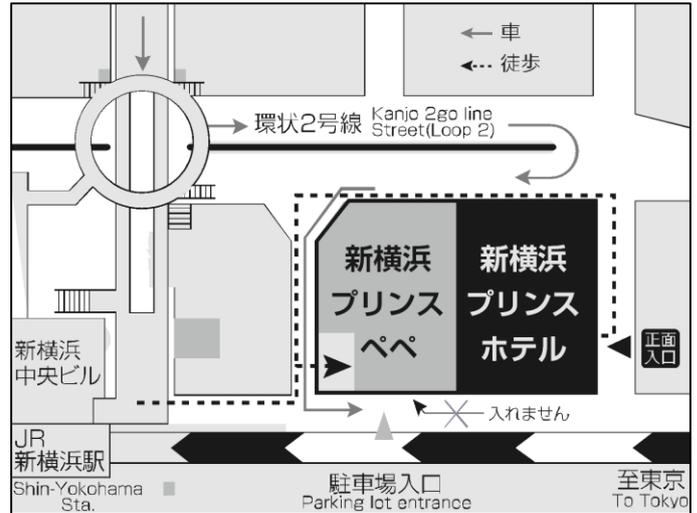
横浜市立大学大学院医学研究科

肝胆膵消化器病学

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

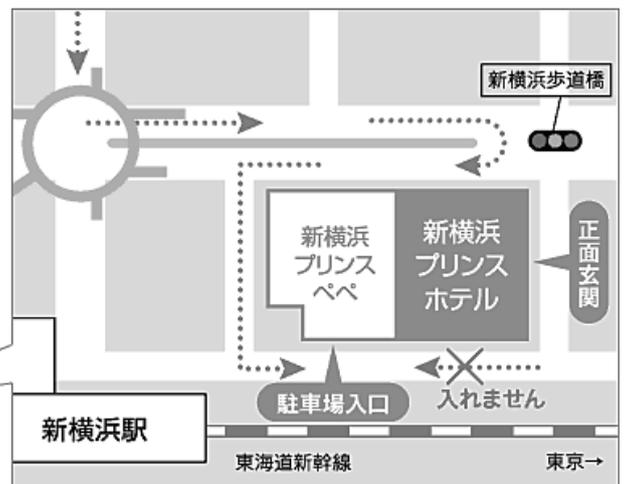
東海道新幹線(JR東海)・JR横浜線(JR東日本)・市営地下鉄ブルーライン
「新横浜駅」3番出口から徒歩約2分

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 3階「ノクターン」
2. 総合案内 平成30年1月26日（金）午前 9:00 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。
- 一般演題の講演時間は発表 10 分、質疑 5 分、計 15 分です。
- シンポジウムの講演時間は発表 15 分、質疑 5 分、計 20 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。
一般演題の講演時間は 15 分(発表10分+質疑5分)
シンポジウムの講演時間は20分(発表 15 分+質疑 5 分)
- 終了 1 分前に黄ランプ、終了時に赤ランプが点灯します。
- 発表時には舞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30年1月26日(金)18:30～20:30
- (2) 会 場: 新横浜プリンスホテル 3階「ファンタジア」
- (3) 参加申込: 懇親会 会場前にて参加費 3,000 円をお支払いの上、ご参加ください。

日程表 1月26日(金)

開場 9:00	
9:25 - 9:30	開会の辞 会長 中島 淳 (横浜市立大学 肝胆膵消化器病学)
9:30 - 10:30	一般演題1 座長 藤宮 龍也 (山口大学 法医学教室)
休憩	
10:40-11:20	モーニングセミナー 1 (共催:シスメックス株式会社) 座長 谷合 麻紀子 (東京女子医科大学 消化器内科学) 「糖鎖抗原マーカーM2BPGiによるNAFLDの肝線維化ステージ診断」 演者 小川 祐二 (横浜市立大学 肝胆膵消化器傍学)
11:20 - 11:50	一般演題2 座長 大竹 孝明 (国際医療福祉大学病院 消化器内科)
休憩	
12:00-12:50	ランチョンセミナー 1 (共催:MSD株式会社) 座長 橋本 悦子 (東京女子医科大学 消化器内科) 「肝硬変の治療:ウイルス性 vs. アルコール性」 演者 持田 智 (埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科)
休憩	
13:00-14:30	シンポジウム (共催:シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社) 「アルコール関連疾患診療における新規診断方法」 座長 竹井 謙之 (三重大学 消化器内科) 演者 高橋 康司 (千葉大学 分子病態解析学) 野村 文夫 (千葉大学 マススペクトロメトリー検査診断学) 杉本 和史 (三重大学 消化器内科学) 堤 幹宏 (金沢医科大学 肝胆膵内科学)
休憩	
14:40 - 15:25	一般演題3 座長 池嶋 健一 (順天堂大学 消化器内科)
休憩	
15:35-16:35	特別講演 1 座長 中島 淳 (横浜市立大学 肝胆膵消化器病学) 「本邦におけるアルコール性肝障害の動向と今後の対策 ～求められる施策とは～」 演者 堀江 義則 (湘南慶育病院 副病院長) 「死から学ぶ:これからのアルコール医学研究」 演者 松本 博志 (大阪大学 法医学教室)
16:45-17:45	スポンサードセミナー (共催:EAファーマ株式会社) 座長 佐藤 信紘 (順天堂大学 消化器内科) 「アルコール性肝障害のこれまで — その実態・研究の変遷 — 」 演者 谷合 麻紀子 (東京女子医科大学 消化器内科学) 「アルコール性肝疾患研究の歴史とこれから」 演者 竹井 謙之 (三重大学 消化器内科)
休憩	
17:50-18:30	総会
18:30-20:30	会員懇親会

日程表 1月27日(土)

開場 8:00

8:30 - 9:30

一般演題4 座長 土島 睦 (金沢医科大学 肝胆膵内科学)

休憩

9:40 - 10:20

モーニングセミナー 2 (共催: ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社)
座長 白石 光一 (東海大学 消化器肝臓センター)
「肝炎の最新の話題」
演者 中牟田 誠 (九州医療センター 消化器内科)

休憩

10:25 - 11:25

一般演題5 座長 福永 龍繁 (東京都監察医務院)

休憩

11:30 - 12:00

特別講演2 座長 中島 淳 (横浜市立大学 肝胆膵消化器病学)
「アルコール依存症の診断・治療の変遷」
演者 齋藤 利和 (幹メンタルクリニック 院長)

休憩

12:05 - 12:55

ランチョンセミナー2 (共催: アッヴィ合同会社)
座長 鈴木 通博 (聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科)
「C型肝炎の次世代治療」
演者 榎本 信幸 (山梨大学 第一内科)

13:00 - 13:20

表彰式・閉会の辞 中島 淳 (横浜市立大学 肝胆膵消化器病学)

シンポジウム

1日目:2018年1月26日(金)

座長:竹井 謙之(三重大学 消化器内科)

SY-1 (13:00~13:20)

習慣飲酒マーカー候補ヘモグロビンAセトアルデヒダクト (HbA_{1c})の質量分析法による測定に向けた基礎検討

- 高橋 康司¹⁾、瀧脇 正貴²⁾、佐藤 守²⁾、土田 祥央²⁾、田中 知明¹⁾、野村 文夫²⁾
 - 1) 千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学
 - 2) 千葉大学病院マスマスプロトメトリー検査診断学寄付研究部門

SY-2 (13:20~13:40)

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 —健診受診者およびアルコール性・非アルコール性肝障害における検討

- 野村 文夫¹⁾、神田 達郎²⁾、瀧澤 弘隆³⁾、影山 洋子⁴⁾、山下 毅⁴⁾、丸山 勝也⁵⁾
 - 1) 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
 - 2) 日本大学医学部消化器肝臓内科
 - 3) ポートスクエア柏戸クリニック
 - 4) 三越診療所臨床検査部
 - 5) 国立病院機構久里浜医療センター

SY-3 (13:40~14:00)

γ-GTP 上昇例でのアルコール関与の診断における 糖鎖欠損トランスフェリン(CDT)の有用性の検討

- 杉本 和史、岩佐 元雄、竹井 謙之
三重大学大学院消化器内科学

SY-4 (14:00~14:20)

飲酒マーカーとしての血清 CDT 値測定の有用性

- 堤 幹宏
金沢医科大学 肝胆膵内科学

一般演題

1日目:2018年1月26日(金)

一般演題1

(9:30~10:30)

座長:藤宮 龍也(山口大学 法医学教室)

O1-1

動脈硬化進行におけるアルコールおよび動脈硬化誘発食の相乗効果 果が血管内皮前駆細胞とその調節因子にもたらす影響

○劉 金耀、富田 周作、姫宮 彩子、藤宮 龍也
山口大学大学院医学系研究科法医学講座

O1-2

ADH1 および ADH3 とアルコール性腎障害の関係の検討

○ 勝山 碧¹⁾、長谷場 健^{1,2)}、丸山 基世³⁾、秋元 敏雄³⁾、奥田 貴久¹⁾、大野 曜吉¹⁾
1)日本医科大学法医学教室、2)神奈川歯科大学法医学、3)日本医科大学実験動物管理室

O1-3

慢性飲酒ラットにおける虚血再灌流肝障害に及ぼす febuxostat の抑制効果

○ 木下 香織、豊田 健、林 伸彦、平川 祐希、野村 匡晃、久保田龍一、松江 泰弘、湊 貴浩、
齊藤 隆、福村 敦、尾崎 一品、利國 信行、土島 睦、堤 幹宏
金沢医科大学肝胆膵内科学

O1-4

Chronic-Binge エタノール投与マウスモデルにおける ER ストレスの役割

○ 鈴木麻衣子、今 一義、内山 明、青山 友則、山科 俊平、池嶋 健一
順天堂大学消化器内科

一般演題2

(11:20~11:50)

座長:大竹 孝明(国際医療福祉大学病院 消化器内科)

O2-1

L-カルニチンの慢性飲酒におけるミトコンドリア形態変化への影響

○ 白石 光一¹⁾、荒瀬 吉孝²⁾、安齋 和也²⁾、鶴谷 康太³⁾、福西菜穂子⁴⁾、広瀬 俊治³⁾、加川 建弘³⁾
1)東海大学医学部附属東京病院消化器内科、2)東海大学医学部附属大磯病院消化器内科
3)東海大学医学部内科学系消化器内科、4)東海大学医学部生命科学総合支援センター

O2-2

リポドラフトの形態変化と脂肪性肝炎の発症進展機序の解明

○ 内山 明、今 一義、新井久美子、北川 隆太、多田 昌弘、石塚 敬、青山 友則、福原 京子、山科 俊平、池嶋 健一
順天堂大学 医学部 消化器内科

一般演題

1日目:2018年1月26日(金)

一般演題3

(14:40~15:25)

座長:池嶋 健一(順天堂大学 消化器内科)

O3-1

アルコールおよびNASH 肝硬変症例における門脈に 流入する細菌叢の次世代シーケンス解析

- 重福 隆太¹⁾、渡邊 綱正¹⁾、服部 伸洋¹⁾、池田 裕喜¹⁾、松永光太郎¹⁾、松本 伸行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

O3-2

2型糖尿病合併NAFLDにおけるSGLT2阻害薬の 肝脂肪沈着量と体組成への影響

- 荒瀬 吉孝¹⁾、白石 光一²⁾、安斎 和也¹⁾、鶴谷 康太³⁾、広瀬 俊治³⁾、加川 建弘³⁾、峯 徹哉³⁾
1) 東海大学医学部附属大磯病院消化器内科、2) 東海大学医学部附属東京病院消化器内科
3) 東海大学医学部内科学系消化器内科

O3-3

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)患者におけるfibroscanから得られる 経時的肝硬度変化と組織学的評価, バイオマーカーとの相関性について

- 野上 麻子¹⁾、米田 正人³⁾、今城 健人³⁾、川名 憲一²⁾、斎藤 聡³⁾、永瀬 肇¹⁾、中島 淳³⁾
1) 横浜労災病院 消化器内科、2) 横浜労災病院 内視鏡部、3) 横浜市立大学附属病院 肝胆膵消化器病学

一般演題

2日目:2018年1月27日(土)

一般演題4

(8:30~9:30)

座長:土島 睦(金沢医科大学 肝胆膵内科学)

O4-1

ラットのアルコール性肝障害モデルにおける腸内細菌叢に関する検討

- 松戸 美保¹⁾、小林 滯¹⁾、石毛 崇之²⁾、曾川 一幸¹⁾
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検査部

O4-2

当院で経験した重症アルコール性肝炎

- 本多 靖、結束 貴臣、留野 渉、小川 祐二、今城 健人、米田 正人、斉藤 聡、中島 淳
横浜市立大学附属病院 肝胆膵消化器病学

O4-3

本邦におけるアルコール性肝炎の現状とステロイド投与の効果についての検討
-2011-2014 年度症例の解析 -

- 堀江 義則¹⁾、菊池 真大²⁾
1)湘南慶育病院 内科、2)国立病院機構 東京医療センター 消化器科

O4-4

アルコール性肝障害を基盤とする肝細胞癌症例の病理組織学的検討

- 谷合麻紀子、橋本 悦子、佐川 智久、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

一般演題5

(10:25~11:25)

座長:福永 龍繁(東京都監察医務院)

O5-1

アルコール代謝が遅い人とアセトアルデヒドがたまる人は
アルコール依存症では脂肪肝になりやすい。

- 横山 顕¹⁾、谷木 信仁²⁾、原 幸子¹⁾、林 恵美子¹⁾、中本 伸宏²⁾、水上 健¹⁾、丸山 勝也¹⁾、横山 徹爾³⁾
1)国立病院機構久里浜医療センター、2)慶應義塾大学消化器内科、3)国立保健医療科学院生涯健康研究部

O5-2

非飲酒下における呼気アセトアルデヒド濃度とALDH2 遺伝子多型との関連

- 姫宮 彩子¹⁾、山路創一郎²⁾、劉 金耀¹⁾、藤宮 龍也¹⁾
1)山口大学大学院医学系研究科 法医学講座、2)山口大学医学部医学科

O5-3

アルコール依存症男性における、脂肪肝、BMI、脂質異常、ケトーシス、肝硬変、
ADH1B/ALDH2 遺伝子型の相互関連

- 横山 顕
国立病院機構久里浜医療センター

O5-4

飲酒量の脂肪性肝疾患に与える影響の検討

- 児玉 和久、橋本 悦子、徳重 克年
東京女子医科大学病院消化器内科

習慣飲酒マーカー候補ヘモグロビンアセトアルデヒダダクト (HbAch) の質量分析法による測定に向けた基礎検討

Determination of hemoglobin acetaldehyde adducts by LC/MS/MS
-A preliminary study-

○高橋 康司¹⁾、瀧脇 正貴²⁾、佐藤 守²⁾、土田 祥央²⁾、田中 知明¹⁾、野村 文夫²⁾

1) 千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学

2) 千葉大学病院マススペクトロメトリー検査診断学寄付研究部門

【背景と目的】 過度の習慣飲酒を検出するための診断バイオマーカーは多数知られているが、断酒後に正常レベルに戻る期間が比較的短いものが多く、健診に備えて一定期間の断酒を行った場合には本来の平常レベルを正しく評価することはできない。過去1~2ヶ月の血糖値の指標として広く測定されているHbA1cをHPLCにより測定する際には過度の飲酒者においてヘモグロビンアセトアルデヒダダクト(HbAch)に相当するピークが出現するとされているが、従来法ではその精確な定量は困難と思われる。そこで、過去にさかのぼって飲酒習慣の評価が可能となる飲酒マーカー候補としてのHbAchを質量分析法により定量することを目的として、先ず基礎検討を行った。【方法】 HbA1cの標準測定法である国際臨床化学連合のレファレンス法ではエンドプロテアーゼGlu-C消化によって得られるHbβ鎖のN末ペプチド(VHLTPE)をLC/MSで測定している。本研究でも同様にHbAchの測定はHbβ鎖N末端バリンにアセトアルデヒド(Ach)が一つ付加したペプチド(HbAch-p)を定量することとした。質量分析計で定量するには測定系構築に加えて、キャリブレーター作成に必要な標準物質と内部標準物質となる安定同位体標識物が必須であるがHbAchでは標準物質は現時点では存在しない。そこで測定対象候補の1つとして合成ペプチド(VHLTPE)をinvitroで各種濃度のAchと反応させHbAch-pを作成した。またHbAch-pには不安定な構造体が含まれることが予想される為、HbAch-pのアセトアルデヒダダクト部位を2-ピコリンボランなどにより還元し安定化させた状態(安定HbAch-p)で検出することも試みた。【結果】 合成ペプチドをAchと混合し37°C、24時間インキュベート後、質量分析計でAchが付加された場合に予測される質量増加が確認できたので、これをHbAch-pとした。このHbAch-pは低濃度(25 μM)のAchとの反応によっても検出することができた。HbAch-pをHPLCで分取しようと試みたがHbAch-pの安定性に問題があった。そこでHbAch-pを安定化させる為に2-ピコリンボラン(最終濃度134 μM)処理を行なった結果、HbAch-pのAch化部位のシッフ基が還元されていることを確認することができた。【結語】 ヘモグロビンアセトアルデヒドを質量分析法により検出可能なことを確認した。今後は正確な定量に向けた検討を行う予定である。

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 —健診受診者およびアルコール性・非アルコール性肝障害における検討

Determination of serum carbohydrate-deficient transferrin by a nephelometric assay in habitual drinkers and patients with liver diseases

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

1) 千葉大学医学部附属病院マスペクトロメトリー検査診断学

2) 日本大学医学部消化器肝臓内科

3) ポートスクエア柏戸クリニック

4) 三越診療所臨床検査部

5) 国立病院機構久里浜医療センター

[背景と目的] 血清糖鎖欠損トランスフェリン(以下CDT)は飲酒マーカーとして古くから知られ、特に欧米諸国においては診断薬としての認可を受け、広く用いられている。我が国においては、飲酒マーカーand/orアルコール性肝障害マーカーについて明確でないことに加え、診断系がResearch Use Onlyであったこともあり、実際の診療では活用されてこなかった。近年、抗CDT抗体を用いたネフェロメトリー法による簡便な測定系が開発され、我が国においても体外診断薬として承認されている。そこで健診受診者およびアルコール性・非アルコール性肝障害症例を対象として、本測定法の有用性を γ -GTと比較検討することを目的とした。[対象と方法] 対象は飲酒習慣別に分けた健診受診者87名、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、千葉大学医学部附属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(ウイルス性53例、非ウイルス性49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、別途測定した総トランスフェリン量に対する存在比(%CDT)で表した。[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。毎日日本酒換算3合以上の常習飲酒家における γ -GT、%CDTの陽性率はそれぞれ72%、61%であったが、 γ -GTのいわゆるnon-responderの22%において%CDTが異常高値となった。アルコール性肝障害においても γ -GTnon-responder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。一方、飲酒習慣のない非アルコール性肝疾患において γ -GT高値例が20例あったが、その全例で%CDTは基準範囲内であった。[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。

γ-GTP上昇例でのアルコール関与の診断における糖鎖欠損トランスフェリン(CDT)の有用性の検討

The utility of CDT for diagnosing alcoholic liver injury in the patients with elevated γ-GTP

○杉本 和史、岩佐 元雄、竹井 謙之

三重大学大学院消化器内科学

【目的】アルコール性肝障害の診断にはおもにγ-GTPが用いられるが、γ-GTPはほかにも非アルコール性脂肪性肝疾患や、胆道系疾患、薬剤でも上昇するため、上昇例での原因診断に苦慮することが多い。今回我々はγ-GTP上昇例におけるアルコール関与の判別に対するトランスフェリンのアイソフォームである糖鎖欠損トランスフェリン(CDT)の有用性について検討した。【方法】当科通院中でγ-GTPが100IU/L以上に上昇している症例を対象にCDTの測定を行い、総トランスフェリン量に対する比(%CDT)を算出し、アルコール関与の診断に対する有用性を検討した。【結果】396例(男性252例、女性144例)でのプレリミナリーな検討では%CDTと年齢に相関は認めなかったが、平均%CDTは男性1.80、女性1.54($p<0.01$)と男性で高かった。188例において飲酒量の把握が可能であった。飲酒習慣のない者は119例、飲酒習慣を有するものは69例であった。非飲酒群での%CDTは男女で差がなかった。非飲酒群でのγ-GTPの平均値は225.5IU/L、中央値は180IU/L、飲酒群でのγ-GTPの平均値は278.9IU/L、中央値は199IU/L($p=0.44$)であり、%CDTは非飲酒群が1.50であったのに対して飲酒群では2.29($p<0.01$)と飲酒群で有意に上昇を認めた。さらに、飲酒群においてもエタノール換算60g/日を超える大酒家のγ-GTPの平均は298IU/L、60g/日以下の飲酒者では220IU/L($p=0.20$)と差を認めなかったのに対し、%CDTは非大酒家では2.11であったのに対して大酒家では2.84($p<0.05$)と有意に上昇を認めた。また、現在推奨される%CDTのカットオフ値(2.16)を適用すると飲酒例診断の感度30.4%、特異度97.5%、陽性的中率87.5%、陰性的中率70.7%であり、今回の検討より算出されたカットオフ値(1.55)を適用すると感度特異度はいずれも0.65となった。【結論】γ-GTP上昇例における%CDTの測定は飲酒の関与の診断補助に有用と考えられた。

飲酒マーカーとしての 血清CDT値測定の有用性

Usefulness of serum CDT level as a biomarker for alcohol drinking.

○堤 幹宏

金沢医科大学 肝胆膵内科学

1979年にStiblerらが、大酒家の血清中に等電点電気泳動で泳動度の異なる desialo-transferrin(carbohydrate-deficient transferrin:CDT)が検出されることを報告して以来、血清CDTは飲酒のマーカーとして注目されるようになり、欧米では、 γ GTPに代わる飲酒マーカーとして用いられるようになってきている。我々も様々な飲酒マーカーと比較し、CDTがアルコール性肝障害の診断に有用なマーカーであることを報告してきているが、その測定方法が煩雑であるため、わが国では血清CDTを日常検査として測定している施設は皆無であるのが現状である。近年、CDTを特異的に認識するモノクローナル抗体が作成され、比較的簡便に血清CDT値を測定することが可能になり、わが国においても改めてCDTが飲酒マーカーとして注目されるようになってきている。本シンポジウムでは、CDTの検出の歴史と飲酒マーカーとしての有用性を示すとともに、血清CDT値を今後どのように用いるべきかを提案したいと考えている。

動脈硬化進行におけるアルコールおよび動脈硬化誘発食の相乗効果が血管内皮前駆細胞とその調節因子にもたらす影響

Synergistic effect of alcohol and atherogenic diet on the vascular endothelial progenitor cells and their regulators in the arteriosclerosis progression

○劉 金耀、富田 周作、姫宮 彩子、藤宮 龍也

山口大学大学院医学系研究科法医学講座

【背景と目的】動脈内皮細胞の形態と機能の障害は動脈硬化症の進展に深く関与する。先行研究にて、過剰な飲酒かつ主要栄養素の変更は動脈壁内の高い酸化ストレス状態を起こし、血管内皮細胞はこの影響を受け、内皮機能と関連するNOS3遺伝子発現量を低下させ、動脈硬化の進行を促進することを認めた。一方、動脈内皮細胞機能障害に対する内皮細胞脱落の補助は、動脈硬化の進展を抑制できる可能性がある。血管内皮前駆細胞(EPC)は血管障害部位の内皮細胞を補助できると考えられる。今回動脈硬化を発症しやすい高脂血症ノックアウトマウス(ApoE^{-/-}/LDLR^{-/-}:KO)を用いてアルコールと動脈硬化誘発飼料(AD)併用がマウス動脈壁のEPCおよびその調節因子にもたらす影響を調べた。【方法】野生型マウスに標準飼料、KOマウスにAD、両群にアルコール摂取の有無を加えた4群として16週間を飼育した。フローサイトメトリとPCRを用いて、大動脈壁中の非血球系血管内皮前駆細胞(EPC^{CD34⁺/CD45⁻})およびEPC調節因子であるFLK1,NRP-1,CD133,S1P1,CXCR4とM-CSF-1の遺伝子発現量を調べた。大動脈壁中のCD34遺伝子発現量も調べた。【結果】大動脈壁中のEPC^{CD34⁺/CD45⁻}は単独飲酒により増加傾向を示したが、統計学的な有意差を認めなかった。KOにおいては、大動脈壁中のEPC^{CD34⁺/CD45⁻}がAD投与により増加した。しかし、この増加はアルコール併用により抑制された。KOにおいて、CD34,FLK-1,NRP-1とCD133の遺伝子発現量はAD投与により増加したが、アルコール併用によりこの増加は抑制された。S1P1,CXCR4とM-CSF-1の遺伝子発現量の変化はみられなかった。【考察】高脂血症マウスにおいて、アルコールと動脈硬化誘発食併用の相乗効果はFLK-1,CD133とNRP-1遺伝子発現量の増加抑制を介し大動脈壁中のEPC^{CD34⁺/CD45⁻}の動員・血管内皮細胞への分化に影響し、動脈硬化の進行と関与することが示唆された。

ADH1 および ADH3 と アルコール性腎障害の関係の検討

The roles of ADH1 and ADH3 in alcoholic kidney histological changes

○勝山 碧¹⁾、長谷場 健^{1,2)}、丸山 基世³⁾、秋元 敏雄³⁾、奥田 貴久¹⁾、大野 曜吉¹⁾

1) 日本医科大学法医学教室

2) 神奈川歯科大学法医学

3) 日本医科大学実験動物管理室

[目的] アルコール代謝の中心臓器は肝であり、アルコール脱水素酵素class I(ADH1)が主に担っていることは良く知られている。しかし、慢性および急性アルコール摂取時の代謝についてはADH1以外の酵素の寄与が考えられ、CYP2E1を主成分とするmicrosomal ethanol oxidizing system(MEOS)やcatalaseが候補として挙げられてきた。我々は以前からエタノールに高いKmを持つアルコール脱水素酵素class III(ADH3)が高血中アルコール濃度下でアルコール代謝に寄与することに着目し、Non-ADH1 pathwayの最有力候補として検討を重ねてきた。そして、このADH3が急性アルコール中毒時の代謝に大きく寄与することをADH3ノックアウトマウスを用いて明らかにした。今回はそこから一歩踏み込み、ADH1またはADH3ノックアウトマウスを用いて慢性・急性アルコール性臓器障害と各ADHの関係を検討することとした。数ある臓器の中でも今までアルコール代謝の分野ではあまり注目されてこなかった腎は肝の次に両酵素が多く存在し、肝腎関連に代表されるように腎もアルコール代謝を担っている可能性が考えられる。そこで腎でのアルコールによる臓器障害性を病理組織学的に検討した。

[方法] Wild(C57BL/6N)、ADH1ノックアウト(*Adh1*^{-/-})、ADH3ノックアウト(*Adh3*^{-/-})の各ADH遺伝子型マウス(2か月齢,♂)に10%エタノール水を1か月摂取させたエタノール慢性投与群(E群)およびE群に4g/kgのエタノールを腹腔内に投与したエタノール急性投与群(EA群)を作成した。Control群として10%エタノールの代わりに水を摂取させた(C群およびCA群)。各群を屠殺後、肝および腎を摘出し、パラフィン切片を作成した。

[結果] Wildは水のみを投与したcontrol群(C群)よりもエタノール慢性投与群(E群)にボーマン嚢上皮細胞の肥厚および糸球体外メサンギウム細胞の増生がみられた。この肥厚および増生はエタノール急性投与したEA群に最も多くみられた。この傾向は*Adh1*^{-/-}でも同様であった。一方、*Adh3*^{-/-}はC群,CA群,E群,EA群間で差異がみられなかった。Wild,*Adh1*^{-/-},*Adh3*^{-/-}間の差異については更なる検討が必要であると考えられた。

[結語] 慢性アルコール投与群に腎の組織変化が確認され、更に慢性アルコール投与を下地とした急性アルコール投与群において組織変化が最も多く確認されたことから、アルコールの影響が示唆された。なお、*Adh3*^{-/-}の腎においてアルコール投与の影響がみられなかったことから、ADH3のアルコールによる腎の組織変化性が示唆された。

慢性飲酒ラットにおける 虚血再灌流肝障害に及ぼす febuxostat の抑制効果

Effect of febuxostat on ischemic-reperfusion hepatic injury in rat treated with ethanol

○木下 香織、豊田 健、林 伸彦、平川 祐希、野村 匡晃、久保田龍一、松江 泰弘、
湊 貴浩、齊藤 隆、福村 敦、尾崎 一晶、利國 信行、土島 睦、堤 幹宏

金沢医科大学肝胆膵内科学

【目的】ショック状態などの肝血流低下からの回復過程において、虚血再灌流肝障害(I/R)は不可避であり、その発生には活性酸素(ROS)が重要な役割を果たしている。慢性飲酒によりxanthine oxidase(XO)活性が誘導されるが、このことがROSの発生につながり、結果としてI/Rを増悪させると考えられる。今回、XO阻害剤であるFebuxostat (Feb)を投与することで慢性飲酒ラットにおけるI/Rを抑制することが可能であるかを検討した。【方法】12週齢のWistar系雄性ラットを用い、LieberらのAL含有(AL群)あるいは炭水化物含有(Co群)液体飼料で4週間pair-feedingを行い、それぞれの群にFeb (F群)あるいはmethylcellulose(Met;M群)を投与した。したがって実験群はAL-F、AL-M、C-F、C-Mの4群である。FebおよびMetは実験24時間前と15分前に経口投与した。ラットの左肝動脈と左門脈枝を30分間虚血した後、再灌流させ、2時間後に採血を行い、6時間後に屠殺し肝を摘出した。血液生化学マーカーとして、血清AST、ALT値を測定した。また、肝組織1g中のXO活性を測定した。肝組織を病理組織学的に検討するとともに、4-hydroxynonenal (HNE)を免疫組織化学的に染色した。【結果】再灌流後および2,6時間後の値は血清AST、ALT値のいずれにおいてもC群に比べAL群で高い傾向が認められ、F群ではM群より低くなる傾向が認められた。肝組織中のXOはC群よりもAL群で高く、F群はM群より低値であった。肝組織の病理学的検討では、両群とも中心静脈周囲の肝細胞に膨化性変化が認められ、4-HNEも同部位に染色性を認めたが、その程度はAL群においてより強いものであった。【結語】活性酸素の発生に関わるXOを抑制するFebの投与は、肝虚血再灌流障害を抑制する可能性があると考えられた。

Chronic-Bingeエタノール投与マウスモデルにおけるERストレスの役割

The role of ER stress on Mouse Model of Chronic and Binge Ethanol Feeding

○鈴木 麻衣子、今 一義、内山 明、青山 友則、山科 俊平、池嶋 健一

順天堂大学消化器内科

【目的】アルコール性肝障害の病態において、小胞体(ER)ストレスおよび酸化ストレスの関与が報告されている。しかし、それら生体ストレスがアルコール性肝炎の発症に関与する機序は十分に明らかになっていない。私たちは、肥満KK-A^yマウスを用いてchronic-bingeエタノール投与モデルを作成し、アルコール性肝炎の初期段階におけるERストレスおよび酸化ストレスの役割について検討した。

【方法】雄性KK-A^yマウス(8週令)にLieber-DeCarli食(EtOH5%)を10日間与え、day11にEtOH群にはエタノール(4g/kg BW)を胃管投与(binge)し、EtOH群とした。対照群として、デキストリン置換のpair-fed dietを10日間与え、等カロリーのデキストリン水溶液を胃管投与したマウスを作成した。一部のマウスではERストレスを抑制するため、化学シャペロンのフェニル酪酸(PBA,120mg/kg BW)を11日間連日で腹腔内投与した。【結果】EtOH群では著明な肝細胞の脂肪変性・炎症細胞浸潤、ccCK18陽性肝細胞の増加、血清ALT値の上昇を生じた。PBA投与により、それらはいずれも抑制された。肝組織中のCPT1A mRNAはEtOH群で減少し、PBA投与により増加した。EtOH群で肝組織中のunspliced XBP1(XBP1u)、spliced XBP1(XBP1s)、HO-1のmRNA発現が増加し、4-HNE陽性肝細胞が増加したが、いずれもPBAによって抑制された。さらに、EtOH群でTNF- α 、IL-6mRNAも増加し、PBA投与によって抑制された。一方、binge前の解析では血清ALT値は上昇せず、肝組織中のXBP-1s、HO-1mRNAの発現亢進も見られなかったが、XBP-1umRNAの発現がEtOH群で有意に亢進し、この変化もPBA投与により抑制された。肝組織中のCYP2E1mRNAの発現はEtOH群で亢進したが、PBA投与による影響は見られなかった。【結論】慢性的なエタノールの暴露によるERストレスの蓄積が、アルコール大量摂取時の酸化ストレス増大、脂肪肝炎発症の前段階として重要である可能性が示された。

L-カルニチンの慢性飲酒における ミトコンドリア形態変化への影響

Effect of L-Carnitine on Change of Mitochondrial Morphology in Chronic Alcohol Intake

○白石 光一¹⁾、荒瀬 吉孝²⁾、安齋 和也²⁾、鶴谷 康太³⁾、福西菜穂子⁴⁾、
広瀬 俊治³⁾、加川 建弘³⁾

- 1) 東海大学医学部附属東京病院消化器内科
2) 東海大学医学部附属大磯病院消化器内科
3) 東海大学医学部内科学系消化器内科
4) 東海大学医学部生命科学総合支援センター

【はじめに】慢性アルコール摂取は生体内で活性酸素の産生を亢進させ、細胞膜脂質および蛋白のperoxidationを惹起しその抑制にL-カルニチンが有効との報告がある。アルコール代謝においては活性酸素を産生する肝臓ミトコンドリアが中心をなし形態異常を起こすがL-カルニチンがミトコンドリアの形態異常への影響を検討したものは少ない。今回、代謝中心の肝臓と運動エネルギー供給中心の骨格筋のミトコンドリアについて検討した。【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)、コントロール液体飼料とL-Carnitine併用群 (Cont+L群) と慢性飲酒モデルのリーバー液体飼料 (オリエンタル酵母) 7%エタノール群 (E群)、L-Carnitine併用群 (E+L群) を設定した。L-Carnitineは一律0.18mg/30gBW-0.1ml強制PO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、肝臓および下肢腓腹筋の碎片をグルタル固定し透過型電子顕微鏡を用いてミトコンドリア形態観察を行った。【結果】肝臓ミトコンドリア観察: Cont群に比べてCont+L群: 変化なし、E群: 膨化、増加あり、E+L群: 膨化、増加あり。骨格筋ミトコンドリア観察: Cont群に比べてCont+L群: 増加あり、E群: 膨化、減少あり、E+L群: 膨化ややあり、増加あり。【考察】慢性アルコール摂取に伴いアルコール代謝の主臓器の肝臓ではミトコンドリアの形態異常と増加がありL-Carnitine併用でも形態異常の抑制は出来ていない。一方、骨格筋では、アルコール摂取によりミトコンドリアの膨化よりも減少が目立ったが、慢性アルコール摂取時にもL-Carnitineの投与は骨格筋のミトコンドリアを増加させることが示された。慢性アルコール摂取は、易疲労感、筋力低下、こむら返りなどの骨格筋のエネルギー代謝障害の症状を呈することからL-Carnitineは骨格筋の機能維持に重要と考えられる。

リポドラフトの形態変化と 脂肪性肝炎の発症進展機序の解明

Palmitic acid elicits insulin resistance and oxidative cell injury through clusterization of lipid rafts in murine hepatocytes.

○内山 明、今 一義、新井久美子、北川 隆太、多田 昌弘、石塚 敬、青山 友則、
福原 京子、山科 俊平、池嶋 健一

順天堂大学 医学部 消化器内科

【目的】非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 発症の背景には、インスリン抵抗性の存在と酸化ストレス応答の亢進が深く関与している。最近、コレステロールとスフィンゴ脂質で形成される細胞膜上のリポドラフトの役割が注目され、その形態変化がレセプターの機能維持や細胞内シグナルに関与していると報告されている。そこで本研究では、遊離脂肪酸負荷による肝細胞リポドラフトの形態変化と酸化ストレス応答・インスリン抵抗性について検討した。【方法】C57BL/6雄性マウスより単離した初代培養肝細胞の系を用いた。肝細胞内の脂肪沈着をOil Red O染色で可視化しmicroplate readerを用いて定量した。PI, DCFで染色し蛍光増強を経時的に計測し細胞死およびROSの産生を評価した。スフィンゴ糖脂質の免疫細胞染色を行いリポドラフトの形態変化を評価しクラスター化率を算出した。IRS-2のチロシンリン酸化をELISA法、Aktのリン酸化をwestern blot で測定した。【成績】パルミチン酸 (PA群;0.6mM) を培養液中に添加すると肝細胞内の脂肪滴の沈着が有意に認められた。リポドラフトのクラスター化はPA群で有意に増加した。PA群に極低濃度のtert-butylhydroperoxideを負荷してラジカルを誘導するとROSの産生は有意に増加した。細胞膜上のコレステロールを調節するcholesterol oxidase (CHOX;0.1U) を前処置することでリポドラフトのクラスター化は抑制されROSの産生は軽減し細胞死は抑制された。さらにインスリン刺激に伴うpIRS-2、pAKTの上昇は、PAの添加により有意に抑制された。その事象はCHOXの前処置で生じなくなった。【考案】遊離脂肪酸負荷による細胞膜上のリポドラフトの形態変化は、インスリンシグナル伝達を負に制御し酸化ストレス応答性の亢進および肝細胞死に関与していた。【結語】肝細胞膜上のリポドラフトの形態変化がNASHの発症・進展に関与している可能性が示唆された。

アルコールおよび NASH 肝硬変症例における 門脈に流入する細菌叢の次世代シーケンス解析

Analysis of microbiome in portal venous blood by next generation sequencer in liver cirrhosis related to alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis.

○重福 隆太¹⁾、渡邊 綱正¹⁾、服部 伸洋¹⁾、池田 裕喜¹⁾、松永光太郎¹⁾、松本 伸行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

【背景】アルコール性肝疾患 (ALD) や非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) において、肝病態進展と腸内細菌叢の関連が指摘されている。しかしながら、ヒトにおいて腸管粘膜を通過し門脈を通過して肝臓に流入する細菌について検討した報告はない。【目的】肝硬変症例における門脈血と腸内細菌叢プロファイルを評価し、ヒトにおける肝疾患と腸内細菌叢の関連性を明らかにする。【対象】食道静脈瘤を有するALDおよびNASHを対象とした。ALDは5例(男性4例、年齢52±5歳)、NASHは3例(男性1例、年齢81±3歳)であった。【方法】食道静脈瘤の内視鏡治療時に、静脈瘤内の血液(いわゆる門脈血)を採取した。また、治療前に糞便を採取し、便中DNA抽出ならびに細菌16SrRNA遺伝子をターゲットにMiSeqを用いた次世代シーケンサー(NGS)による細菌叢を解析した。さらに、同一症例から採取した門脈血もNGS解析を行い、糞便中の細菌叢と比較検討することによって肝疾患病態形成に関連する細菌種の同定を試みた。尚、本研究は院内倫理委員会の承認と患者同意を得て実施している。【結果】結果1. 肝疾患を有する糞便中の細菌叢は、既報のごとくALDとNASH患者ではBacteroides門が優位であった。結果2. 門脈血中に検出した細菌叢は、糞便中の細菌叢とは異なりProteobacteria門が優位であった。【考察】ヒトにおける糞便中と門脈血中の細菌叢に相違を認め、肝臓に流入する門脈は小腸を介した上腸間膜静脈から血流を受けることから、肝疾患形成に作用する細菌は大腸を通過した糞便を用いた解析では十分とはいえない可能性が示唆された。【結語】門脈血と腸内細菌叢を併せて評価することで、肝疾患に関与する腸内細菌叢の新たな可能性を見出した。

2型糖尿病合併NAFLDにおける SGLT2阻害薬の肝脂肪沈着量と体組成への影響

Effect of SGLT2 inhibitor on hepatic lipid content and body composition in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type2 diabetes mellitus

○荒瀬 吉孝¹⁾、白石 光一²⁾、安斎 和也¹⁾、鶴谷 康太³⁾、
広瀬 俊治³⁾、加川 建弘³⁾、峯 徹哉³⁾

1) 東海大学医学部附属大磯病院消化器内科

2) 東海大学医学部附属東京病院消化器内科

3) 東海大学医学部内科学系消化器内科

【背景・目的】2型糖尿病(T2DM)合併非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)に対する薬物療法はいまだ確立されていない。新規糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬は、血糖降下のみならず体重減少や各種代謝改善が報告されているが、T2DM合併NAFLDにおける肝内脂肪量や体組成に与える影響は不明である。本研究は、T2DM合併NAFLDに対してSGLT2阻害薬が投与された症例を解析し、その効果を検証した。【方法】画像検査または肝生検にてNAFLDと診断され、日本糖尿病学会の診断基準を満たすT2DMを合併し、6ヶ月以上の食事・運動療法でも体重減少や病態改善が得られずSGLT2阻害薬が開始され、24週以上投与継続している17例(男性7例,女性10例,年齢中央値60歳,ダパグリフロジン10例,カナグリフロジン7例)を対象とした。投与前(pre)と投与24週後(24W)において、肝内脂肪量(Magnetic Resonance Spectroscopy; MRS)、体組成(In Body770)、内臓脂肪量および皮下脂肪量(CTによる臍レベル断面積)の変化を解析した。【結果】投与前後の中央値の比較(pre/24W)において、MRSによる肝臓脂肪/水比は有意に低下した(19.1/10.8%; $p < 0.01$)。全例で体重減少が得られ(72.9/67.7kg)、骨格筋量(23.5/23.4kg; $p < 0.01$)および体脂肪量(24.9/22.8kg; $p < 0.01$)はともに有意に減少したが、減少率は体脂肪量の方が大きかった(0.4%vs.8.4%; $p < 0.01$)。皮下脂肪面積(222/214cm²; $p < 0.01$)および内臓脂肪面積(139/121cm²; $p < 0.01$)はともに有意に減少したが、減少率は内臓脂肪面積の方が大きかった(3.6%vs.12.9%; $p < 0.01$)。【結論】T2DM合併NAFLDに対するSGLT2阻害薬24週投与により、MRSを用いた客観的な評価において、肝臓脂肪沈着量の低下が認められた。また、良好な体重減少が得られ、体重減少の多くは筋肉量よりも脂肪量の低下であることが示され、特に内臓脂肪量が優位に低下していた。SGLT2阻害薬はT2DM合併NAFLDに対して有用であることが示唆された。

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)患者におけるfibroscanから得られる経時的肝硬度変化と組織学的評価, バイオマーカーとの相関性について

Correlation between time-dependent changes of liver stiffness measurements obtained by fibroscan and liver biopsy in non alcoholic fatty liver (NAFLD) patients

○野上 麻子¹⁾、米田 正人³⁾、今城 健人³⁾、川名 憲一²⁾、斎藤 聡³⁾、永瀬 肇¹⁾、中島 淳³⁾

1) 横浜労災病院 消化器内科

2) 横浜労災病院 内視鏡部

3) 横浜市立大学附属病院 肝胆膵消化器病学

【目的】肝臓の組織学的評価のgolden standardとして、肝生検を施行しているが、近年非侵襲的な肝線維化測定方法として超音波やMRIを用いたエラストグラフィーが開発され、世界中で用いられている。超音波エラストグラフィーにより得られる結果が肝生検で得られるどのような情報と相関があるか検討を行った。

【方法】2006-2007年に肝組織学的評価により、NAFLDと診断された14名の患者に対し、10年後にfibroscan(FS)および肝生検を再度施行し、その変化および各種スコアリングシステムとの関連推移に関して検討した。また、34名については肝硬度の経時変化と各種スコアリングシステム、バイオマーカーとの関連について検討を行った。

【成績】肝生検の結果より脂肪化grade・炎症化grade・風船様腫大grade・線維化stageそれぞれの10年間の変化量とFSで測定し得た肝硬度の10年間の変化量に対し、単変量解析を行った。結果、線維化と肝硬度の単変量解析結果で有意な相関を認めた。また、NAFLD activity scoreおよび2014年にBeddosa et al Hepatology.2014の提唱したSAF scoreとの相関性も比較したところ、SAF scoreと肝硬度は線維化との相関以上に強い相関がみられ、肝線維化よりSAF scoreが肝硬度の変化をより表していた。ステップワイズ法を用いた重回帰分析ではSAF scoreのみが肝硬度の変化に独立して関与する因子として抽出された。FSによる肝硬度の推移からは、肝硬度の増悪は11例(32.4%)、維持は17例(50%)、改善は6例(17.6%)で認められた。改善因子としては、有意差を持つ結果は得られなかったが、BMI 1以上の改善やALTの改善が関与する可能性が考えられた。

【結論】Fibroscanはその非侵襲性から慢性肝疾患の診断のみならず、線維化のフォローアップに有用と考えられている。FSでは選択バイアスなく同一患者で繰り返し施行可能であり、疫学的な予後調査にも臨床的フォローアップにも有用な指標と考えられる。

ラットのアルコール性肝障害モデルにおける腸内細菌叢に関する検討

Characteristics of fecal microbiota on alcohol-induced liver injury in rats

○松戸 美保¹⁾、小林 滯¹⁾、石毛 崇之²⁾、曾川 一幸¹⁾

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検査部

【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円滑にするコミュニケーションツールなどが挙げられる。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。

近年、腸内細菌叢の16S rRNA遺伝子解析やメタゲノム解析結果により、腸内細菌叢が健康および疾患と密接な関係性をもつことが報告されている。そこで今回我々は、腸内細菌叢とアルコール性肝障害との関連性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】3週齢のSD系雄性ラット(Charles River)12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(n=4:アルコール群)、8週間のコントロール液体飼料給餌(n=4:コントロール群)、最初の4週間は5%エタノール含有液体飼料給餌、残りの4週間はコントロール液体飼料給餌(n=4:禁酒群)の計3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。便が含まれている大腸を2cm程度(約1.0g)摘出し、ホモジネイト後、DNAを抽出し、V3V4領域のプライマーを使用しPCRを行った。菌叢解析用ソフトであるQiime(ver1.9.0)にて、菌属を推定した。血清を用いて、AST、ALT、ALP、T-CHO、TG、エンドトキシンを測定した。

【結果】Pair-feedingによって、総エネルギー摂取量、体重について3群間に有意な差は認めなかった。HE染色による病理組織像では、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。禁酒群はアルコール群に比べ、脂肪滴沈着の著明な減少がみられた。コントロール群・禁酒群とアルコール群の腸内細菌叢組成の属レベルの比較では、アルコール群で有意に*Clostridium* sp.が多く(0.15%,0.07% vs 8.10%)、*Parabacteroides* sp.が少なかった(44.4%,35.5% vs 11.9%)。

【結語】アルコール群の腸内細菌叢ではコントロール群・禁酒群に比べて、*Clostridium* sp.が多く、*Parabacteroides* sp.が少なく、病態と関連する可能性が示唆された。今後、アルコール性肝障害患者において検討していく予定である。

当院で経験した 重症アルコール性肝炎

Cases of severe alcoholic hepatitis in our hospital.

○本多 靖、結束 貴臣、留野 渉、小川 祐二、今城 健人、米田 正人、斉藤 聡、中島 淳

横浜市立大学附属病院 肝胆膵消化器病学

1症例を提示する。症例は55歳，女性。大酒家。3年前より肝障害を指摘されていたが，医療機関を受診していなかった。2週間前からの食思不振と褐色尿を主訴に前医を受診し，肝障害および肝腫大を認めたため，精査加療目的に当院へ転院となった。入院時の意識は清明であったが，Japan Alcoholic Hepatitis Score (JAS)で11点(白血球35800/ μ L, Cr 0.59mg/dL, PT-INR 1.93, TB 16.7mg/dL, 消化管出血・DICの合併なし, 50歳以上)の重症アルコール性肝炎と診断した。入院後より新鮮凍結血漿輸血を行ったが軽快せず，第3病日よりICUに入室し血漿交換，顆粒球除去療法を開始，第4病日よりステロイドパルス療法，血液濾過透析を開始した。第10病日には白血球64900/ μ Lまで上昇したが，集学的治療(ステロイドパルス療法1000mg/日を3日間，血漿交換2回，顆粒球除去療法6回，血液濾過透析3回)を施行し，軽快傾向となった。第18病日に一般病棟に転室，第61病日に自宅退院となった(白血球20000/uL, Cr 0.60mg/dL, PT-INR 1.36, TB 10.6mg/dL)。第74病日の退院後初回の外来では白血球数は8700/ μ Lに改善していた。重症アルコール性肝炎に対する標準的な治療法は確立しておらず，JAS10点以上の場合は死亡率が52%と報告されている。本症例はJASが11点かつ白血球数が6万以上と著明高値であったが救命可能であった症例である。本症例以外にも当院で経験した重症アルコール性肝炎の症例をまとめ，文献的考察を交えて報告する。

本邦におけるアルコール性肝炎の現状とステロイド投与の効果についての検討 — 2011-2014 年度症例の解析 —

Current Status of Alcoholic Hepatitis in Japan (2011-2014) and effects of steroid therapy on its prognosis

○堀江 義則¹⁾、菊池 真大²⁾

1) 湘南慶育病院 内科

2) 国立病院機構 東京医療センター 消化器科

【目的】本邦におけるアルコール性肝炎 (AH)の重症度スコア(Japan Alcoholic Hepatitis Score, JAS) が作成され、重症度に応じた治療法が議論されているが、現在でも一部のAHでは予後不良である。【方法】今回、2011-2014年度に入院したAH症例の全国アンケート調査を行った。JASにて中等症・重症と診断された症例について、血液データや合併症の有無、ステロイドなどの治療介入の有無による予後への影響を検討した。【結果】血液データなどが確認できた中等症AH例142例において、死亡例は21例で死亡率は15%であった。診断時のTB (生存例S:5.6mg/dL、死亡例D:7.1mg/dL)、診断後5日目のPT (S:1.28、D:1.96)、WBC (S:7,200/ μ L、D:12,200/ μ L)、TB (S:4.0mg/dL、D:6.8mg/dL)は死亡例が高値で、DIC、感染症の合併率が高かった。ステロイドの施行率は、生存例13例(10.7%)、死亡例1例(4.7%)であった。重症AH例148例において死亡例は65例で死亡率は44%であった。診断後5日目のPT (S:1.55、D:2.11)、TB (S:12.2mg/dL、D:16.9mg/dL)は死亡例が高値で、消化管出血 (S:16.9%、D:43.1%)とDIC (S:14.5%、D:41.5%)、腎不全 (S:31.3%、D:50.8%)の合併率が高かった。ステロイドの施行率は、生存例30例(38.7%)、死亡例19例(29.2%)であったが、non-responderが39%存在した。TB10mg/dL以上の群がステロイド使用例で生存率が高かった。消化管出血やDICなどの合併症があるとnon-responderが多かった。【結論】JAS中等症で15%、重症で44%の死亡率を認めた。TB10mg/dL以上の群がステロイド使用例で生存率が高く、有効性が示唆された。重症化するとステロイドのnon-responderが40%程度存在するが、中等症では少ない。また、合併症が出現するとステロイドの治療効果が減弱する。中等症の段階や合併症がない段階でも、少なくともTB10mg/dLを超えた段階でその使用を検討すべきである。

アルコール性肝障害を基盤とする 肝細胞癌症例の病理組織学的検討

Histopathological investigation about hepatocellular carcinoma rising
from patients with alcoholic liver disease

○谷合麻紀子、橋本 悦子、佐川 智久、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

【背景と目的】アルコール性肝障害(ALD)は、近年、非ウイルス性肝細胞癌の基盤病変として非アルコール性脂肪性肝疾患と共に注目されている。また、癌部に脂肪性肝炎の特徴を示すsteatohepatic hepatocellular carcinoma(SH-HCC)という新たに提唱された病理学的概念があり、ALD関連肝細胞癌ではウイルス性よりも高頻度に認められるという報告がある。今回、ALD関連HCCの病理学的特徴の解明を目的として検討した。【対象と方法】当院における過去10年のHCC切除825例中、臨床病理学的にALDが基盤と考えられるHCC(ALD-HCC)60例(女性3/男性57例、年齢中央値 女性61/男性66歳)と、同時期に経験し性・年齢をマッチさせたC型肝炎関連HCC(HCV-HCC)60例をコントロールとし、臨床病理学的に比較検討した。免疫組織学的には、HCC診断マーカー(GS,HSP-70,Glypican-3)、酸化ストレス関連蛋白(p62,keap-1)、トランスポーター蛋白(OATP1B3,MRP2)、肝細胞腺腫関連マーカー(HNF1 α , β -catenin,SAA,CRP)、細胞構造蛋白(CK7,CK18)、幹細胞関連蛋白(CD44,Nanog)を検討した。【成績】ALD-HCCとHCV-HCCとの比較では、診断時単発率は72%、肉眼型は結節型80%とHCV-HCCと差が無く、ALD-HCCでは、主腫瘍径は中央値40mm(vs.15mm)と大きく、非癌部の線維化はF4が55%(vs.72%)と低く、癌部の分化度は中分化型64%で組織型は索状型が76%とHCV-HCCと同様で、SH-HCCの頻度は33%(vs.3%)と高率であった。免疫組織学的検討では、癌部におけるp62,keap-1,OATP1B3,MRP2,SAA,CRP,Nanogの陽性率は、ALD-HCCでHCV-HCCに比し有意に高率であった。【考案】ALD-HCCではHCV-HCC、脂肪性肝疾患では他の慢性肝疾患を基盤とするものより高頻度に合併するとされるSH-HCCが高率に認められ、酸化ストレス関連蛋白、通常ではHCC進展過程で発現消失するOATP1B3などトランスポーター蛋白、炎症性肝細胞腺腫マーカーの陽性率がHCV-HCCより高率であった一因として、SH-HCCが高頻度であることが影響した可能性がある。また、癌幹細胞の増殖に関わるNanogの高発現を認め、癌腫として特有の発癌機序や生物学的動態を有する可能性が示唆された。【結語】ALD-HCCの切除例はHCV-HCCと比較し、肉眼的分類、単発率、分化度、組織型はHCV-HCC切除例と差異はなかったが、主腫瘍径が大きく、酸化ストレス関連蛋白、トランスポーター蛋白、炎症性肝細胞腺腫マーカー、Nanogの陽性率が高値であった。

アルコール代謝が遅い人とアセトアルデヒドがたまる人は アルコール依存症では脂肪肝になりやすい。

Slow-metabolizing ADH1B and inactive heterozygous ALDH2 enhance the vulnerability to fatty liver in alcoholic men

○横山 颯¹⁾、谷木 信仁²⁾、原 幸子¹⁾、林 恵美子¹⁾、
中本 伸宏²⁾、水上 健¹⁾、丸山 勝也¹⁾、横山 徹爾³⁾

1) 国立病院機構久里浜医療センター

2) 慶應義塾大学消化器内科

3) 国立保健医療科学院生涯健康研究部

【背景】総カロリーの半分をアルコール飲料から摂取するアルコール依存症(ア症)では、7.1kcal/gのアルコールの利用効率が、ADH1Bの遺伝子型で異なる。ADH1Bの遅い代謝型(Arg/Arg)では、速い代謝型(His allele)に比べ、BMIが大きく(ACER,2013)、体脂肪率が高く(ACER,2016)、血清のHDLとLDLコレステロール値が高く中性脂肪値は低く(PLos One,2015)、ケトーシスの頻度が高い(Alcohol Alcohol, 2014)。ALDH2ヘテロ欠損型(Glu/Lys)では、活性型(Glu/Glu)よりHDLコレステロール値が高く中性脂肪値は低い。ア症では、食べない連続飲酒から、脂肪肝とケトアシドーシスなどの代謝障害で急死する大酒家突然死症候群がある(Alcohol Alcohol, 1997)。【方法】ア最終飲酒の6週以内に超音波検査で脂肪肝を評価した1604例の40歳以上のア症男性入を対象に、ADH1B/ALDH2遺伝子型と脂肪肝の関連を検討した。高輝度、肝腎コントラスト、深部減衰の3項目を評価し、前2者がある場合を脂肪肝(FL1)とし、さらに深部減衰も伴う場合をFL2とした。【結果】検査までの平均日数±SEは23.1±0.2日であった。FL1は575例(35.8%)、FL2は313例(19.5%)にみられた。年齢補正飲酒量は遺伝子型による差はなかった。年齢、飲酒量、検査までの期間、体重などを補正した多変量解析では、FL1とFL2のORは、遅い代謝型ADH1Bでそれぞれ1.61(1.27-2.03)と1.82(1.37-2.41)、ヘテロ欠損型ALDH2でそれぞれ1.43(1.08-1.91)と1.84(1.31-2.59)と高かった。脂肪肝と正の関連を示す他の因子は、若年、検査までの間隔が短い、食事回数が少ない、ケトーシス、血清non-HDLコレステロール高値、BMIが大きい、肝硬変の非合併であった。血清中性脂肪値は関連しなかった。【結論】ADH1B Arg/ Arg 型と ALDH2 Glu/Lys 型の保有者はア症では脂肪肝になりやすく、アルコールとアセトアルデヒドがゆっくり代謝されることが、ア症ではアルコール性脂肪肝の発生を促進することが示唆された。

非飲酒下における呼気アセトアルデヒド濃度と ALDH2 遺伝子多型との関連

Relationship between genetic polymorphisms of ALDH2 and breath acetaldehyde level under non-drinking state

○ 姫宮 彩子¹⁾、山路創一郎²⁾、劉 金耀¹⁾、藤宮 龍也¹⁾

1) 山口大学大学院医学系研究科 法医学講座

2) 山口大学医学部医学科

[背景] *ALDH2*2* 保有者は、アルコール (EtOH) 摂取後に体内に長く留まる高濃度アセトアルデヒド (AcH) の影響により、非保有者に比べて様々な疾病が発症しやすい。一方、非飲酒下においても EtOH や AcH は内因性に微量に産生される。今回、我々は健康な若年成人の非飲酒下における呼気 EtOH・AcH 濃度と *ALDH2* 遺伝子多型との関連を検討した。

[方法] 非飲酒状態の健康成人 44 例 (男 16/女 28 人、年齢 22.8 ± 3.3 歳、BMI 20.6 ± 1.7) について、昼食・口腔内洗浄から 1 時間以上経過した 14 時頃に呼気を回収した。また、5% アルコール水 20 mL を口腔内にて 4 回保持 (30 秒、2 分、5 分、10 分) 後にそれぞれ全量を回収した。EtOH・AcH 濃度は、呼気ではセンサガスクロマトグラフ (FIS)、口腔内保持液では前処理後にガスクロマトグラフ (SHIMADZU) をそれぞれ用いて測定した。*ALDH2* 遺伝子多型は、口腔粘膜から GeneFields®-SNP (Alcohol) (KURABO) を用いた PCR 法にて判定した。(本学倫理審査 H29-072)

[結果] *ALDH2*2* 非保有群 ($n=28$) と保有群 ($n=16$) の間で呼気 EtOH 濃度の差はなく [$p=0.542, 790(478-1019)$ vs. $643(463-913)$ ppb]、呼気 AcH 濃度は *ALDH2*2* 非保有群が保有群より有意に低値を示し [$p<0.001$, $16.6(13.1-21.6)$ vs. $60.5(30.0-85.0)$ ppb]、呼気 AcH/EtOH 濃度比 (A/E 比) も同様の傾向で有意差を認めた ($p<0.001$)。なお、両群間で性別の分布が異なったが、呼気 EtOH、AcH 濃度および A/E 比に性別間での差を認めなかった。口腔内保持液中の EtOH 濃度は保持時間の増加に伴い減少する一方で AcH 濃度は上昇し、A/E 比では *ALDH2*2* 非保有群が保有群より有意に低い増加推移を示した ($p=0.007$)。

[考察] 非飲酒下の *ALDH2*2* 保有者の呼気 AcH 濃度が非保有者と比べて高いことが示された。また、*ALDH2*2* 保有者は非保有者と比べ、口腔内における AcH 産生能が高いあるいは AcH 代謝能が低い可能性が示唆された。非飲酒下の呼気 EtOH・AcH 濃度は、加齢や疾病などの全身状態や口腔内環境の影響で様々に変化する可能性があるが、健康な若年成人においては *ALDH2* 遺伝子多型を反映する指標となり、アルコール関連障害の予防教育・健診などに有用となる可能性がある。

アルコール依存症男性における、脂肪肝、BMI、脂質異常、ケトーシス、肝硬変、ADH1B/ALDH2 遺伝子型の相互関連

Interactions among fatty liver, BMI, dyslipidemia, ketosis, cirrhosis, and ADH1B and ALDH2 genotypes in Japanese alcohol-dependent men

○横山 顕

国立病院機構久里浜医療センター

【背景】アルコール依存症(ア症)では、脂肪肝、脂質異常、ケトーシス、BMI、肝硬変など、様々な多量飲酒に伴う病態が、アルコール脱水素酵素1B(ADH1B)とアルデヒド脱水素酵素2(ALDH2)の遺伝子多型の影響を受ける。しかし、これらの病態の遺伝子多型の影響を含めた相互の関連についてはよくわかっていない。【方法】本研究では、2007-15年にア症の治療で入院し、初診時に尿ケトン検査、入院後1週以内に空腹時の血清脂質検査、最終飲酒から6週以内の超音波検査で脂肪肝を評価された1497例の40歳以上の男性患者を対象とした。年齢、習慣飲酒開始年齢、過去1年間の1日飲酒量、最終飲酒から初診日、入院日、超音波検査日までの日数のすべてを補正した多重ロジスト解析を用いて、ADH1B/ALDH2 遺伝子型、入院時の肝機能検査、脂肪肝、 $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、 $TG \geq 150 \text{ mg/dl}$ 、 $\text{non-HDL-C} \geq 170 \text{ mg/dl}$ 、 $HDL > 80 \text{ mg/dl}$ 、ケトン陽性、肝硬変を説明変数としてステップワイズ法で、相互の関連を明らかにした。【結果】遅い代謝のADH1B(*1/*1)がオッズ比を高めたのは、脂肪肝、 $BMI \geq 25$ 、 $HDL > 80$ 、ケトン陽性であり、速い代謝のADH1B(*2)が高めたのは、 $TG \geq 150$ と肝硬変であった。脂肪肝と $HDL > 80$ はヘテロ欠損型ALDH2もオッズ比を高めた。正の相互関連を認めたのは、脂肪肝と $BMI \geq 25$ 、 $\text{non-HDL-C} \geq 170$ 、ケトン陽性との間、 $BMI \geq 25$ と $TG \geq 150$ 、 $\text{non-HDL-C} \geq 170$ 、肝硬変との間、 $TG \geq 150$ と $\text{non-HDL-C} \geq 170$ の間であった。負の相互関連を認めたのは、脂肪肝と $HDL > 80$ 、肝硬変との間、 $BMI \geq 25$ と $HDL > 80$ 、ケトン陽性との間、 $HDL > 80$ と $TG \geq 150$ 、肝硬変との間、 $TG \geq 150$ とケトン陽性、肝硬変の間であった。【結論】ア症では、ADH1BとALDH2遺伝子型の影響下に、肝障害、脂質異常、ケトーシス、BMIが相互関連し、今回明らかとなった関連は、ア症の病態の理解に役立つと考えられる。

飲酒量の脂肪性肝疾患に与える 影響の検討

An epidemiological study of the association of alcohol consumption with fatty liver disease

○児玉 和久、橋本 悦子、徳重 克年

東京女子医科大学病院消化器内科

【目的】脂肪肝は肥満および飲酒によって引き起こされるが、その原因による差異は明らかになっていない。今回我々は、脂肪性肝疾患における飲酒量の影響、および肝発癌に影響する因子を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】1977年6月～2017年6月の期間に脂肪肝と診断され、当院で肝生検およびアンケート調査を行った317例(男性52%、平均年齢53才)を対象とした。検討1:平均エタノール摂取量10g/日 未満:A群260例(男性45%、平均年齢54才)、B群57例(82%、51才):10g/日以上に群別し、生活習慣病合併・肝発癌・心血管イベント発生の差異について検討を行い、Kaplan-Meier法を用いて肝発癌率につき検討した。検討2:肝発癌に寄与する因子についてCox比例ハザードモデルを用いて検討を行った。

【結果】検討1:糖尿病・高血圧・脂質異常症の合併頻度・平均BMIはA群(38%・42%・36%・27.6kg/m²)、B群(28%・26%・40%・28.2kg/m²)であり、有意差を認めなかった。病理学的検査によりF3以上の肝線維化進行を認めた割合はA群59%、B群54%であった。肝発癌・心血管イベント発生割合はA群(10%・9%)、B群(12%・11%)であり、いずれも有意差は認めなかった。肝癌の5年累積発癌率はA群2.9%、B群1.9%であり、発癌率に有意差を認めなかった。検討2:Cox比例ハザードモデルを用いて肝発癌に寄与する因子を単変量解析した結果、高齢・肝線維化進行・心血管イベント既往・糖尿病合併が肝発癌に寄与する因子として抽出された。これらの因子を用いてCox比例ハザードモデルで多変量解析を行ったところ、高齢・心血管イベント既往が有意な因子として抽出された。

【結語】飲酒量によって生活習慣病・肝線維化・肝発癌・心血管イベントに有意な差は認めなかった。肝発癌に寄与する因子として高齢・心血管イベント既往が抽出され、脂肪肝でかつこれらの因子を持った患者では肝発癌に注意した経過観察が必要である。

協賛団体・企業一覧

共催企業

アッヴィ合同会社
シスメックス株式会社
シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
EAファーマ株式会社
MSD株式会社

展示企業

エフアイエス株式会社
コヴィディエンジャパン株式会社
ビオフェルミン製薬株式会社
EPS益新株式会社

寄付企業

興和創薬株式会社

広告掲載企業

旭化成ファーマ株式会社
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
エーザイ株式会社
大塚製薬株式会社
株式会社ツムラ
ギリアド・サイエンシズ株式会社
興人ライフサイエンス株式会社
塩野義製薬株式会社
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
武田薬品工業株式会社
東ソー株式会社
日本クレア株式会社
富士フイルム株式会社
マイラン株式会社
ミヤリサン製薬株式会社

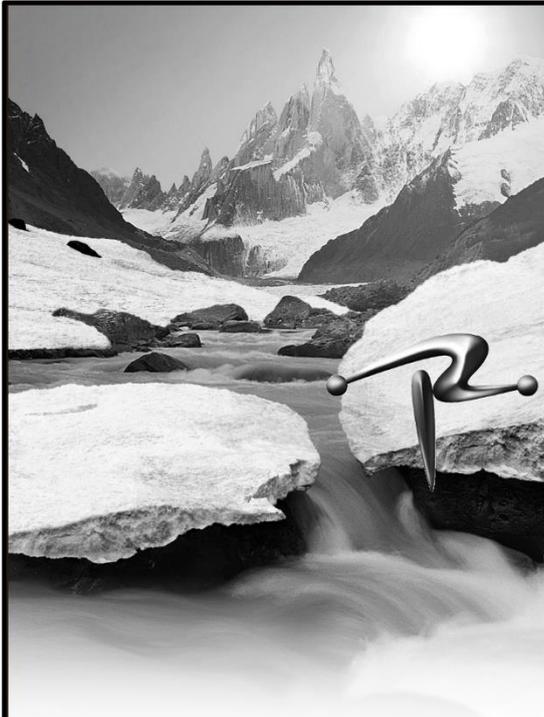
共催医療機関

医療法人 健生会 朝倉病院
医療法人社団 小磯診療所
医療法人社団 悠翔会 鳶村クリニック

(五十音順)

第37回アルコール医学生物学研究会学術集会の運営に対し、多くの団体・企業よりご支援およびご協賛賜りました。ここに深く御礼申し上げます。

第37回アルコール医学生物学研究会学術集会
代表世話人 中島 淳



血液凝固阻止剤

薬価基準収載

リコモジュリン[®] 点滴静注用12800

トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)製剤 生物由来製品 処方箋医薬品※
Recomodulin[®] Inj. 12800

※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) **旭化成ファーマ株式会社**

医薬情報部 くすり相談窓口

〒101-8101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

☎ 0120-114-936(9:00~17:45/土日祝、休業日を除く)

URL:<http://www.asahikasei-pharma.co.jp>

2016年4月作成

AsahiKASEI



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]
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
提携
Alfasigma S.p.A.



難吸収性リファマイシン系抗菌薬 処方箋医薬品※ 薬価基準収載

リフキシマ[®]錠200mg

RIFXIMA[®] TABLETS 200mg

リファキシミン製剤

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2017年10月作成

まだないくすりを 創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。

明日は変えられる。

 **astellas**
アステラス製薬株式会社

www.astellas.com/jp/



hbc
human health care

患者様の想いを見つめて、 薬は生まれる。

顕微鏡を覗く日も、薬をお届けする日も、見つめています。
病気とたたかう人の、言葉にできない痛みや不安。生きることへの希望。
私たちは、医師のように普段からお会いすることはできませんが、
そのぶん、患者様の想いにまっすぐ向き合っていたいと思います。
治療を続けるその人を、勇気づける存在であるために。
病気を見つめるだけでなく、想いを見つめて、薬は生まれる。
「ヒューマン・ヘルスケア」。それが、私たちの原点です。

ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ



AFUTURE FREE OF LF
Eisai Group
エーザイはWHOのリンパ系フィラリア病制圧活動を支援しています。



薬価基準収載

レボカルニチン製剤 処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

エルカルチン® FF 静注 1000mg

L-Cartin® FF injection 1000mg

レボカルニチン注射液

エルカルチン® FF 内用液 10%

L-Cartin® FF oral solution 10%

レボカルニチン内用液

エルカルチン® FF 錠 100mg・250mg

L-Cartin® FF tablets 100mg・250mg

レボカルニチン錠

◇効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等は添付文書をご参照ください。



製造販売元

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2-9

資料請求先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー

〈15.10作成〉



複合剤
ハーボニー 配合錠
HARVONI® Combination Tablets
(レゾバスビル/ソホスビル配合錠)
処方箋医薬品：処方—医師等の処方箋により使用すること

複合剤
ソバルディ 錠400mg
SOVALDI® Tablets (ソホスビル製剤)
処方箋医薬品：処方—医師等の処方箋により使用すること

複合剤
ベムリディ 錠25mg
VELUDY® Tablets (シノホヒレチンとシノホヒレチン)
処方箋医薬品：処方—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。

製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内1-9-2 グラントウキョウサウスタワー 16階
<http://www.gilead.com.jp/>

資料請求先

メディカルサポートセンター

フリーダイヤル：0120-506-295 9:00-17:30(土日祝日及びお休日を除く)

STR17MC0443AD
2017年2月作成

食を通して美味しさと健康を考える 興人ライフサイエンスの 酵母エキスシリーズ

食品素材

Food Materials

アジトップ® AROMILD™
 アジレックス®LK AJITOP™
 アロマイルド® AJIREX™
 アジパルス®KF AJIREX™NH
 アジパルス®BF AJIPULSE™ BF
 アジパルス®SS AROMAWAY™
 アジレックス®NH
 アロマウェイ®

医薬品原体

Pharmaceutical Raw Materials

グルタチオン
 L-GLUTATHIONE

健康食品

Health Food

ハイチオンエキス®YH
 酵母エキス ヌクレアミン®
 HITHIONE™YH
 NUCLEAMINE™

安全/Safty
 健康/Health
 天然/Nature
 美味しさ/Good taste

興人ライフサイエンス株式会社

〒100-0006 東京都千代田区有楽町1丁目1番3号 東京宝塚ビル
 TEL : 03-3539-1692 FAX : 03-3539-2891 URL <http://www.kohjinls.com>



新発売

® : スインプロイクは登録商標です。
 ® : Symproic is a Registered Trademark.

● 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]

シオノギ製薬
 大阪市中央区道修町 3-1-8
 医薬情報センター ☎ 0120-956-734

経口末梢性μオピオイド受容体拮抗薬

薬価基準収載

スインプロイク錠
Symproic® ナルデメジントシル酸塩錠 0.2 mg

処方箋医薬品[※]

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2017年6月作成 SYP-KO-0001 (V03) 審632063

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

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
(問い合わせフリーダイヤル、メディカルインフォメーションセンター)

2015年1月作成



大日本住友製薬



経口そう痒症改善剤 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

レミッチ[®] OD錠 2.5 μ g

REMITCH[®]

一般名：ナルフラフィン塩酸塩

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

OD錠
新発売

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。

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 TEL.0120-316-834

提携
日本たばこ産業株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

プロモーション振替(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
東京都中央区日本橋本町 2-8-8
くすり情報センター TEL.0120-034-369

2017年6月作成

あなたの笑顔がうれしい

抗がん剤の研究開発に取り組んで半世紀

世界のがん治療に貢献したい

これからも



いつもを、いつまでも。  大鵬薬品

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



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。その一つひとつに答えていくことが、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。

武田薬品工業株式会社

www.takeda.co.jp

漢方医学と西洋医学の融合により 世界で類のない最高の医療提供に貢献します



自然と健康を科学する
漢方の **ツムラ**

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

●お問い合わせは、お客様相談窓口まで。

【医療関係者の皆様】Tel.0120-329-970 【患者様・一般のお客様】Tel.0120-329-930

(2016年9月制作) OWCAb04-K

モノテスト方式 & 凍結乾燥技術+ 化学発光検出法 迅速・高精度の検査をより身近に、よりフレキシブルに

全自動化学発光酵素免疫測定装置

AIA-CL1200

製造販売届出番号 13B3X90002000020

AIA-パックCL[®] 試薬



全自動化学発光酵素免疫測定装置

AIA-CL2400

製造販売届出番号 13B3X90002000018



東ソー株式会社
バイオサイエンス事業部

東京本社 ☎(03)5427-5181

名古屋支店 ☎(052)211-5730

仙台支店 ☎(022)266-2341

カスタマーサポートセンター ☎(0467) 76-5384

ホームページ <http://www.diagnostics.jp.tosohbioscience.com/>

大阪支店 ☎(06)6209-1948

福岡支店 ☎(092)781-0481

山口営業所 ☎(0834)63-9888

M1605GX.A

肥満2型糖尿病モデル・非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)モデル

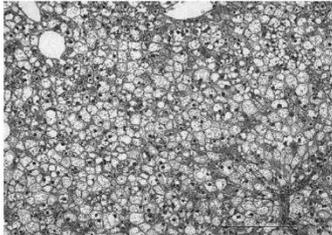
SDT fatty ラット



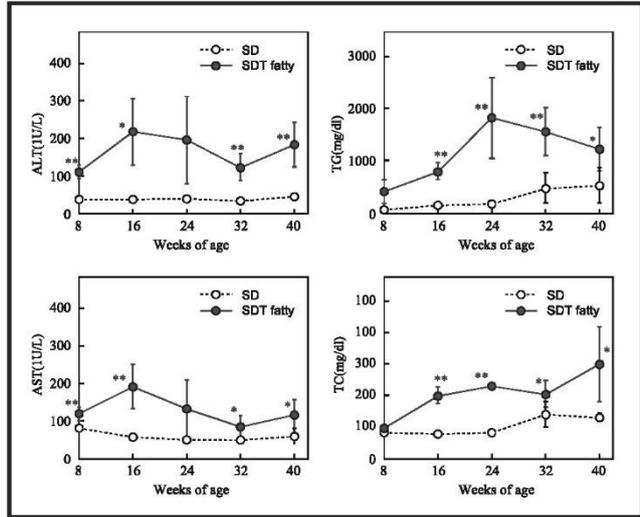
由来と特徴

SDT fatty ラットは、Zucker fatty ラットの肥満遺伝子であるレプチン受容体変異 (*Lepr^{fa}*) を非肥満2型糖尿病モデルSDTラットの遺伝的背景に導入した肥満2型糖尿病モデルのコンジュニクラットとして2004年に作製されました。本ラットは日本クレア株式会社に導入後、2012年から生産・販売を開始致しました。

糖尿病性細小血管合併症に加え、食塩高感受性を示す(顕著な血圧上昇)、骨粗鬆症やNASH様病変を呈する、などの新しい特徴も見出されてきております。



雄SDT fatty ラット(16週齢)肝臓の病理組織像



雄SDT fatty ラット 血液生化学データ

小さな生命から大きな未来へ



<http://www.CLEA-Japan.com>

弊社では糖尿病モデル動物を用いた受託試験(糖負荷試験等)をお請け致します。動物のご注文や受託試験のご相談は下記までご連絡ください。

AD受注センター TEL:03-5704-7123 〒153-8533 東京都目黒区東山1-2-7

FUJIFILM
Value from Innovation

レーザーが切り拓く、内視鏡の世界。

2つのレーザー光

「白色光用」と「BLI用」の2波長のレーザー光源の発光強度比を変えて照射、画像処理も組み合わせることで観察に適した画像を提供します。

4つの観察タイプ

2波長のレーザーの発光強度比を変え、白色光観察と狭帯域観察のそれぞれに適した光を照射することで、「白色光観察/FICE観察」「BLI-bright観察」「BLI観察」「LCI観察」の4つの観察タイプを選択できます。

中遠景での明るさを追求

BLI用のレーザー出力を高めることで、中遠景での明るさを追求しました。

レーザー光源搭載内視鏡システム

LASEREO
7000システム



プロセッサ 販売名:プロセッサVP-7000/届出番号:14B2X10002A0V014
光源装置 販売名:光源装置LL-7000/届出番号:22BAAB2X00112000
製造販売業者:富士フイルム株式会社

富士フイルム株式会社 〒106-0031 東京都港区西麻布2丁目26番30号 TEL:03-3406-2111(大代表) URL:<http://fujifilm.jp>



処方箋医薬品[※]

クロライドチャンネルアクチベーター

薬価基準収載

アミティーザ[®]カプセル24 μ g

ルビプロストンカプセル

Amitiza[®] Capsules 24 μ g

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」、「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。

* 2017年2月改訂 (第9版)

* 発売元

マイランEPD合同会社
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

〔資料請求先〕 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-938-837

2017年3月作成

製造販売元

SUCAMPO
スキャンポファーマ合同会社

兵庫県神戸市中央区港島南町 6-7-6



Mylan

Seeing
is believing

Miyarisan

ただひとつの薬が
愛され続ける理由



薬価基準収載

生菌製剤
ミヤBM[®]細粒
MIYA-BM[®] FINE GRANULES
酪酸菌(宮入菌)製剤

生菌製剤
ミヤBM[®]錠
MIYA-BM[®] TABLETS
酪酸菌(宮入菌)製剤

【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1.5~3gを3回に分けて経口投与する。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回に分けて経口投与する。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。

キラリと光るグローバルプロバイオティクス製薬企業

ミヤリサン製薬株式会社

資料請求先：[事業戦略部学術課] 東京都北区上中里1丁目10-3 TEL03-3917-1191 FAX03-3940-1140

2015年4月作成 154544_CA4