

- Type I
 - 臨床的意義のあるアウトカムに対する効果を解析したRCTまたはRCTのメタアナリシス
- Type II
 - 臨床的意義のあるアウトカムに対する効果を解析した非ランダム化比較試験
- Type III
 - 臨床的意義のあるアウトカムに対する効果を解析した症例対照研究、コホート研究またはそのメタアナリシス
- Type IV
 - 診断能の解析を目的とした臨床試験、横断研究など
- Type V
 - RCT、コホート研究、症例対照研究などの研究に付随して診断法の診断能のデータが提供されているもの

図 5. 診断に関する研究の分類法。

- 研究デザイン: 臨床的意義のあるアウトカムに対する効果を解析したRCTまたはRCTのメタアナリシス
- 対象者: ある疾患が想定される者
 - I-1: 疾患が想定される=通常の臨床のレベル
 - I-2: 疾患の高危険群
 - I-3: 疾患の平均的危険群=健常者
- 介入群: 検査法を実施する
 - I-1: 診断法の実施
 - I-2: 定期的なSurveillanceの実施
 - I-3: 定期的なScreeningの実施
- 対照群: 検査法を実施しない、あるいは対照となる検査法を実施する
- アウトカム: 生存、治癒、QOL、再発、cost-effectivenessなど
- 効果指標: Number needed to screen (NNS)、平均余命の延長 (ADLG, average duration of life gained)、リスク比、オッズ比、絶対リスク減少など

図 6. Type I の研究の分類基準。

- 研究デザイン: 臨床的意義のあるアウトカムに対する効果を解析した非ランダム化比較試験
- 対象者: ある疾患が想定される者
 - II-1: 疾患が想定される=通常の臨床のレベル
 - II-2: 疾患の高危険群
 - II-3: 疾患の平均的危険群≒健常者
- 介入群: 検査法を実施する
 - II-1: 診断法の実施
 - II-2: 定期的なSurveillanceの実施
 - II-3: 定期的なScreeningの実施
- 対照群: 検査法を実施しない、あるいは対照となる検査法を実施する
- アウトカム: 生存、治癒、QOL、再発、cost-effectivenessなど
- 効果指標: Number needed to screen (NNS)、平均余命の延長 (ADLG, average duration of life gained)、リスク比、オッズ比、絶対リスク減少など

図 7. Type II の研究の分類基準。

- 研究デザイン: コホート研究、症例対照研究あるいはそのメタアナリシスにより診断的介入とアウトカム改善の関連が示されているもの
- 対象者: その疾患(+)で診断的介入を受けた例と受けていない例の2群でアウトカムを比較。その疾患(+)でアウトカム(+)例と疾患(+)でアウトカム(-)例で診断的介入の有無を比較。
- 予知因子=その診断法を受けたかどうか
 - Type III-1: 診断法の実施
 - Type III-2: 定期的なSurveillanceの実施
 - Type III-3: 定期的なスクリーニングの実施
- アウトカム=生存、治癒、QOL、など
- 効果指標: リスク比、NNS、オッズ比など

標準的なゴールドスタンダードで診断

図 8. Type III の研究の分類基準。

- 研究デザイン: 診断能の解析を目的とした臨床試験、横断研究など
- 対象者: 診断のゴールドスタンダード(至適基準)で疾患の有無を判定した少なくとも2群
- 予知因子=診断法
- アウトカム=ゴールドスタンダードの結果
- 必要条件: 対象者の疾患スペクトラム(年齢、性別構成、重症度や病期など)が明記されている
- 効果指標: 感度、特異度、(陽性尤度比、陰性尤度比)、ROC解析のAUC、オッズ比など

図 9.Type IV の研究の分類基準。

- 研究デザイン: RCT、コホート研究、症例対照研究などの研究に付随して診断法の診断能のデータが提供されているもの
- 対象者: 診断のゴールドスタンダード(至適基準)で疾患の有無を判定した少なくとも2群
- 予知因子=診断法
- アウトカム=ゴールドスタンダードの結果
- 必要条件: 対象者の疾患スペクトラム(年齢、性別構成、重症度や病期など)が明記されている
- 効果指標: 感度、特異度、(陽性尤度比、陰性尤度比)、ROC解析のAUC、オッズ比など

図 10.Type V の研究の分類基準。

- A
 - 行うよう強く勧められる
- B
 - 行うよう勧められる
- C1
 - 十分な科学的根拠がないが、行うことを考慮しても良い
- C2
 - 十分な科学的根拠がないので、明確な推奨ができない
- D
 - 行わないよう勧められる
- E
 - 行わないよう強く勧められる

図 11.推奨レベルの分類

表 3. エビデンスレベルと推奨レベルの関係

Type	推奨レベル	備考
I	A	-1.Screening. -2.Surveillance. -3.Diagnosis
II	≧ C1	同上
III	≧ C1(効果指標の値に応じて)	同上
IV	≧ B(診断能に応じて)	Harmも考慮
V	≧ C1(診断能に応じて)	Harmも考慮

Type IV → 推奨レベルB

- ある疾患が想定される
- 疾患の高危険群
- その検査を実施する(Diagnosis)
- 疾患確率が変化する

- 推奨の条件:以下のいずれかに該当する
 - 感度、特異度が0.9以上
 - 平均的な検査前確率で陽性の場合、検査後確率が0.9以上=陽性的中率が0.9以上、および、平均的な検査前確率で陰性の場合、検査後確率が0.1を下回る=陰性的中率が0.9以上
 - 陽性尤度比が9以上
 - ROC曲線のAUCが0.9以上
- 上記の条件に満たない研究しかない場合、5種類以上の診断法があれば、診断能の効果指標の分布の上位5分位のものをレベルBとする。
- 上記の条件に満たないものはレベルC1以下とする

図 12. Type IV の研究の推奨度の条件。Diagnosis と Surveillance の場合。

Type IV → 推奨レベルC1

- 疾患の平均的危険群である = 健常者
- その検査を実施する (Diagnosis)
- 疾患確率が変化する

- 推奨の条件: 以下のいずれかに該当する
 - 感度、特異度が0.95以上
 - 平均的な検査前確率で陽性の場合、検査後確率が0.5以上 = 陽性的中率が0.5以上、および、平均的な検査前確率で陰性の場合、検査後確率が0.01を下回る = 陰性的中率が0.99以上
 - または、陽性尤度比が50以上
- 上記の条件に満たない研究しかない場合、5種類以上の診断法があれば、診断能の効果指標の分布の上位5分位のものをレベルC1とする。
- 上記の条件に満たないものはレベルC2以下とする

図 13. Type IV の研究の推奨度の条件。Screening の場合。

Type V → 推奨レベルC1

- ある疾患が想定される
- 疾患の高危険群
- その検査を実施する (Diagnosis)
- 疾患確率が変化する

- 推奨の条件: 以下のいずれかに該当する
 - 感度、特異度が0.9以上
 - 平均的な検査前確率で陽性の場合、検査後確率が0.9以上 = 陽性的中率が0.9以上、および、平均的な検査前確率で陰性の場合、検査後確率が0.1を下回る = 陰性的中率が0.9以上
 - 陽性尤度比が9以上
 - ROC曲線のAUCが0.9以上
- 上記の条件に満たない研究しかない場合、5種類以上の診断法があれば、診断能の効果指標の分布の上位5分位のものをレベルC1とする。
- 上記の条件に満たないものはレベルC2以下とする

図 14. Type V の研究の推奨度の条件。Diagnosis と Surveillance の場合。

Type V → 推奨レベルC2

- 疾患の平均的危険群である ≡ 健常者
- その検査を実施する (Diagnosis)
- 疾患確率が変化する
- 推奨の条件: 以下のいずれかに該当する
 - 感度、特異度が0.95以上
 - 平均的な検査前確率で陽性の場合、検査後確率が0.5以上=陽性的中率が0.5以上、および、平均的な検査前確率で陰性の場合、検査後確率が0.01を下回る=陰性的中率が0.99以上
 - または、陽性尤度比が50以上
- 上記の条件に満たない研究しかない場合、5種類以上の診断法があれば、診断能の効果指標の分布の上位5分位のものをレベルC2とする。
- 上記の条件に満たないものはレベルD以下とする

図 15. Type V の研究の推奨度の条件。Screening の場合。

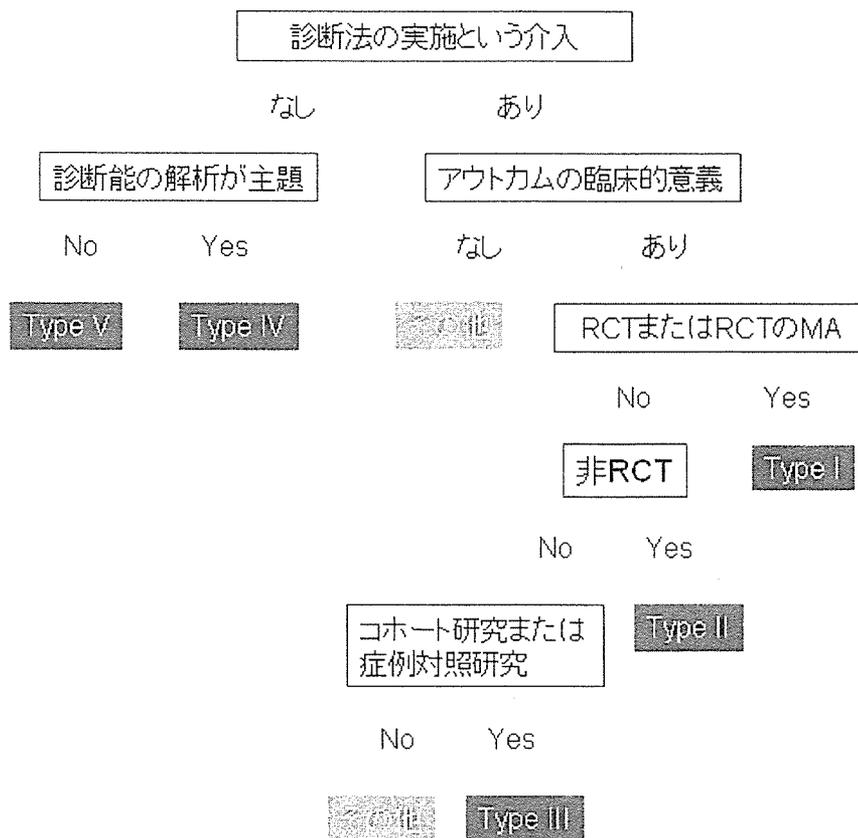


図 16. 診断法に関する研究分類アルゴリズム。

表 4. 疾患別文献数(4 件以上のもの)

大腸癌	110	胃癌	17	大腸ポリープ	8
膵癌	39	急性膵炎	15	腹膜炎	8
肝細胞癌	32	転移性肝癌	15	バレット食道	6
虫垂炎	31	直腸癌	14	胆管病変	6
ヘリコバクターピロリ	26	総胆管結石	13	食道静脈瘤	5
食道癌	26	肝硬変	12	胃運動機能	5
GERD	23	C 型肝炎	10	嚥下障害	5
肝腫瘍	22	膵疾患	9	胆石	5
炎症性腸疾患	19	胆管癌	8	イレウス	4
セリアック病	18	慢性膵炎	8	過敏性腸症	4

表 5. 疾患別文献数(3 個以下のもの)

嚢胞性線維症	3	胆嚢癌	2
原発性胆汁性肝硬変	3	肝性脳症	2
門脈圧亢進	3	インスリノーマ	2
胆嚢炎	3	機能性ディスペプシア	2
アカラジア	3	アメーバ赤痢	2
閉塞性黄疸	3	ジアルジア	2
食道炎	3	その他	79
萎縮性胃炎	2		
膵嚢胞	2		
腹膜転移	2		

表 6. メタアナリシスの文献数

大腸癌	7	急性膵炎	1
直腸癌	4	膵嚢胞	1
虫垂炎	3	大腸ポリープ	1
転移性肝癌	3	肝細胞癌	1
GERD	2		
胃癌	2		
膵癌	2		
嚥下障害	1		
胆道疾患	1		
胆石	1		

表 7. 構造化抄録フォーマット

分類	
番号	
文献 ID	
著者書誌情報	
研究デザイン	<p>・MA(メタ) RCT CCT(非ランダム) CO(コホート) CC(ケースコントロール) CS(横断) CA(ケースシリーズ) UN(不明)</p> <p>・Type I-1 2 3 Type II-1 2 3 Type III-1 2 3 Type IV Type V</p>
エビデンスレベル	<p>レベル I : システマティックレビュー/メタアナリシス レベル II : 1 つ以上のランダム化比較試験による レベル III : 非ランダム化比較試験による レベル IVa : 分析疫学的研究: コーホート研究 レベル IVb : 分析疫学的研究: 症例対照研究、横断研究 レベル V : 記述研究(症例報告やケースシリーズ) レベル VI : 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見</p>
対象者(疾患/病態)	<p>対象疾患および対照(健常者や他疾患患者) 診断のゴールドスタンダード</p>
サンプルサイズ	
セッティング	<p>○大学病院、○一般病院、○多施設、○他国多施設、○住民ベース、○その他()</p>
追跡率	
診断法/介入	
エンドポイント(アウトカム)	<p>疾患あるいは病態、RCT などでは生存など</p>
主な結果と結論	
効果指標値(95%信頼区間)	<p>感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比、ROC の AUC、 Number Needed to Screen (NNS) (95%CI) 統計学的解析法:</p>
コメント	

表 8.ガイドライン執筆時のフォーマット。

CQ Code	
クリニカルクエスチョン	・・・の場合、{{{ は適応があるか？
推奨	{{{ は適応があり、実施すべきである。(xxxの程度の根拠と強さで)
理論的根拠	・・・の研究結果から、* * *と考えられるので、{{{をしたほうが得すると考えられる。
根拠と解説	・・・の研究は、xxxで、Z Z Z に適用すると、xxxの結果が得られることを証明している。これは、X X X と考えられるため、妥当性が高い。平均的事前確率 xx の場合、陽性の結果が得られるとxxxxとなり、陰性の結果が得られるとxxとなる。治療閾値がxxとすると、事前確率 xx で Rule-in、xx で Rule-out できる。

文献:

表 9. Type V の研究の場合のフォーマット

対象者の疾患/病態	至適基準	疾患スペクトラム	診断法	患者群のn	対照群のn	感度	特異度	陽性尤度比	陰性尤度比	ROC AUC	論文における事前確率	陽性的中率	陰性的中率	文献
肝硬変/慢性肝炎	病理学的診断	C型代償性	USスキャン	80	80	70%	80%	3.5	0.03	0.80 (0.70 ~ 0.90)	0.2	80%	8	

ⁱ Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, Knipschild PG: The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. J Clin Epidemiol. 1998;51:1235-41.

国民の視点に基づく適切な診断過程の確立に関する研究

「プロトンポンプ阻害薬有効例をゴールドスタンダードとした胃食道逆流症患者の解析(最終報)」

分担研究者 稲森 正彦 横浜市立大学大学院医学研究科 分子消化管内科学

研究要旨 近年本邦においても胃食道逆流症は増加しているが、診断においてゴールドスタンダードが無いことが臨床の現場で混乱をきたしている。今回我々は胸やけを主訴として受診する患者のうちプロトンポンプ阻害薬が有効である群(標準 GERD)をゴールドスタンダードとした。そして標準 GERD を抽出するのに有効な方法を見つけ、無駄な検査やトライアルを省くことができないか検討した。標準 GERD と定義されたのは約6割であり、病悩期間, PPI test, 内視鏡所見と関連を認めた。今後標準 GERD 予測の陽性所見になりうる因子の組み合わせを含めた前向き研究が期待される。

A. 研究目的

胃食道逆流症(Gastroesophageal Reflux Disease: 以下 GERD)は様々な要因により本邦においても増加している疾患である。しかし診断においてゴールドスタンダードが無いことが臨床的に混乱をきたしている。今回我々は胸やけを主訴として受診する患者のうち、PPI が有効である群をゴールドスタンダードと考え、この群を抽出するのに有効な方法を見つけ、無駄な検査やトライアルを省くことができないか検討した。

B. 研究方法

- (1) 胸やけを主訴として受診された方のうち、観察期間内に、最終的に PPI を服薬され満足される患者群を標準 GERD と定義した。
- (2) 2000年9月より2002年8月までに横浜市立大学消化器内科外来を受診された方のうち、胸やけが2回/週以上あり、かつ専門外来受診に同意された94名を対象とした。
- (3) 胸やけとは、みぞおちのあたりから口側へ放散する、焼けるようなちりちりする感じ、と定義した。
- (4) 初診時調査項目として年齢、性、病悩期間、投薬歴を問診すると共に QUEST 問診表を施行

した。上部消化管内視鏡検査時にはロサンゼルス分類、食道裂孔ヘルニアの有無、胃粘膜萎縮(木村・竹本分類)を評価した。またプロトンポンプ阻害薬の試験投与(PPI test)における反応性、最終的な投薬内容を調査した。

(5) PPI test の方法: ラベプラゾール 20mg を2週間または3週間投与し、症状の改善を見たものを陽性とした。

C. 研究結果

(1) エントリーされた94人の内訳は平均年齢 59.0 ± 13.5 歳、女性50人男性44人、平均病悩期間は 26.8 ± 46.0 月、平均 QUEST score は 8.4 ± 4.2 であった。受診前の治療は 48%/48%/4%、受診後の治療は 48%/48%/4%(共に、なし/H2 受容体拮抗薬/PPI, で表示)であった。

(2) 標準 GERD 群とその他に分け単変量解析を行うと、平均年齢、性、前投薬、QUEST 総点数、QUEST4 点以上、QUEST6 点以上、食道裂孔ヘルニア、胃粘膜萎縮に関しては統計学的関連を認めず、平均病悩期間($P=0.0006$)、PPI test($P<0.001$)、LA 分類(gradeABCD)($P<0.0005$)

の項目で有意差を認めた。

(3)オッズ比/感度/特異度を計算すると、65歳以上(0.806/0.483/0.735)、女性(0.630/0.55/0.5)、半年以上の病悩期間(1.28/0.647/0.697)、PPI test 陽性(5/0.989/0.833)、QUEST 4 点以上(2.33/0.909/0.269)、QUEST 6 点以上(2/0.879/0.308)、LA 分類 (gradeABCD) (1.62/0.745/0.656)、食道裂孔ヘルニア(0.773/0.568/0.531)、胃粘膜萎縮(0.561/0.196/0.719)であった。

(4) Posttest probabilityが0.8以上になる検査の組み合わせをいくつか提示すると、①初診時まず内視鏡を行い逆流性食道炎と食道裂孔ヘルニアを認めた場合(0.8)、②初診に時間をかけ、病悩期間が長く、QUEST 質問紙法が陽性の場合(0.8)、③PPIを処方し効果のある場合(0.89)などが考えられた。

D. 考察

胸やけを主訴とする患者群を観察すると、最終的に約6割の方が標準GERDと定義され、我々の予測する検査前確率とほぼ一致するものである。病悩期間、PPI test 陽性、LA分類(gradeABCD)に関して標準GERDのとの関連で統計学的有意差を認めた。またオッズ比が1以上の項目は半年以上の病悩期間、PPI test 陽性、QUEST 4 点以上、QUEST 6点以上、LA分類(gradeABCD)であり、今後標準GERDを予測する陽性所見となり得ると考えられた。またGERD診療における内視鏡検査の役割は定まっていないが、他の検査との組み合わせによっては省略できる可能性が示された。

E. 結論

胸やけを主訴とする方のうち標準GERDと定義されたのは約6割であった、病悩期間、PPI test、内視鏡所見、QUEST 質問紙法などは標準GERDを予測する陽性因子になりうると考えられた。今後、これらの因子の組み合わせ等の前向き研究が期待される。

F. 健康危険情報

本研究の概要は保険診療に則って行われており、研究結果が人体の健康に害を及ぼす可能性は全くない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inamori M, Togawa J, Chiguchi G, Abe Y, Kikuchi T, Muramatsu K, Kawamura H, Kobayashi N, Kirikoshi H, Shimamura T, Sakaguchi T, Takamura T, Ueno N, Nakajima A. The Evaluation of Anti-secretory Drugs on Intra-gastric Acidity; Are the Combined Therapy of a Proton Pump Inhibitor and a H2 Receptor Antagonist Effective as an Initial Treatment? J Gastroenterol. 2005;40(2):213-4.
2. Togawa J, Inamori M, Fujisawa N, Takahashi H, Yoneda M, Kawamura H, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Sakaguchi T, Takamura T, Nakajima A, Ueno N, Sekihara H. Study on the efficacy of a triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and faropenem as a second-line therapy for failure of initial Helicobacter pylori eradication therapy. Hepatogastroenterology. 2005; 52(62): 645-8.
3. Inamori M, Togawa J, Iwasaki T, Ozawa Y, Kikuchi T, Muramatsu K, Chiguchi G, Matsumoto S, Kawamura H, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Shimamura T, Kubota K, Sakaguchi T, Saito S, Ueno N, Nakajima A. Early effects of lafutidine or rabeprazole on intra-gastric acidity: which drug is more suitable for on-demand use? J Gastroenterol. 2005; 40(5): 453-8.
4. 稲森正彦, 阿部泰伸, 中島淳: 日常診療で診るGERD(胃食道逆流症) III. GERDの治療 18. GERDの薬物療法(H2 ブロッカー, 消化器運動機能改善薬の使用法). Medicina. 42巻1号 Page62-64(2005)
5. 稲森正彦: ようこそ健康塾 胸焼けが辛い人へ (逆流性食道炎). 暮らしと健康 61巻4号 Page46-48(2006)
6. 稲森正彦, 中島淳: 悪心, 嘔吐. 講義録 消

- 化器学. メジカルビュー社. Page137-139 (2005)
7. 稲森正彦, 中島淳: 胸やけ, げっぷ, 吃逆. 講義録 消化器学. メジカルビュー社. Page140-142 (2005)
 8. Inamori M, Shimamura T, Nagase H, Abe Y, Umezawa T, Nakajima A, Saito T, Ueno N, Tanaka K, Sekihara H, Togawa J, Kaifu H, Tsuboi H, Kayama H, Tominaga S. mRNA expression of inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in esophageal mucosa biopsy specimens from patients with reflux esophagitis. *Hepatogastroenterology*. 2006 May-Jun;53(69):361-5.
 9. Inamori M, Akiyama T, Akimoto K, Takahashi H, Abe Y, Nakajima A. The evaluation of postprandial 3-hour pH monitoring for gastroesophageal reflux disease: is there a possibility of streamlining the 24-hour test? *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Nov;21(11):1761-2.
 10. 稲森正彦, 中島淳. 【食道・胃・十二指腸疾患】 食道・胃・十二指腸疾患へのアプローチ 胃・食道逆流症(GERD) 最新のエビデンスに基づく診断・治療指針(解説/特集). *Medical Practice*(0910-1551)23 巻 8 号 Page1298-1305(2006.08)
 11. 稲森正彦, 中島淳. この症例から何を学ぶか 吐血を契機に診断し得た進行胃癌の 1 例. *Medical Practice*(0910-1551)23 巻 8 号 Page1448-1452(2006.08)
 12. 稲森正彦, 中島淳. 【食道・胃接合部病変】 Barrett 食道 Barrett 食道に対する薬物療法の効果. *消化器の臨床*(1344-3070)9 巻 5 号 Page540-542(2006.10)
 13. 稲森正彦. On-demand therapy に適した酸分泌抑制薬の研究(胃内 pH 及び CYP2C19 多型に着目して). *横浜医学*, 57 巻 Page539-542(2006)
2. 学会発表
 1. 酸分泌抑制剤を頓用(on demand)している胃食道逆流症患者に関する考察 稲森正彦, 藤田浩司, 藤澤聡郎, 藤澤信隆, 米田正人, 高橋宏和, 池田多聞, 河村晴信, 阿部泰伸, 小林規俊, 島村健, 桐越博之, 中戸川満智子, 窪田賢輔, 坂口隆, 斎藤聡, 上野規男, 中島淳 第 1 回消化管学会総会 平成 17 年名古屋
 2. 胃食道逆流症の診断における pH モニタリングの位置づけ(食後 3 時間のモニタリングの検討を含めて): 第 2 報 稲森正彦, 藤田浩司, 藤澤聡郎, 藤澤信隆, 米田正人, 高橋宏和, 池田多聞, 河村晴信, 阿部泰伸, 小林規俊, 島村健, 桐越博之, 中戸川満智子, 窪田賢輔, 坂口隆, 斎藤聡, 上野規男, 中島淳 第 91 回日本消化器病学会総会 平成 17 年 東京
 3. 要望演題 胃食道逆流症の診療における on demand therapy を好む患者群の検討 稲森正彦他 第 59 回食道学会学術集会 平成 17 年
 4. 酸分泌抑制薬静注投与早期における胃内 pH の変化に関する検討 稲森正彦 ガスター発売 20 周年記念学術講演会 平成 17 年 横浜
 5. AGML 等の胃酸関連疾患と酸分泌抑制薬 稲森正彦 港南区医師会学術講演会 平成 17 年 横浜
 6. 質問紙法の簡便性に関する検討 稲森正彦 第 2 回逆流性食道炎を考える神奈川の会 平成 18 年 横浜
 7. GERD の最適治療 稲森正彦 上部消化管疾患治療の過去, 現在, 未来 平成 18 年 1 月 横浜
 8. 秋山智之. 稲森正彦他. 主題演題 胃食道 pH モニタリングからみた胃食道逆流症: 食後 3 時間で何がわかるか? 第 38 回日本胃病態機能研究会. 仙台. 2006.
 9. Inamori M et al. Postprandial 3-hour pH monitoring for heartburn patients: comparison with proton pump inhibitor test. The 12th International Conference on Ulcer Research. Osaka. 2006.
 10. 稲森正彦他. シンポジウム 胃食道逆流症の診断における各種検査の臨床的有用性に関する検討. 第 60 回日本食道学会学術集会. 東京. 2006.
 11. 稲森正彦, 秋本恵子, 秋山智之, 高橋宏和, 後藤歩, 阿部泰伸, 窪田賢輔, 斎藤聡, 上野規男, 中島淳食後 3 時間の pH モニタリングからみた胃食道逆流症 第 39 回神奈川県消化器病医学会総会 平成 18 年 10 月 横浜
 - H. 知的財産権の出願・登録状況 (なし)

「肝生検をゴールドスタンダードとした NASH 診断法の開発」

分担研究者 米田正人 横浜市立大学大学院医学研究科 分子消化管内科学

研究要旨

非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)は10年間で約2割が肝硬変へ進展し、時に肝細胞癌に至る疾患であり、現在肥満人口の増加を反映し日本でも国民の約3%がNASHに罹患していることが想定されている。NASHは自覚症状に乏しく、また肝生検による評価のみが診断、進行度判定の指標とれ適切な診断、治療が困難とされている原因と考えられる。本研究では侵襲的な手法である肝生検にかわりうるNASHの診断、治療に有効な非侵襲的な方法の開発を目的とした。

平成17年度は症例、データの蓄積を行い、NASH診断、線維化の評価に有用である検査データのピックアップを行った。平成18年度は平成17年度で収集したデータの解析を施行し、最終的にNASHを疑い肝生検を試行した105症例を用い、肝生検組織でのNASHの診断、線維化の評価と相関する血液データの解析を行った。本年度は前年度の検討でリストアップされた因子においてNASH診断、線維化進展における個々の因子の検討を行った。4型コラーゲン7s、血清アディポネクチン値に対してはその有用性が示唆されそれぞれJournal of Gastroenterology, Alcoholism: Clinical and Experimental Reserchに発表した。また高感度CRPに関してはEndocrine Journal、およびJournal of Gastroenterologyに発表した。

A. 研究目的

近年、日本においてもライフスタイルの欧米化により健診で脂肪肝と診断される割合は人口の約3割と増加している。脂肪肝の主な成因としては肥満、糖尿病に由来する過栄養性やアルコール性があげられ、非アルコール性の脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)は従来可逆性、良性の疾患とされてきた。しかし1980年にLudwigらが、飲酒歴がないにも関わらず肝組織がアルコール性肝障害に類似する疾患概念を非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: NASH)として提唱し、その後1998年NIHでNASHの疾患概念の重要性が宣言され脂肪

肝は新しい局面を迎えたといえる。NASHは10年間で約2割が肝硬変へ進展し、時に肝細胞癌に至る疾患であり、現在肥満人口の増加を反映し日本でも国民の約3%がNASHに罹患していることが想定されている。NASHは自覚症状に乏しく、トランスアミナーゼ値の上昇も軽度で、肝生検による評価のみが診断、進行度判定の指標とされている。そのために日常診療においても遭遇する機会が多いNASH患者に適切な診断、治療が困難とされている。飽食の時代を迎え、NASHはわが国において今後さらに増加することが予想され、侵襲的な手法である肝生検にかわりうるNASHの診断、治療に有効な非侵襲的な方法を開発する。

B. 研究方法

平成 17 年度

- (1) 横浜市立大学附属病院消化器内科で NASH を疑い肝生検を施行した症例を収集した。
- (2) 肝生検の病理所見を解析し, Matteoni による分類(1999 年)をもとに NASH, 単純性脂肪肝を分類した。
- (3) NASH と診断された症例は Brunt の分類(2001 年)をもとに活動性(脂肪化, 肝細胞の風船様腫大, 小葉内炎症, 門脈領域炎症)を Gradel-3, 病期を線維化で Stage1-4 に分類した。
- (4) 各種データの検討を行い, NASH 診断, 線維化の判定に有用な因子のピックアップを行った。

平成 18 年度

- (1) 前年度に検討した①4 型コラーゲン 7s②高感度 CRP③アディポネクチン値を用い NASH 診断, および線維化の進展度を予測するに当たりの有用性の検討を行った。

(倫理面への配慮)

個人情報連結不可能匿名性とし, また肝生検の施行については説明文を明記し, 十分なインフォームド・コンセントを行った上, 文章による同意を得た。

C. 研究結果

平成 17 年度

横浜市立大学消化器内科で肝生検を施行し, 検討を行った症例は 3 施設で肝生検を施行した症例数は 105 症例であった。

平成 18 年度

- (1) 高感度 CRP は 2 型糖尿病患者において内臓脂肪, 脂肪肝の程度と相関することを発見し Endocrin Journal に投稿し採用された。また高感度 CRP との検討ではロジスティック回帰分析において年齢, 性別, 糖尿病の有無, BMI, 内臓脂肪, 皮下脂肪, HOMA, HDL コレステロール, 中性脂肪, LDL コレステロールを調節しても NASH を規定する独立した因子として認められた。また高感度 CRP は同様に肝線維化の進展症例を示唆する因子としても独立した因子として認められた。肝細胞内に発現する mRNA 量も NASH 患者群で有意に単純性脂肪肝群と比較して有意に高値であった。本検討は Journal of Gastroenterology に採択され現在出版準備中である。

- (2) NASH の肝線維化の線維化進展度を評価する目的で肝線維化マーカーである 4 型コラーゲン 7s, ヒアルロン酸の検討を行った。従来の報告では肝線維化マーカーは肝硬変に進展したことの評価に有用であることが報告されており, 本検討では前肝硬変段階である Stage 3 での有用性を評価した。4 型コラーゲンもヒアルロン酸も Stage 3 の症例で有意に高値であり ($p = 0.0028$, $p = 0.0006$ respectively), また Stage 3 を診断するための ROC カーブでは ROC 下の面積は 4 型コラーゲン 7s にて 0.767, ヒアルロン酸で 0.754 と診断に有意なことが示された。しかし年齢, 性別, 血小板数, PT 活性, AST/ALT 比, BMI, 2 型糖尿病の有無など線維化に関わるパラメーターを用い, Stage 3 を規定する因子のロジスティック回帰分析を施行すると, 4 型コラーゲン 7s は独立した規定因子として認められたが($p = 0.0127$), ヒアルロン酸は $p = 0.2804$ とそれらのパラメーターに依存した因子であることが示唆された。臨床的重要な前肝硬変段階(Stage 3)を見

つける非侵襲的な方法として 4 型コラーゲン 7s 測定は有用であることが示唆された。本研究は Journal of Gastroenterology に投稿し採択され現在出版準備中である。

- (3) NASH の進展に関与するアディポネクチンの関与を 2 型糖尿病患者に限定し検討を行った。本検討により日本人の 2 型糖尿病患者において低アディポネクチンは肝臓内の脂肪化の量と相関し、また肝臓の線維化とも関与していることが示唆された。

本研究は Alcoholism: Clinical and Experimental Research に投稿し採択された。

D. 考察

NASH 診断、進行度の判定には肝生検が必須とされているが、肝生検に変わる非侵襲的な方法の確立をめざし検討を行った。高感度 CRP, 4 型コラーゲン 7s, アディポネクチンが肝生検に変わる非侵襲的な方法として有用である可能性が示唆された。

E. 結論

今後健康診断、外来診察等で高感度 CRP, 4 型コラーゲン 7s, 血清アディポネクチン値を測定することによって肝生検での評価を事前予想できる可能性が示唆された。脂肪肝患者の肝生検適応を検討する際、または治療による改善効果を検討する際に有効な情報となることが考えられた。

F. 健康危険情報

肝生検に際しては十分なインフォームド・コンセントをとり文章による同意を得た。肝生検による重篤な合併症は認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

平成 17 年度

1. 前山史朗, 米田正人, 中島 淳. 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) (3) 病理組織. 日本内科学会雑誌第 95 号巻 1 号 (2006 年 1 月)
2. 米田正人, 中島 淳, 岩崎知之, 寺内康夫, 前山史朗. 2 型糖尿病と肝 肝胆膵 51 巻 5 号 (2005 年 10 月) アークメディア社
3. 米田正人, 中島 淳, 油谷浩幸, 前山史朗. 糖尿病と肝臓死 Medical Practic Vol. 22 No.10 (2005 年 9 月) 文光堂
4. 米田正人, 藤田浩司, 中島 淳, 岩崎知之, 寺内康夫. NASH 患者の肝臓内脂肪沈着, 線維化形成に関与する内臓脂肪, adipocytokines の解析. アルコールと医学生物学 Vol. 25 (2005 年 8 月) 東洋書店
5. 中島 淳, 米田正人, 藤澤 信隆, 高橋宏和, 和田孝一郎. 消化器疾患と PPARs. 日本臨床第 65 巻第 4 号 (2005 年 4 月) 日本臨床社
6. 米田正人, 中島 淳. 臨床検査ガイド 2005 コリンエステラーゼ (ChE). 臨床検査ガイド 2005-2006 (2005 年 2 月) 文光堂

2. 学会発表

1. 米田正人, 藤田浩司, 中島淳, 和田孝一郎 PPARgamma リガンドを用いた非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の治療戦略 第 79 回日本薬理学会年会(シンポジウム) 平成 18 年 3 月 10 日
2. 藤田浩司, 米田正人, 岩崎知之, 稲森正彦, 桐越博之, 寺内康夫, 中島淳 肝外性 NO は非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 病態

進展の有力因子である 第26回アルコール
医学生物学研究会学術集会 平成18年3
月9日

3. 米田正人, 中島 淳、前山史朗 門脈經由
の一酸化窒素(NO)によるチロシンのニトロ
化(nitrotyrosine)は NAFLD (nonalcoholic
fatty liver disease)の発症進展に關与する
第47回日本消化器病学会 (ワーウシヨ
ップ) 平成17年10月5日
4. 米田正人, 藤田浩司, 藤澤聡郎, 池田多
聞, 藤澤信隆, 高橋宏和, 河村晴信, 稲森
正彦, 阿部泰伸, 小林規俊, 桐越博之, 窪
田賢輔, 齊藤 聡, 上野規男, 中島 淳 前
山史朗 中江 大 単純性脂肪肝患者と
NASH患者の肝組織における遺伝子発現プ
ロファイリング解析より NASH に進展するの
に關与する遺伝子を同定する試み 第47
回日本消化器病学会 (プレナリーセッシ
ョン) 平成17年10月6日
5. 米田正人, 中島 淳 前山史朗 日
本人の生活習慣病(内蔵型肥満症, 皮下
脂肪型肥満症, 2型糖尿病, 高脂血症)か
ら検討した NAFLD の疫学 第47回日本
消化器病学会(シンポジウム) 平成17年
10月6日
6. 藤田浩司, 米田正人, 藤澤聡郎, 藤
澤信隆, 高橋宏和, 池田多聞, 河村晴信,
稲森正彦, 阿部泰伸, 小林規俊, 桐越博
之, 窪田賢輔, 齊藤聡, 上野規男, 中島
淳, 前山史郎, 中江大 コリン欠乏ラットを
用いたアンギオテンシン2受容体拮抗薬
による NAFLD, NASH 進展抑制メカニズ
ムの解析 第47回日本消化器病学会 平
成17年10月6日
7. 藤田浩司, 米田正人, 藤澤聡郎, 藤
澤信隆, 高橋宏和, 池田多聞, 河村晴信,

稲森正彦, 阿部泰伸, 小林規俊, 桐越博
之, 窪田賢輔, 齊藤聡, 上野規男, 中島
淳, 前山史郎, 中江大 非アルコール性
脂肪肝炎の治療における pioglitazone 投
与の適応に関する検討 第47回日本消
化器病学会 平成17年10月7日

8. 高橋哲也, 米田正人, 池田多聞, 藤
田浩司, 藤澤聡郎, 藤澤信隆, 高橋宏和,
河村晴信, 阿部泰伸, 稲森正彦, 原浩二,
窪田賢輔, 坂口隆, 齊藤聡, 中島淳 非
アルコール性脂肪性肝炎に48週のアンギ
オテンシン2受容体拮抗薬(ロサルタン)を
投与し, 肝生検組織で肝臓内脂肪沈着お
よび, 線維化の改善を認めた2型糖尿病
の1例 第285回日本消化器病学会関東
支部例会 平成17年7月9日

平成18年度

1. Masato Yoneda, Hironori Mawatari, Koji
Fujita, et al. High Sensitivity C-reactive
Protein is an Independent Clinical Feature
of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)
and also of the Severity of Fibrosis in
NASH. J Gastroenterology. In Press
2. Masato Yoneda, Hironori Mawatari, Koji
Fujita, et al. Type IV collagen 7s domain is
an independent clinical marker of the
severity of fibrosis in patients with
nonalcoholic steatohepatitis (NASH) before
the cirrhotic stage. J Gastroenterology. In
Press.
3. Masato Yoneda, Satoru Saito, Tamon
Ikeda, et al. Hepatitis C virus directly
associates with insulin resistance

- independent of the visceral fat area in non-obese and non-diabetic patients. J Viral Hepatitis. In press.
4. Masato Yoneda, Tomoyuki Iwasaki, Koji Fujita, et al. Hypoadiponectinemia plays a crucial role in the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus independently of visceral adipose tissue. *Alcoholism Clin Exp Res.* 31; 15s- 21s, 2007
 5. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, et al. Relationship between the serum concentrations of C-reactive protein and parameters of adiposity and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 53(3):345-56, 2006.
 6. 米田正人, 藤田浩司, 馬渡弘典, 他. 肝疾患の診断と治療 NASH の診断 EBM ジャーナル Vol.8 No. 1 P12-17,2006
 7. 馬渡弘典, 米田正人, 中島 淳. NAFLD と NASH—治療と栄養管理 糖尿病における治療—メタボリックシンドロームとの関連を踏まえて「臨床栄養」Vol.109 No. 6 737-742, 2006
 8. 米田正人、藤田浩司、中島淳、和田孝一郎。 PPAR γ リガンドを用いた非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の治療戦略 ぐすりとかからだ(日本薬理学雑誌)128 巻 4号 P235-239, 2006 年
 9. 米田正人、藤田浩司、岩崎知之、前山史朗、寺内康夫、中島淳 生活指導(食事療法・運動療法)日本臨床 第64 巻 第6号 P1139-1145 別刷 2006 年 10 月
 10. 前山史朗、米田正人、中島淳 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH) 診断へのアプローチ、病理診断 日本内科学会雑誌 第95 巻 第1号 P76-81 2006 年
2. 学会発表
平成 17 年度
1. 米田正人、藤田浩司、中島淳、和田孝一郎 PPAR γ リガンドを用いた非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の治療戦略 第79 回日本薬理学会年会(シンポジウム) 平成 18 年 3 月 10 日
 2. 藤田浩司、米田正人、岩崎知之、稲森正彦、桐越博之、寺内康夫、中島淳 肝外性 NO は非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)病態進展の有力因子である 第26 回アルコール医学生物学研究会学術集会 平成 18 年 3 月 9 日
 3. 米田正人、中島 淳、前山史朗 門脈経由の一酸化窒素(NO)によるチロシンのニトロ化(nitrotyrosine)は NAFLD(nonalcoholic fatty liver disease)の発症進展に関与する 第47 回日本消化器病学会(ワーウショップ) 平成17年10月5日
 4. 米田正人、藤田浩司、藤澤聡郎、池田多聞、藤澤信隆、高橋宏和、河村晴信、稲森正彦、阿部泰伸、小林規俊、桐越博之、窪田賢輔、齊藤 聡、上野規男、中島 淳 前山史朗 中江 大 単純性脂肪肝患者と NASH 患者の肝組織における遺伝子発現プロファイリング解析より NASH に進展するのに関与する遺伝子を同定する試み 第47 回日本消化器病学会(プレナリーセッション)

ン) 平成 17 年 10 月 6 日

9. 米田正人, 中島 淳 前山史朗 日本人の生活習慣病(内蔵型肥満症, 皮下脂肪型肥満症, 2 型糖尿病, 高脂血症)から検討した NAFLD の疫学 第 47 回日本消化器病学会(シンポジウム) 平成 17 年 10 月 6 日

10. 藤田浩司、米田正人、藤澤聡郎、藤澤信隆、高橋宏和、池田多聞、河村晴信、稲森正彦、阿部泰伸、小林規俊、桐越博之、窪田賢輔、斉藤聡、上野規男、中島淳、前山史郎、中江大 コリン欠乏ラットを用いたアンギオテンシン2受容体拮抗薬による NAFLD, NASH 進展抑制メカニズムの解析 第 47 回日本消化器病学会 平成 17 年 10 月 6 日

11. 藤田浩司、米田正人、藤澤聡郎、藤澤信隆、高橋宏和、池田多聞、河村晴信、稲森正彦、阿部泰伸、小林規俊、桐越博之、窪田賢輔、斉藤聡、上野規男、中島淳、前山史郎、中江大 非アルコール性脂肪肝炎の治療における pioglitazone 投与の適応に関する検討 第 47 回日本消化器病学会 平成 17 年 10 月 7 日

12. 高橋哲也、米田正人、池田多聞、藤田浩司、藤澤聡郎、藤澤信隆、高橋宏和、河村晴信、阿部泰伸、稲森正彦、原浩二、窪田賢輔、坂口隆、斉藤聡、中島淳 非アルコール性脂肪性肝炎に 48 週のアンギオテンシン2受容体拮抗薬(ロサルタン)を投与し、肝生検組織で肝臓内脂肪沈着および、線維化の改善を認めた 2 型糖尿病の 1 例 第 285 回日本消化器病学会関東支部例会 平成 17 年 7 月 9 日

1. 米田正人, 馬渡弘典, 藤田浩司, 他. C 型慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎患者でのインスリン抵抗性、糖尿病合併と病態進行の機序の検討(第 10 回 日本病態栄養学会)

2. 藤田浩司, 米田正人, 馬渡弘典他. 無脂肪 TPN 投与により併発した肝機能異常、脂肪肝に対し脂肪乳剤が有効であった 1 例(第 10 回 日本病態栄養学会)

3. 米田正人, 馬渡弘典, 藤田浩司他. 1 年間の栄養療法を施行した NASH 患者 50 例の臨床経過の検討(第 10 回日本病態栄養学会)

4. 藤田浩司, 米田正人, 秋山智之他. 肝外性 NO は非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)病態進展の有力因子である. (第 93 回日本消化器病学会)

5. 寺内康夫, 岩崎知之, 米田正人他. 肥満・肥質と合併症-病態 コリンエステラーゼは内臓・皮下脂肪蓄積、肝脂肪蓄積、血清脂質に相関する. (第 20 回 糖尿病合併症学会)

6. 米田正人, 中島淳, 前山史郎. 消化器疾患の病態栄養と治療 1 年間の栄養療法を施行した NAFLD 患者 50 例の臨床経過の検討(第 93 回日本消化器病学会総会 シンポジウム)

7. 米田正人, 藤田浩司, 中島淳. PPAR γ リガンドを用いた非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の治療戦略(第 74 回 日本薬理学会シンポジウム)

平成 18 年度

8. 米田正人, 中島淳, 前山史朗. トランスクリプトーム・プロテオーム解析の肝疾患への応用
単純性脂肪肝患者とNASH患者の肝組織を
トランスクリプトーム解析の比較しNASHに進展
に關与するトランスクリプトームを同定する
試み(第94回日本消化器病学会総会 ワーク
ショップ)
- 脂肪, アディポサイトカインの解析と, NASH 進
展に關する肝臓内の網羅的遺伝子発現解
析(第49回糖尿病学会)
9. 米田正人, 藤田浩司, 馬渡弘典他.
NAFLD, NASH 患者の疫学より検討した
NASH 診断、治療判定における高感度 CRP、
血清フェリチン値、血清アディポネクチン値
の有効性(第94回日本消化器病学会)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 出願特許 特願2006-299978 [脂肪肝炎の
診断及び/又は治療における血清コリン値の
有用性]出願日
2006年11月6日 発明者 中島 淳
10. 藤田浩司, 米田正人, 岩崎知之他. 肝外
性 NO は非アルコール性脂肪性肝炎
(NASH) 病態進展の有力因子である (第
26回アルコール医学生物学研究会学術集
会)
11. 米田正人, 岩崎知之, 百木忠久他. 2型
糖尿病患者の脂肪肝形成に關与する内臓