

201030008A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明と診断法、
治療法の開発に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡上 武

平成23(2011)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明と診断法、 治療法の開発に関する研究	1
	岡上 武

II. 分担研究報告

1. 非アルコール性脂肪性肝疾患における鉄代謝異常に関する研究, NAFLD病態におけるヘプシジン発現異常のメカニズム解析	25
	高後 裕
2. NASHにおけるインスリン抵抗性	32
	河田 純男
3. 慢性非B非C肝障害症例の肝発癌危険因子	33
	小池 和彦
4. インスリン抵抗性と肝脂肪沈着の相互作用を制御する 分子メカニズムに関する研究	41
	植木 浩二郎
5. NBN CおよびNASH由来肝癌の発癌機構の解析と NASH診断における造影超音波の有用性に関する基礎的研究	44
	有井 滋樹
6. 脂肪性肝炎モデル動物を用いたNASH発症進展メカニズムの解析 脂肪性肝炎における自然免疫および組織損傷修復機転の異常に関する検討	46
	渡辺 純夫
7. NAFLD関連肝細胞癌と非B非C型肝細胞癌の比較検討	54
	橋本 悦子
8. 非アルコール性脂肪性肝疾患と慢性腎臓病	58
	安居 幸一郎
9. NASH進展における p53の意義	67
	竹原 徹郎

10. 非アルコール性脂肪性肝疾患の遺伝子的背景と動物モデルの開発	70
西原 利治	
11. 非アルコール性脂肪性肝疾患における生活習慣の病的意義に関する研究	72
宇都 浩文	
12. ゲノムワイド関連解析による非アルコール性脂肪性肝疾患関連遺伝子の探索に関する研究	78
松田 文彦	
13. 2型糖尿病・肥満症の病態を形成する新規肝臓由来ホルモンの同定と機能解析	81
篁 俊成	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	87
IV. 研究成果の刊行物・別刷	101

I . 総括研究報告

岡上 武

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明と診断法、 治療法の開発に関する研究

平成 22 年度総括研究報告書

研究代表者 岡上 武

社会福祉法人恩賜財団大阪府済生会吹田病院 院長

研究要旨：全体研究：(1) 昨年までの登録症例にさらに症例が加わり、糖尿病(DM)5,583 例（男性 3,189 例、女性 2,394 例）の database が完成した。HBs 抗原、HCV 抗体、飲酒者の頻度も解析でき、DM 患者における肝障害の多くは NAFLD であることが明らかになった。(2) 背景肝組織が NASH と診断でき、原因となる他の肝疾患が除外出来た NASH 肝癌 87 例（男性 54 例、女性 33 例）を解析した。平均年齢は 72 歳（68-75 歳）で、AFP、PIVKA II の陽性頻度は B 型や C 型肝炎に比して有意に低く、特に AFP は異常を示さない例が多く、また男性 NASH 肝癌症例では線維化軽度(F1,F2)例が 36%を占め、女性肝癌症例に比して線維化軽度例からの発癌の危険性が高い事が判明した(Clin Gastroenterol Hepatol, in press)。(3) NASH 発症の遺伝的素因を明らかにするため、単純性脂肪肝(SS)193 例、NASH 398 例の SNPs 解析を行い、22 番染色体上 PNPLA3 (adiponurin)が NASH の Matteoni type 3 と type 4 の間で causative allele の頻度が type 4 で有意に高く、この領域は NASH 発症進展感受性遺伝子領域と同定できた（松田と共同研究）、(4) 血液生化学的に SS と NASH の鑑別法として NAFIC スコア(feritin, IRI,4 型コラーゲン 7s のスコア化)を作成し、NAFIC score は SS と NASH 鑑別の screening に極めて有用である事を明らかにした(J Gastroenterol, 2011)。

個別研究：岡上は老化のマーカーである senescence marker protein 30 (SMP-30)の組織染色から炎症と線維化の進展に比例して SMP-30 の染色性、蛋白量が有意に低下し、両者の鑑別に有用であることが明らかになった(J Gastroenterol, 2010)。また、小腸でのコレステロール吸収阻害剤作用を有する ezetimibe を NASH 症例に 1 年間投与すると血液生化学検査と組織学的改善が得られる事が判明した(J Gastroenterol 2011)。その他、各班員の個別研究で、NASH における鉄代謝、脂質代謝とミトコンドリア、NASH 発症における NKT 細胞など免疫の役割、発癌の分子機構と NASH 肝硬変・肝癌の予後、CKD と NASH の関連などが明らかになった。その詳細は各班員の報告書を参照されたい。

研究分担者

高後 裕 旭川医科大学
消化器血液腫瘍制御学教授

河田純男 山形大学消化器病態制御学
教授

小池和彦 東京大学消化器内科学教授

植木浩二郎 東京大学糖尿病代謝内科学
准教授

有井滋樹 東京医科歯科大学肝胆膵・総合
外科学教授

渡辺純夫 順天堂大学消化器内科学教授

橋本悦子 東京女子医科大学
消化器内科学教授

安居幸一郎 京都府立医科大学
消化器内科学准教授

竹原徹郎 大阪大学消化器内科学准教授

西原利治 高知大学消化器病態学教授

宇都浩文 鹿児島大学消化器疾患・生活
習慣病学講師

松田文彦 京都大学医学研究科疾患ゲノム
医学センター疫学解析分野
教授

篁 俊成 金沢大学恆常性制御学准教授

研究協力者

田中延善 福井県済生会病院院長

中村直登 京都府立医科大学内分泌代謝
内科学教授

角田圭雄 市立奈良病院消化器センター

朴 孝憲 大阪府済生会吹田病院糖尿病
内科部長

川中美和 川崎医科大学付属川崎病院
肝臓センター

中塔辰明 岡山済生会総合病院
糖尿病センター

今井 康陽 市立池田病院 副院長

中島 淳 横浜市立大学 消化器内科学
教授

A. 研究目的

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 罹患者は我が国に1,000万人いて、その内の約200万人前後は予後不良の非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) で残りは予後良好な単純性脂肪肝 (SS) と推定されているが、SSとNASHの鑑別は肝生検でのみ可能である。また糖尿病患者の死因のトップは肝疾患 (肝癌と肝硬変) と報告されているが、その中に占めるNASHの頻度は明らかでない。また、NASHの治療法は未だ確立していない。この研究班では1) 我が国の糖尿病患者の肝障害の

原因と実態を明らかにする、2) NASH起因の肝癌の特徴を明らかにする、3) 血液生化学的にSSとNASHを鑑別する方法を確立する、4) ゲノム解析によりNASH発症の遺伝的素因を明らかにする、5) 治療法の確立を目指す、6) NAFLDの病態 (鉄過剰蓄積、脂質代謝異常、ミトコンドリアの関与、インスリン抵抗性、免疫の関与など) の解明や発がん機序の解明を目指す事とした。

B. 方法

1) 糖尿病患者を対象に血液生化学的検査、adi

pocytokine, 肝炎ウイルスマーカー、飲酒歴、治療歴など種々の項目を含む詳細なdatabaseを作成する、2) 背景肝組織がNASHと判明しているNASH肝癌症例を集積する、3) 肝生検で確定診断したSS, NASH症例の種々の検査の両群間の有意差検定を行い、odds比の高い項目を組み合わせ両者の鑑別式を作成する。4) 組織学的に診断したSS, NASH各500例を対象にgenomewide scanを行いSS, NASH発症関連遺伝子を明らかにする、5) 脂質改善薬抗酸化ストレス剤、インスリン抵抗改善薬などを用いて、NASHの治療法を確立する。6) 実験動物、臨床例を用いて、鉄代謝、脂肪代謝におけるミトコンドリアの関与、免疫の役割、NAFLD(SS, NASH)の病態解明を行う。

(倫理面への配慮)

研究計画全般において、「ヘルシンキ宣言」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する指針」その他を遵守し行った。ヒト肝組織はNAFLD診断用に肝生検を施行した際に一部凍結保存したサンプルを使用し、ヒト肝癌組織は肝癌患者の手術時あるいは剖検時に得られたサンプルを用い、患者に余分な身体的危害を与えることは無かった。また、血液資料の採取は通常の血液生化学的検査と同時に行うため、安全性も高く、新たな身体的苦痛を伴うことはなかった。試料の採取にあたっては、十分な説明と文書による同意を得た上で行った。インフォームドコンセント取得に使用する患者用説明文書や承諾書の文言については、研究計画と同様に当該施設の倫理委員会に申請し、許可されたものを使用した。個人

情報保護のためサンプルの匿名化を行い、サンプルとデータの管理を厳重に行ってきた。マウスやラットを用いた実験は、実験計画書が各所属機関の倫理委員会で承認され、動物愛護に関して十分な配慮をはらった上で行った。

C. 結果

1) 糖尿病患者5,583名のdatabaseが完成し、平均年齢は 62.8 ± 12.8 歳で、うち男性3,189名(平均年齢 61.7 ± 12.7 歳)、女性実用新案登録2,394名(平均年齢 64.2 ± 12.9 歳)で、肝機能、血小板数などの血液生化学検査は表1に示すごとく、ALTは男性で 31.5 ± 28.8 IU/L、女性は 26.0 ± 22.3 IU/Lで、肝機能(ALT)正常を男性30 IU/L以下、女性は19 IU/L以下とするとそれぞれ30%以上40%以上が肝機能異常者であった。肝炎ウイルスマーカーに関しては男女別のHBs抗原陽性率は3.0%, 2.6%, HCV抗体はそれぞれ5.1%, 5.0%で、同年代の日本人全体の陽性率に比してやや高い傾向にあった。一日60g以上の飲酒者はそれぞれ7.0%, 0.9%で、男性では飲酒者の頻度が有意に高かった(表2)。

なお、糖尿病患者では高率に脂質異常症、肥満、高血圧を合併していた。年代別・性別のALTの平均値は表3のごとくで、男性では若い年代でALT値が高かったが、女性ではその傾向はなかった。肝線維化の進展に比例して減少する血小板数は男女とも高齢になるにつれて低下した(表4)。年齢別のHBs抗原、HCV抗体陽性率は表5のごとくで、HCV抗体は一般国民と同様、年齢に比例し陽性率は上昇する傾向にあった(表6)。肝炎ウイルス感染が肝機能に及ぼす影響に関しては、HBs抗原陽性者は

HBs抗原・HCV抗体ともに陰性の糖尿病患者と同じALT値を示した(表7)。これは対象患者の多くが比較的高齢者であり、HBs抗原陽性者の多くは肝障害を来さない血中ウイルス量(HBV DNA量が5.0logIU/L以下)であることを示しているものと考えた。しかし、HCV抗体陽性者では陰性者に比してALT値は有意に高く、当然のことながら、肝障害を有する糖尿病患者の一部はC型肝炎ウイルス(HCV)感染がALT上昇の原因であった(表7)。毎日60g以上の飲酒家における肝機能に関しては、女性では非飲酒者に比して有意にALTが高値であったが、男性では非飲酒者との間に有意差はなかった(表8)。

この結果は糖尿病患者の肝障害の多くは飲酒や肝炎ウイルス感染とは無関係で、非アルコール性脂肪性肝疾患が肝機能異常の主因と考えた。

2) NASH肝臓症例の解析

患者背景がNASH診断基準に合致し、背景肝組織がNASHと組織学的に診断できた肝臓87例を集積した(表9, 10)。男性54例、女性33例で、平均年齢は72歳で男女ともほぼ同じ年齢分布であった。肥満、糖尿病は高頻度に合併していたが、脂質異常症合併頻度は30%以下であった。興味ある事に、C型肝炎やB型肝炎起因の肝臓に比して、腫瘍マーカー(AFP, PIVKA II)はあまり上昇せず、特にAFP高値例は少なかった。背景肝組織に関しては、男性では線維化の軽度(F1)から中等度(F2)のNASH例が全体の36%を占め、NASH肝臓のフォローではこれらの点に十分注意する必要がある(J Gastroenterol 2011)。

3) 血液生化学的な単純性脂肪肝(SS)とNASHの鑑別法

まずNASH 98例、SS 79例を対象に血液生化学検査でNASH vs SS間で有意差を認めたferritin値、insulin値、type 4 collagen 7sを用い、ferritin値は男性300ng/ml以上、女性では200ng/ml以上、insulin値は10 μ U/ml以上、type 4 collagen 7s値5.0ng/ml以上を呈する場合、それぞれscoreを1,1,2点(満点は4点)とすると(NAFIC scoreと命名、表11)、2点以上を示す例の殆どはNASHであった(表12)。そこで、他施設共同研究で、NASH 244例、SS 198例でvalidation studyを行ったところ、NASH診断のAUROCは0.791で、欧米やわが国などから今迄に報告されている多くの他の鑑別法よりも優れていた(表13)

(J Gastroenterol, 2011)。

4) NASH発症・進展に関連する遺伝子の解析

松田文彦班員(京都大学)との共同研究でNASH 398例、SS 193例、2,766名の日本人コントロールを対象にIllumina HumanHap 610k SNP chipを用いゲノム全体から576,736個をタイピングした。22番染色体上のPNPLA3 gene locus (adiponeurin)は従来の報告でNAFLD発症に関連する遺伝子領域と報告されているが(Nat Genet 2008)、今回コントロールとNASH例で比較するとNASHと強い関連性を認めた($p=8.86 \times 10^{-19}$) (表14)。さらにMatteoni type 3(単純性脂肪肝に近いNASH)とtype 4(典型的NASH)の間にも有意差を認め(表15)。なお、単純性脂肪肝(SS)を対象としたGWSおよびNASHとSSを比較したGWSではともに

有意水準($p=1 \times 10^{-7}$)を下回る領域は見られず、PNPLA3 は NASH 発症・進展に関連する遺伝子領域である事が初めて同定できた(論文作成中)。詳細は各個研究の項で松田班員が報告する。

各班員による個別研究でも NASH の病態に関する種々の新しい成果が得られたが、詳細は各班員の報告書を参照されたい。

D. 考察

糖尿病(DM)患者 5,583 名の詳細な database が完成し、肝機能異常者の頻度、年代別・性別肝炎ウイルスマーカー陽性率や飲酒者の頻度が明らかになり、高頻度に見られる肝障害の多くは NAFLD である事が判明した。

87 例の NASH 起因肝癌の解析ではほとんどの症例が 65-75 歳(平均年齢 72 歳)の間にあり、男性例が 54 例と有意に男性が高頻度であった。C 型や B 型肝癌と異なり AFP はほとんど上昇せず、PIVKA II の値も比較的低く、女性例では線維化進行例が圧倒的に多いものの、男性では 1/3 以上が F1, F2 のような比較的軽度の線維化例から発癌していた。NASH 肝癌の早期発見には、高齢 NASH 患者における定期的な画像検査が重要と思われた。

単純性脂肪肝(SS)と NASH の血液生化学的鑑別には種々の報告があるが、我々は血清フェリチン値(1点)、IRI 値(1点)、IV型コラーゲン 7s 値(2点)をスコア化し(NAFIC score)、2 点以上を示す場合は NASH の可能性がかなり高く、SS と NASH の鑑別(screening)に有用であった。

NAFLD の 10-20%以上が NASH に進展すると言われているが、SS から NASH への進展因子

は明らかでない。我々は多数例の SS, NASH を対象に、GWS を用いた SNP 解析を行い、22 番染色体上に NASH 発症・進展の感受性遺伝子を同定でき、それは PNPLA3 (adiponeurin)であることが明らかになった。

E. 結論

1) 5,583 名の糖尿病患者の database が完成した。糖尿病患者の肝障害の実態が明らかになり、肝炎ウイルス起因や飲酒が原因の肝障害例は少なく、糖尿病患者に見られる肝障害の多くは NAFLD であることが判明した。

2) 背景肝組織が NASH である肝癌 87 例の解析から、NASH 肝癌では男女ともに平均年齢は 72 歳で、男性に多く、男女ともに AFP 高値例は少なく、男性では比較的軽度の線維化例が 1/3 以上を占めていた。

3) 単純性脂肪肝と NASH の鑑別に血清フェリチン、IRI、IV型コラーゲン 7s をスコア化した(NAFIC score)が有用で、NAFIC score 2 以上では NASH の可能性が高く、肝生検の適応と判断できる。

4) GWS を用いた SNP 解析で 22 番染色体上に NASH 発症・進展の感受性遺伝子を同定できた。PNPLA3 の SNP が NASH 発症のみならず、進展にも関与していることが判明した。

5) 個別研究から、NASH の病態形成には、鉄代謝、ミトコンドリアでの脂肪酸代謝など脂質代謝、NKT 細胞を中心とした免疫など多くの事が関与している事が判明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

平成 22 年度

1. 論文発表

- 1) Yasui K, Hashimoto E, Komorisono Y, Koike K, Arii S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kamanaka M, Okanoue T. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol, in press
- 2) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Okanoue T. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin and type IV collagen 7s for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol 46: 257-268, 2011
- 3) Okanoue T, Umemura A, Yasui K, Itoh Y. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. J Gastroenterol Hepatol 26(Suppl): 153-162, 2011
- 4) Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, Okanoue T. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol 46: 101-107, 2011
- 5) Yasui K, Harano Y, Mitsuyoshi H, Tsuji K, Endo M, Nakajima T, Minami M, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus. J Gastroenterol 45: 95-104, 2010
- 6) Park H, Ishigami A, Shima T, Mizuno M, Maruyama N, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, Okanoue T. Hepatic senescence marker protein-30 is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol 45: 426-434, 2010
- 7) Tsuji K, Yasui K, Gen Y, Endo M, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taniwaki M, Tanaka S, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. *PEG10* is probable target for the amplification at 7q21 detected in hepatocellular carcinoma. Cancer Genetics Cytogenetics 198: 118-125, 2010
- 8) Sumida Y, Yonei Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Hibino S, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami m, Itoh Y, Naito Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Lower circulating levels of dehydroepiandrosterone, independent of insulin resistance, is an important determinant of severity of non-alcoholic

- steatohepatitis in Japanese patients. *Hepatology* 40:901-910, 2010
- 9) Yamaguchi K, Itoh Y, Yokomizo C, Nishimura T, Niimi T, Fujii H, Okanoue T, Yoshikawa T. Blockade of interleukin-6 signaling enhances hepatic steatosis but improves liver injury in methionine choline-deficient diet-fed mice. *Lab Invest* 90:1169-1178, 2010
- 10) 岡上 武、光吉博則、安居 幸一郎。糖尿病・肥満・非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) と鉄代謝異常。日本医師会雑誌 139: 316-318, 2010
- 11) 岡上 武。特集 NASH/NAFLD の Up to date。巻頭言。本邦における NASH/NAFLD の現状と課題。肝胆膵 60: 289-290, 2010
- 12) 角田圭雄、吉川敏一、岡上 武。iii.臨床メカニズムの解明。3. NASH 患者と酸化ストレス。特集 NASH. *The Lipid*. 21:82-89, 2010
- 13) 水野雅之、関 耕次郎、橋本宏明、榎村敦詩、松本美加、島 俊英、岡上 武。NAFLD/NASH 診療の医療連携パス。肝胆膵 61:829-836, 2010
- 14) 角田圭雄、吉川敏一、岡上 武。特集 NASH III。臨床的メカニズムの解明、3. NASH 患者の酸化ストレス。The *Lipid* 21: 270-277, 2010
- 15) 岡上 武、安居 幸一郎。NASH の長期予後と発癌。特集非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)。カレントセラピー 28: 28-30, 2010
- 16) 岡上 武、安居 幸一郎。NASH からの肝発癌とその予防。特集炎症性消化器疾患の治療と発癌予防。消化器の臨床 13:692-695, 2010
- 17) 岡上 武。C. NASH からの発癌機序。肝臓診療マニュアル、第2版。9-11。日本肝臓学会編、医学書院、東京。9-11, 2010
- 18) 岡上 武。2. NASH (非アルコール性脂肪肝炎)・NAFLD (非アルコール性脂肪性肝疾患)。肝・胆道系症候群 (第2報) I 肝臓編 (上)。別冊日本臨床、株式会社日本臨床社、東京。171-175, 2010
2. 学会発表
- 1) Mitsuyoshi H, Yasui K, Endo M, Tsuji K, Minami M, Itoh Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Limited synthesis hepcidin against iron overload in nonalcoholic fatty liver disease. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov 3; Boston, USA
- 2) Yasui K, Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Kanemasa K, Matsubara H, Okanoue T, Yoshikawa T. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov 3; Boston, USA
- 3) Hashimoto H, Kojima T, Katoh T, Okanoue T. Long-term follow-up study of nonalcoholic fatty liver disease discovered by medical health check program. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov

- 3; Boston, USA
- 4) Umemura A, Seki K, Hashimoto H, Matsumoto M, Nakajima Y, Mori H, Mizuno M, Shima T, Park H, Okanoue T. Effect of visceral and subcutaneous fat volume on liver histology, and its relationship to adipocytokine in nonalcoholic fatty liver disease. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov 3; Boston, USA
- 5) Shima T, Uto H, Ueki K, Takamura T, Kohgo Y, Kawata S, Yasui K, Park H, Nakamura N, Nakatoh T, Tanaka N, Okanoue T. Liver injury and viral markers in 4,375 type 2 Diabetes mellitus patients in Japan. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov 3; Boston, USA
- 6) 榎村敦詩、島 俊英、岡上 武。NAFLD252 症例における生活習慣病の合併率から見た NASH 進展への効果と治療薬の影響。パネルディスカッション；NASH/NAFLD の病因・病態と予後。第 46 回日本肝臓学会総会。2010 June 28 (27-28)；山形
- 7) Okanoue T. Special remarks. Symposium 2: NASH-current insight in pathogenesis and clinical aspects. Part 2: Pathogenesis of NASH. The 2nd International Forum. 2010, April 24, Niigata, Japan
- 8) 角田圭雄、金政和之、岡上 武。NASH 診断のための各種スコアリングシステムの比較—他施設共同 (Japan Study Group of NASH: JSG-NAFLD) による 619 例の検討から。パネルディスカッション；

NASH/NAFLD の病因・病態と予後。第 46 回日本肝臓学会総会。2010 June 28 (27-28)；山形

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

表1 糖尿病5,583例の背景

	N=5,583		Male (3,189)		Female (2,394)		P
	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD			
Age (y)	62.8 ± 12.8	61.7 ± 12.7	64.2 ± 12.9	<0.001			
BMI (kg/m ²)	24.7 ± 4.7	24.6 ± 4.3	24.9 ± 5.2	0.271			
AST (IU/L)	27.0 ± 18.1	27.5 ± 18.7	26.4 ± 17.2	0.001			
ALT (IU/L)	29.2 ± 26.4	31.5 ± 28.8	26.0 ± 22.3	<0.001			
GGT (IU/L)	48.9 ± 73.0	60.3 ± 87.2	33.9 ± 43.7	<0.001			
Alb (g/dL)	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.5	4.1 ± 0.4	<0.001			
PLT (× 10 ⁴ /μL)	21.2 ± 6.1	20.7 ± 6.0	21.9 ± 6.1	<0.001			
FPG (mg/dL)	153.6 ± 61.6	157.1 ± 63.9	148.9 ± 58.0	<0.001			
HbA1c (%)	7.2 ± 1.7	7.2 ± 1.7	7.2 ± 1.6	0.796			
HOMA-IR	2.6 ± 2.5	2.5 ± 2.5	2.6 ± 2.4	0.755			
TCho (mg/dL)	194.9 ± 39.3	191.4 ± 39.5	199.6 ± 38.5	<0.001			
TG(mg/dL)	137.5 ± 102.9	146.1 ± 112.3	126.0 ± 87.6	<0.001			
HA (ng/mL)	74.1 ± 95.0	59.6 ± 76.9	91.9 ± 110.9	<0.001			
TypeIV collagen 7S (ng/dL)	4.9 ± 2.0	4.8 ± 2.0	4.9 ± 1.9	0.326			
Ferritin (ng/dL)	143.7 ± 157.3	172.5 ± 173.7	103.5 ± 120.2	<0.001			
UA (mg/dL)	5.4 ± 1.5	5.7 ± 1.4	4.9 ± 1.4	<0.001			

表 2. 糖尿病5,583例の背景

Characteristic	Total Objects	Male	Female	P
	Positive(%)	Positive(%)	Positive(%)	
HBsAg (+)	2.9%	3.0%	2.6%	0.359
Anti-HBc Ab(+)	29.8%	31.1%	28.1%	0.064
Anti-HCV Ab(+)	5.1%	5.1%	5.0%	0.885
Alcohol				
≥20g/day	19.0%	30.5%	3.6%	<0.001
≥60g/day	4.4%	7.0%	0.9%	<0.001
Hypertension	51.4%	50.1%	53.1%	0.033
Dyslipidemia	63.6%	60.6%	68.1%	<0.001
Dyslipidemia (intervention)	45.2%	39.6%	52.4%	<0.001
HCC	1.5%	1.9%	1.0%	

表3. 糖尿病患者の年代別肝機能異常率 (ALT \geq 31IU/L)

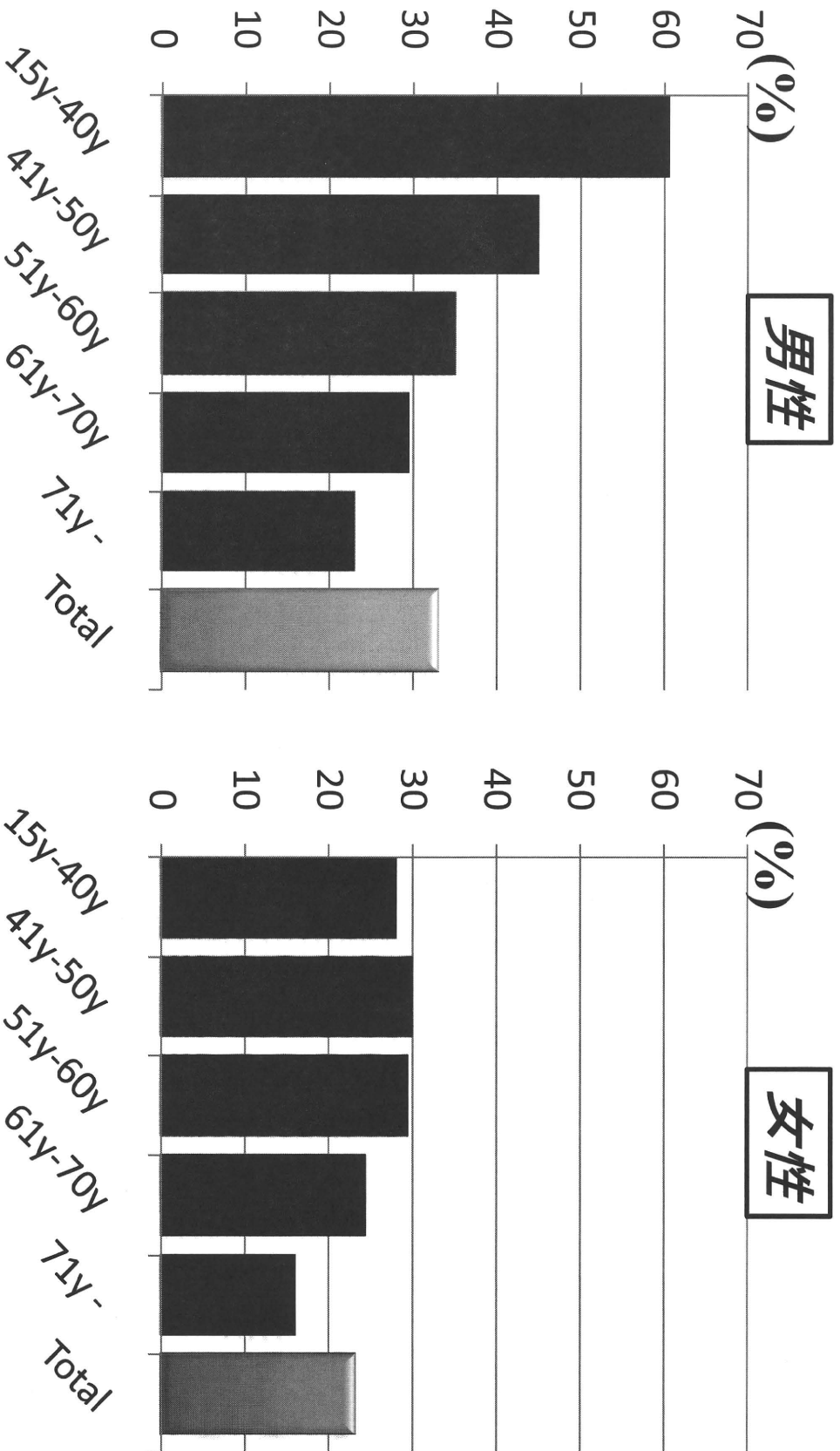


表4. 糖尿病患者の年代別血小板数15万以下の比率(PLT<15x10⁴/μl)

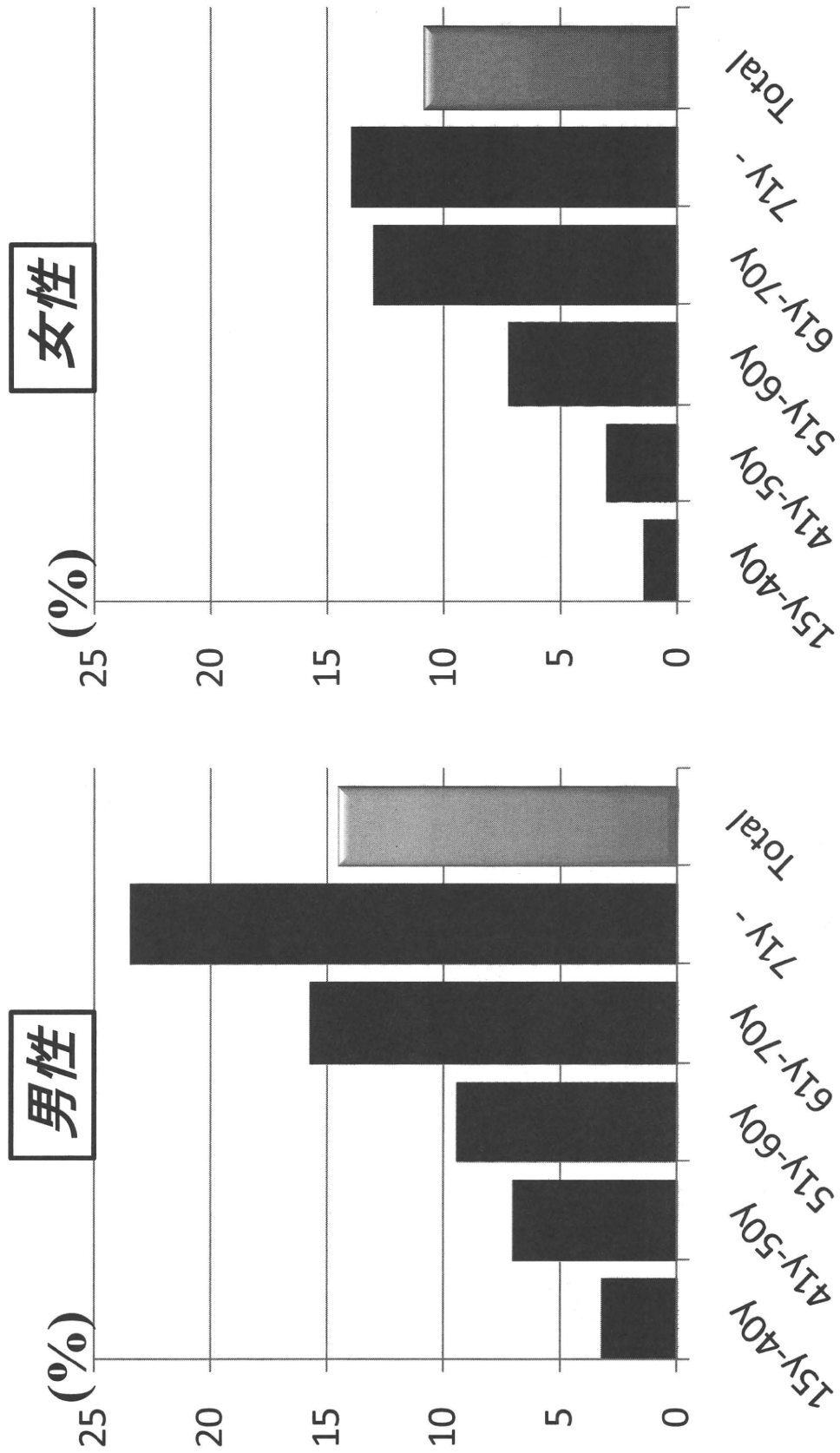


表5. 糖尿病患者の年代別HBs抗原陽性率

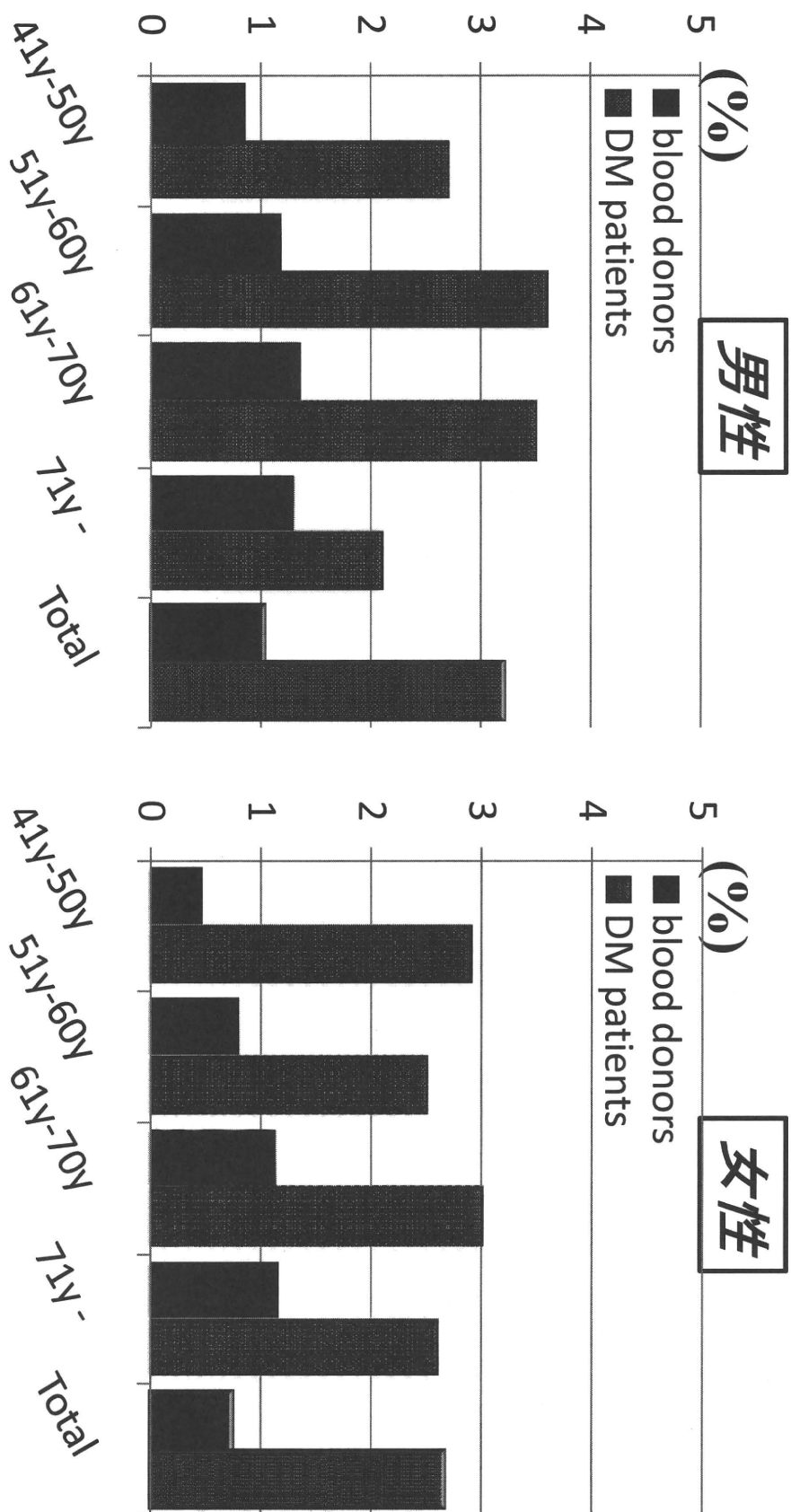


表6. 糖尿病患者の年代別HCV抗体陽性率

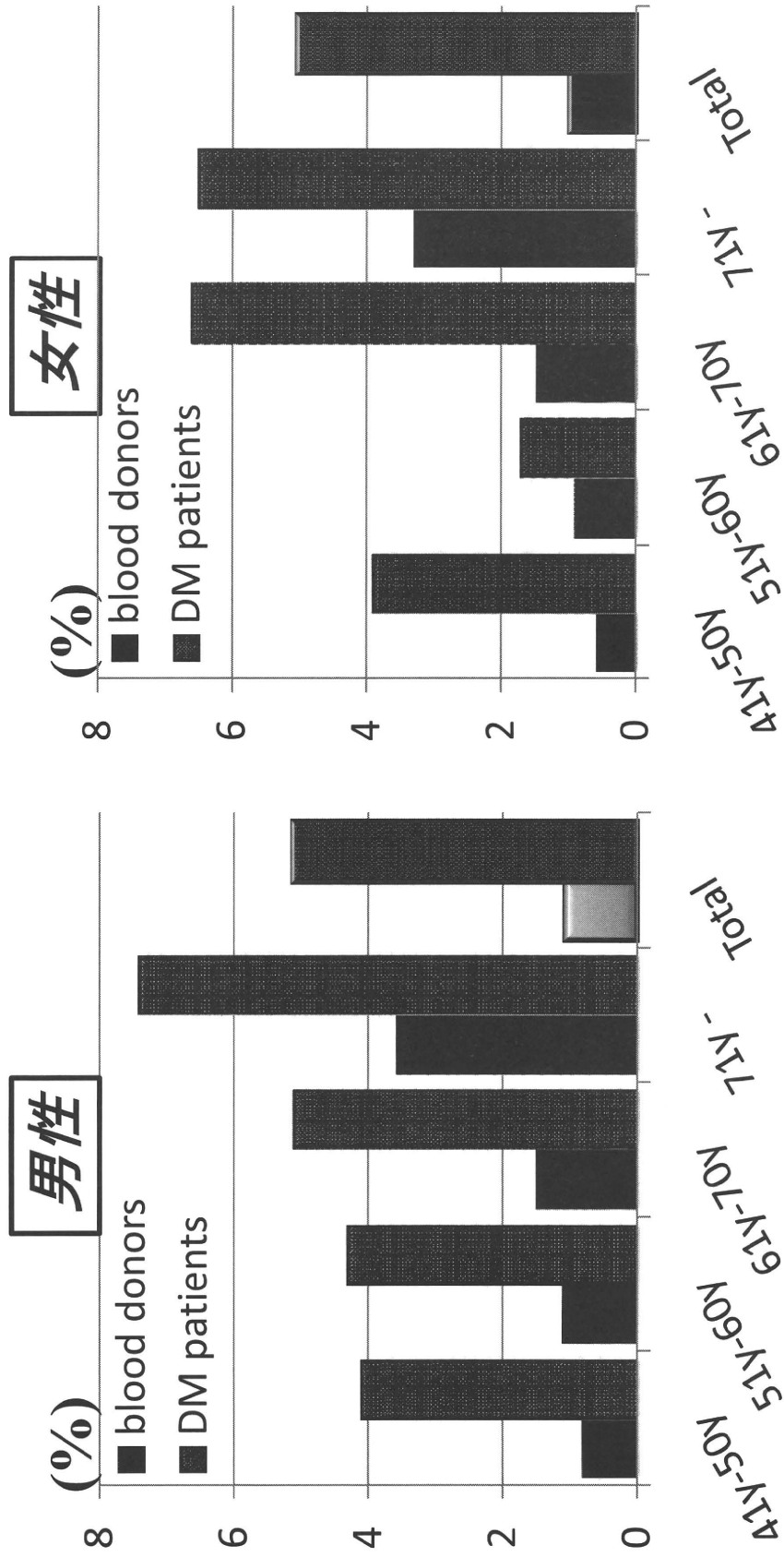


表7. 糖尿病患者における肝炎ウイルス非感染者と感染者の肝機能の比較

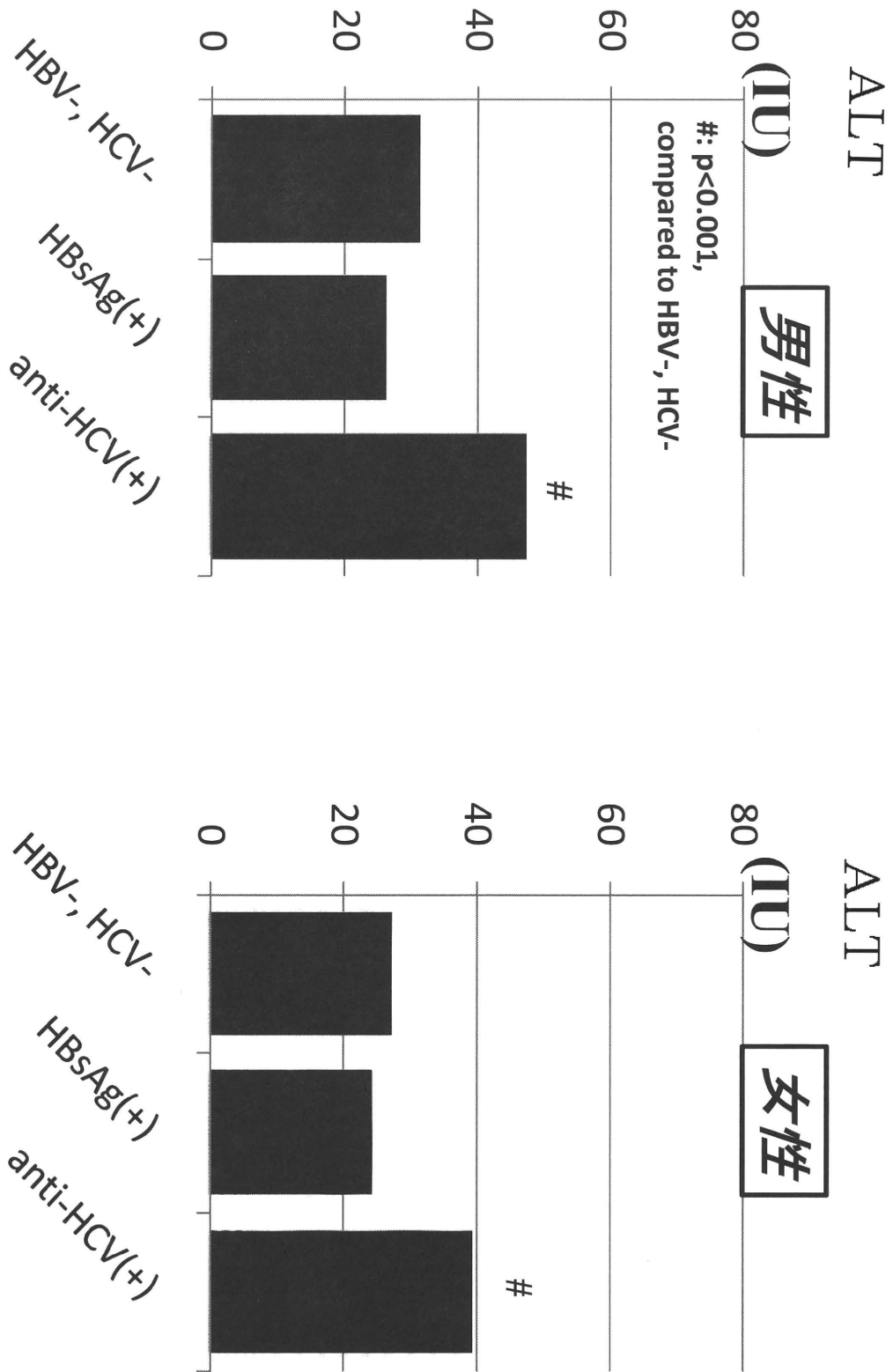


表8. 糖尿病患者における飲酒者と非飲酒者の肝機能の比較

