

Fig. 5. Levels of serum iron, UIBC and NTBI in Hep3B xenograft models. The columns represent the mean \pm SD for four mice. * $P < 0.05$, compared with control. NTBI, non-transferrin-bound iron; UIBC, unsaturated iron binding capacity.

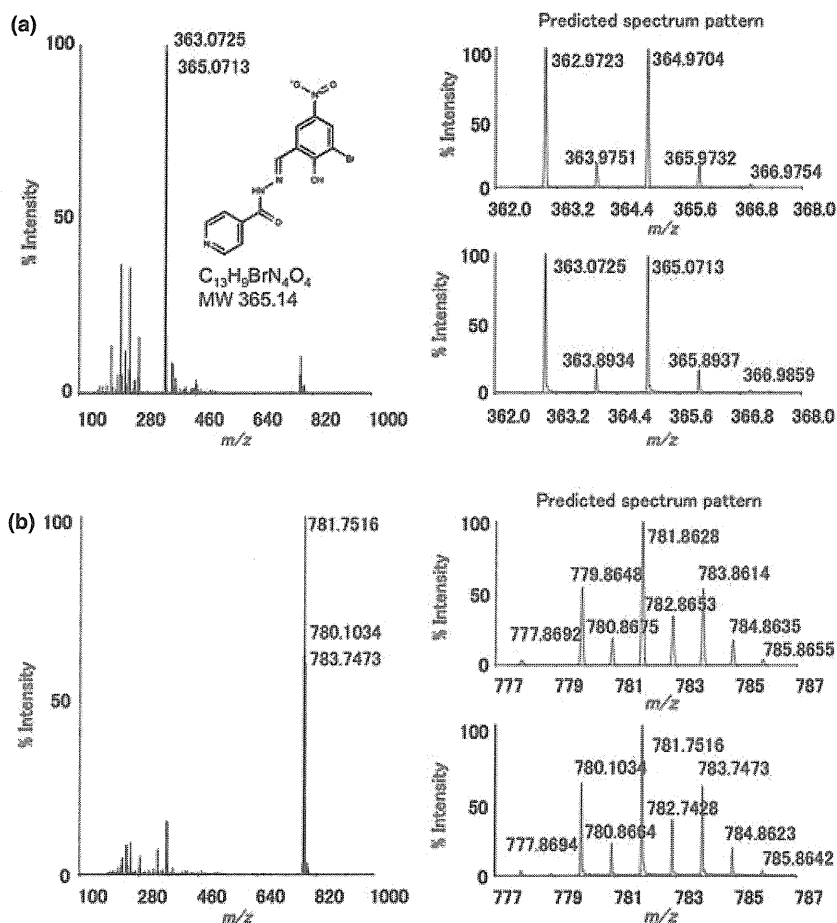


Fig. 6. (a) Left panel: The spectrum of LS081 (overall view). Right panel: Predicted spectrum pattern by computer simulation (upper) and enlarged view of left panel (lower). (b) Left panel: The spectrum of the mixture of LS081 and FeAC (overall view). Right panel: Predicted spectrum pattern by computer simulation (upper) and enlarged view of left panel (lower).

Most serum-circulating iron binds to transferrin while NTBI exists as a minor component of body iron.⁽¹⁶⁾ In our study, the treatment with LS081 reduced serum NTBI levels whereas no significant changes were observed in serum iron and UIBC levels. Additionally, mass spectrometry analysis suggested that two molecules of LS081 directly bind one molecule of free iron. These data suggest that LS081 mainly binds NTBI and transports it into cells through unknown transporters or receptors without an effect on transferrin bound iron. This selective effect can be explained by the hypothesis that the affinity of transferrin for iron is stronger than LS081 affinity for free iron. Although iron facilitation by LS081 increased ferritin levels in cell culture as previously described,⁽¹⁵⁾ we did not observe a change in ferritin levels in the Hep3B xenografts in our present study (data not shown). As NTBI levels are extremely low under physiological conditions *in vivo*, LS081 would passively facilitate NTBI uptake into tissues without resulting in ferritin upregulation and iron overload.

Ponka and his colleagues pioneered the use of hydrazone derivatives, many of which are iron chelators that inhibit iron uptake into reticulocytes as well as various cell lines, to study cellular iron metabolism.^(28,29) Our results suggest that LS081, which does chelate iron, facilitates the uptake of iron.⁽¹⁵⁾ The side-chain composition of LS081 differs from that of the hydrazone derivatives that inhibit iron uptake.⁽¹⁵⁾ In the initial screen of the chemical library that identified LS081 as an iron facilitator, other hydrazone derivatives were identified both as facilitators and as iron uptake inhibitors. A detailed structure-activity analysis is being undertaken to determine the side-chain composition that dictates the effects on iron uptake. The hemorrhagic necrosis in the xenografts suggests that the effects of LS081 may not be limited to the cancer cells alone. However, it remains to be seen if LS081 has a direct effect on endothelium or if increased iron content in the xenografts leads

to the generation of reactive oxygen species and disruption of the neovascular tissue.

In conclusion, we presented a unique property of a novel iron facilitator, LS081, which enhanced HIF-1 α degradation by modulation of prolyl-hydroxylation activity. We also succeeded in inhibiting cell growth of HCC both under normoxic and hypoxic conditions in cell culture and in xenograft models. Furthermore, LS081 itself did not show cytotoxic effects on cell growth *in vitro*, and no hepatic toxicity was observed in the xenografts. Therefore, treatment with LS081 might be a novel approach for HIF-1-targeting treatment in cancer.

Acknowledgments

Grant support: We received grant support from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and the Japanese Ministry of Health, Welfare and Labour. The authors would like to thank Ms Kotoe Shibusa, Ms Akemi Kita and Mr. Hiroaki Konishi for their technical assistance in our experiments.

Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest.

Abbreviations

FeAC	ferric ammonium citrate
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase
GPT	glutamic pyruvate transaminase
HCC	hepatocellular carcinoma
HIF	hypoxia inducible factor
NTBI	non-transferrin-bound iron
PHD	prolyl-hydroxylases
UIBC	unsaturated iron binding capacity

References

- Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 1995; **270**: 1230–7.
- Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**: 5510–4.
- Tanimoto K, Makino Y, Pereira T, Poellinger L. Mechanism of regulation of the hypoxia-inducible factor-1 α by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *EMBO J* 2000; **19**: 4298–309.
- Ohh M, Park CW, Ivan M *et al*. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein. *Nat Cell Biol* 2000; **2**: 423–7.
- Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW *et al*. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; **399**: 271–5.
- Kamura T, Sato S, Iwai K *et al*. Activation of HIF1 α ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; **97**: 10430–5.
- Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; **3**: 721–32.
- Gray MJ, Zhang J, Ellis LM *et al*. HIF-1 α , STAT3, CBP/p300 and Ref-1/APE are components of a transcriptional complex that regulates Src-dependent hypoxia-induced expression of VEGF in pancreatic and prostate carcinomas. *Oncogene* 2005; **24**: 3110–20.
- Jiang BH, Agani F, Passaniti A, Semenza GL. V-SRC induces expression of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and transcription of genes encoding vascular endothelial growth factor and enolase 1: involvement of HIF-1 in tumor progression. *Cancer Res* 1997; **57**: 5328–35.
- Chan DA, Sutphin PD, Denko NC, Giaccia AJ. Role of prolyl hydroxylation in oncogenically stabilized hypoxia-inducible factor-1 α . *J Biol Chem* 2002; **277**: 40112–7.
- Tanaka H, Yamamoto M, Hashimoto N *et al*. Hypoxia-independent overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α as an early change in mouse hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2006; **66**: 11263–70.

- Bianchi L, Tacchini L, Cairo G. HIF-1-mediated activation of transferrin receptor gene transcription by iron chelation. *Nucleic Acids Res* 1999; **27**: 4223–7.
- Knowles HJ, Raval RR, Harris AL, Ratcliffe PJ. Effect of ascorbate on the activity of hypoxia-inducible factor in cancer cells. *Cancer Res* 2003; **63**: 1764–8.
- Semenza GL. Evaluation of HIF-1 inhibitors as anticancer agents. *Drug Discov Today* 2007; **12**: 853–9.
- Li Z, Tanaka H, Galiano F, Glass J. Anticancer activity of the iron facilitator LS081. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; **30**: 34.
- Sasaki K, Ikuta K, Tanaka H *et al*. Improved quantification for non-transferrin-bound iron measurement using high performance liquid chromatography by reducing iron contamination. *Mol Med Report* 2011; **4**: 913–8.
- Gurusamy K. Trace element concentration in primary liver cancers—a systematic review. *Biol Trace Elem Res* 2007; **118**: 191–206.
- Hirota N, Williams GM. The sensitivity and heterogeneity of histochemical markers for altered foci involved in liver carcinogenesis. *Am J Pathol* 1979; **95**: 317–28.
- Hirota N, Williams GM. Ultrastructural abnormalities in carcinogen-induced hepatocellular altered foci identified by resistance to iron accumulation. *Cancer Res* 1982; **42**: 2298–309.
- Holmström P, Gäfvels M, Eriksson LC *et al*. Expression of iron regulatory genes in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2006; **26**: 976–85.
- Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA *et al*. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest* 2007; **117**: 1926–32.
- Peyssonnaud C, Nizet V, Johnson RS. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. *Cell Cycle* 2008; **7**: 28–32.
- Metzen E, Stiehl DP, Doege K *et al*. Regulation of the prolyl hydroxylase domain protein 2 (phd2/egln-1) gene: identification of a functional hypoxia-responsive element. *Biochem J* 2005; **387**: 711–7.
- Demidenko ZN, Blagosklonny MV. The purpose of the HIF-1/PHD feedback loop: to limit mTOR-induced HIF-1 α . *Cell Cycle* 2011; **10**: 1557–62.

- 25 Jokilehto T, Jaakkola PM. The role of HIF prolyl hydroxylases in tumour growth. *J Cell Mol Med* 2010; **14**: 758–70.
- 26 Crichton RR, Wilmet S, Leggsyter R, Ward RJ. Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cells. *J Inorg Biochem* 2002; **91**: 9–18.
- 27 Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol* 2008; **88**: 7–15.
- 28 Ponka P, Borová J, Neuwirt J, Fuchs O. Mobilization of iron from reticulocytes. Identification of pyridoxal isonicotinoyl hydrazone as a new iron chelating agent. *FEBS Lett* 1979; **97**: 317–21.
- 29 Richardson DR, Tran EH, Ponka P. The potential of iron chelators of the pyridoxal isonicotinoyl hydrazone class as effective antiproliferative agents. *Blood* 1995; **11**: 4295–306.

集計 報告

我が国における非 B 非 C 肝硬変の実態

— 第 15 回日本肝臓学会大会 特別企画

「主題ポスター討論：我が国における
非 B 非 C 肝硬変の実態調査」の集計報告 —

●鈴木康秋¹⁾ ●大竹孝明¹⁾ ●青柳 豊²⁾ ●橋本悦子³⁾ ●西口修平⁴⁾
●恩地森一⁵⁾ ●高後 裕¹⁾

1) 旭川医科大学 消化器・血液腫瘍制御内科 2) 新潟大学大学院 消化器内科学分野 3) 東京女子医科大学 消化器内科
4) 兵庫医科大学 内科学肝胆膵科 5) 愛媛大学大学院 先端病態制御内科学

はじめに

我が国における肝硬変の全国集計調査は、肝硬変の成因別実態のテーマが主題演題として取り上げられた過去 4 回の全国学会—第 69 回日本消化器病学会 (1983 年), 第 27 回日本肝臓学会 (1991 年), 第 2 回日本肝臓学会大会 (1998 年), 第 44 回日本肝臓学会総会 (2008 年)—において、統一した基準のもとでおこなわれてきた¹⁻⁴⁾。3 年前におこなわれた第 44 回日本肝臓学会総会においては、初めて非アルコール性脂

肪性肝炎 (NASH) を検討成因に加えて検討され、NASH 関連肝硬変は全肝硬変の 0.9 ~ 2.1% であることが明らかになった⁴⁾。非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) はわが国の成人の約 2 割が罹患し、その一部が NASH として肝硬変に進行し、また肝癌を発症することが明らかになり、非 B 非 C 肝癌・肝硬変の成因として注目されている。今回、非 B 非 C 肝硬変の成因別頻度とその臨床像を明らかにすることを目的として、「主題ポスター討論：我が国における非 B 非 C 肝硬変の実態調査」が第 15 回日本肝臓

表 1 | 主題ポスター討論「我が国における非 B 非 C 肝硬変の実態調査」の応募要領

1	非 B 非 C 肝硬変の診断基準
	HBsAg 陰性、HCV 抗体かつ HCV-RNA 陰性 (治療で HCV-RNA が陰性化した例は除外する) で臨床的に肝硬変と診断された症例
2	成因の診断基準
①	NASH: 下記の基準を満たす例
1)	エタノール摂取 1 日 20g 以下
2)	肝障害をきたす他の既知の原因が明らかでない
3)	肥満 (特に内臓肥満)・メタボリック症候群・糖尿病の合併など、脂肪肝をきたしうる状態や合併症を有する上記を臨床的疑診例として集計し、1), 2) を満たし組織診断はないが脂肪沈着が画像で診断された例は画像診断例、組織で診断された例は組織診断例と明記する。
②	アルコール性: アルコール性肝硬変の診断基準 (案) (雑誌「肝臓」1993;34:888 - 896) を満たす例
③	脂肪性: 脂肪性肝障害 (画像診断あるいは組織診断) を基盤にした肝硬変で、飲酒量がエタノール摂取 1 日 20g から 70 g までの例
④	原発性胆汁性肝硬変: Stage IV
⑤	その他の胆汁うっ滞型: 原発性硬化性胆管炎とその他の胆汁うっ滞型肝硬変を含み、それぞれの頻度も示す
⑥	自己免疫性肝炎
⑦	代謝性肝硬変: Wilson 病, Hemochromatosis, α 1-antitrypsin 欠損症などを明記する
⑧	うっ血性
⑨	寄生虫感染
⑩	その他: 成因が判明しているが上記に含まれない特殊なものは個々に記載する
⑪	原因不明: 上記以外

学会大会の特別企画としておこなわれた。全国より多数の応募をいただき、応募施設には調査票を送付して、約7,000例の非B非C肝硬変症例のデータが集積された。この集計データを解析した結果を、演題応募者のご了解を得て、「我が国における非B非C肝硬変の実態」と題して報告する。

非B非C肝硬変の診断基準

集計にあたって、施設間での統一した診断基準が必要のため、第44回日本肝臓学会総会の主題ポスター「肝硬変の成因別実態」の診断基準を踏襲し、非B非C肝硬変の診断・成因分類の基準を表1に記載した内容で設定し、演題を応募した。今回は新たに「脂肪性」を成因分類に追加した。脂肪性肝障害を基盤にした肝硬変症例では、飲酒歴が無い場合（エタノール摂取1日20g以下）はNASHに、また常習飲酒歴がある場合（エタノール摂取1日70g以上）はア

ルコール性に分類されるが、その中間にあたる軽度～中程度の飲酒歴の場合は、従来の基準では原因不明群に含まれる。第44回日本肝臓学会総会の集計では、肝硬変全体の約3%が原因不明群で、その30%が糖尿病を有し、肥満例も含まれていた⁴⁾。これらの症例は、軽度～中程度の飲酒歴であるため、NASHやアルコール性の基準を満たさず原因不明群に含まれたと推測されるが、脂肪性肝障害が肝硬変の成因に関与している可能性がある。このため、エタノール摂取1日20gから70gまでの軽度～中程度の飲酒歴を有する、脂肪性肝障害を基盤にした肝硬変症例を「脂肪性」と分類して解析した。

応募施設

今回の「主題ポスター討論：我が国における非B非C肝硬変の実態調査」には全国48施設（北海道8、東北4、関東15、甲信越・北陸・東海8、関西7、中国・四国・九州6施設）か

表2 | 主題ポスター討論「我が国における非B非C肝硬変の実態調査」応募48施設 (50音順)

秋田大学 消化器内科	市立札幌病院 消化器科
旭川医科大学 消化器・血液腫瘍制御内科	信州大学 消化器内科
旭川医科大学 病態代謝内科	千葉大学 腫瘍内科
旭川厚生病院 消化器科	手稲溪仁会病院 消化器病センター
旭川赤十字病院 消化器内科	鳥取大附属病院 がんセンター
岩手医科大学 消化器・肝臓内科	帝京大学 内科
愛媛県立中央病院 消化器病センター	東京医科大学 茨城医療センター・消化器内科
愛媛大学大学院 先端病態制御内科	東京医科歯科大学 消化器内科
王子総合病院 消化器内科	東京慈恵会医科大学 青戸病院・消化器・肝臓内科
大阪警察病院 内科	東京女子医科大学 消化器内科
大阪市立大学 肝胆膵病態内科	東京大学 消化器内科
大阪赤十字病院 消化器科	獨協医科大学 消化器内科
香川大学 消化器神経内科	長野赤十字病院 消化器内科
金沢医科大学 消化器内科	奈良県立医科大学 消化器・内分泌代謝内科
京都第二赤十字病院 消化器科	新潟県立中央病院 消化器内科
熊本大学 消化器内科	新潟大医歯学総合病院 検査部
久留米大学 消化器疾患情報センター	日本大板橋病院 消化器・肝臓内科
群馬大学 病態制御内科・肝臓代謝内科	兵庫医科大学 内科（肝・胆・膵科）
慶應義塾大学 消化器内科	福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科
国立国際医療センター病院 消化器科	三重大学 消化器内科
済生会吹田病院 消化器内科	武蔵野赤十字病院 消化器科
埼玉医科大学 消化器・肝臓内科	山形大学 消化器病態制御内科
札幌厚生病院 第3消化器科	山梨大学 第一内科
順天堂大学 消化器内科	山梨大学 第一外科

らの応募があった(表2)。

全国集計成績

1, 全肝硬変症例における非B非C肝硬変の頻度

施設調査として、各施設における全肝硬変症例数とその成因別頻度(B型, C型, B+C型, 非B非C)のアンケート調査を依頼し集計をした(表3)。25,020症例の肝硬変症例が集計され、内訳はB型12%, C型60.9%, B+C型1.1%で、非B非Cは26%であった(図1)。これまでの全国集計結果との比較を図2に示す。前回とは3年しか経過していないため著変は認めない

が、前々回(1998年)の集計と比較すると、C型が65%から60.9%とやや減少し、非B非Cが1998年21.8%, 2008年24%, 2011年26%と漸増傾向にあった。

2, 非B非C肝硬変の成因別頻度

非B非C肝硬変症例個別調査として、各施設における非B非C肝硬変症例数と各症例の成因、臨床像などのアンケート調査を依頼し集計

表3 主題ポスター討論「我が国における非B非C肝硬変の実態調査」応募施設へのアンケート調査項目

<施設調査>	
全肝硬変症例におけるB型, C型, B+C型, 非B非Cの割合	
<非B非C肝硬変症例個別調査>	
1	成因
2	年齢・性別
3	身長・体重・BMI
4	高血圧・脂質異常症・糖尿病合併の有無
5	肝予備能 (Child-Pugh分類)
6	門脈圧亢進症 (食道・胃静脈瘤)の有無
7	肝癌合併の有無
8	HBe抗体
9	血液生化学検査
10	予後

図1 全肝硬変症例における非B非C肝硬変の頻度

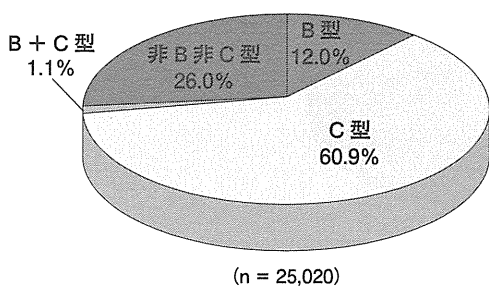


図2 肝硬変の成因別頻度の推移 (肝硬変の成因別実態 2008より改変)

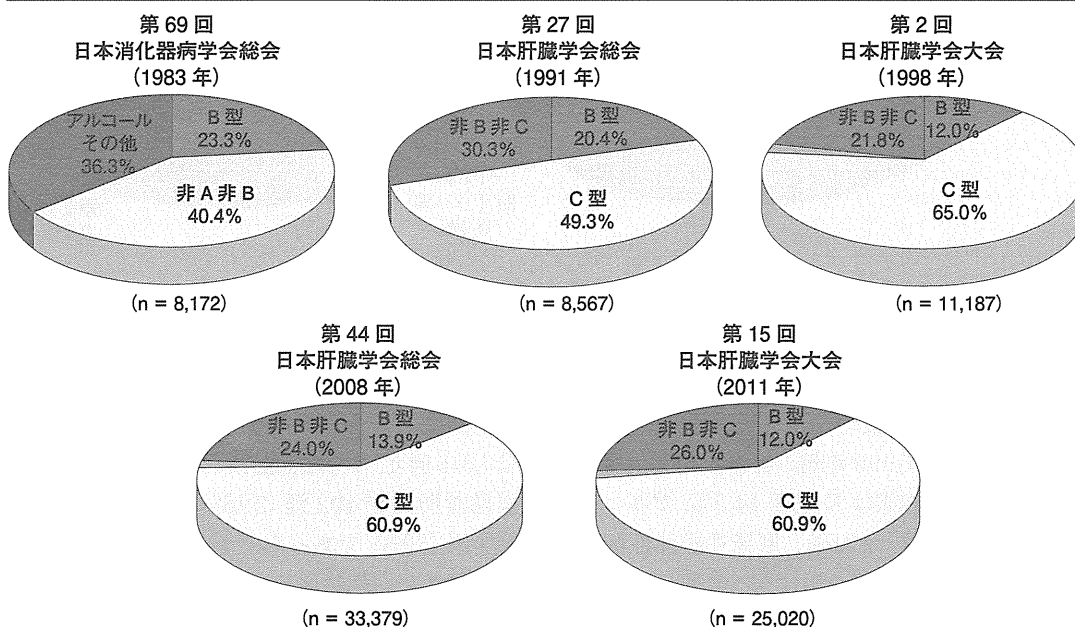


図3 非B非C肝硬変の成因別頻度

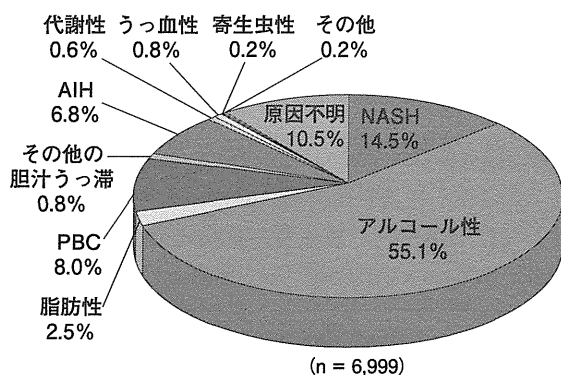
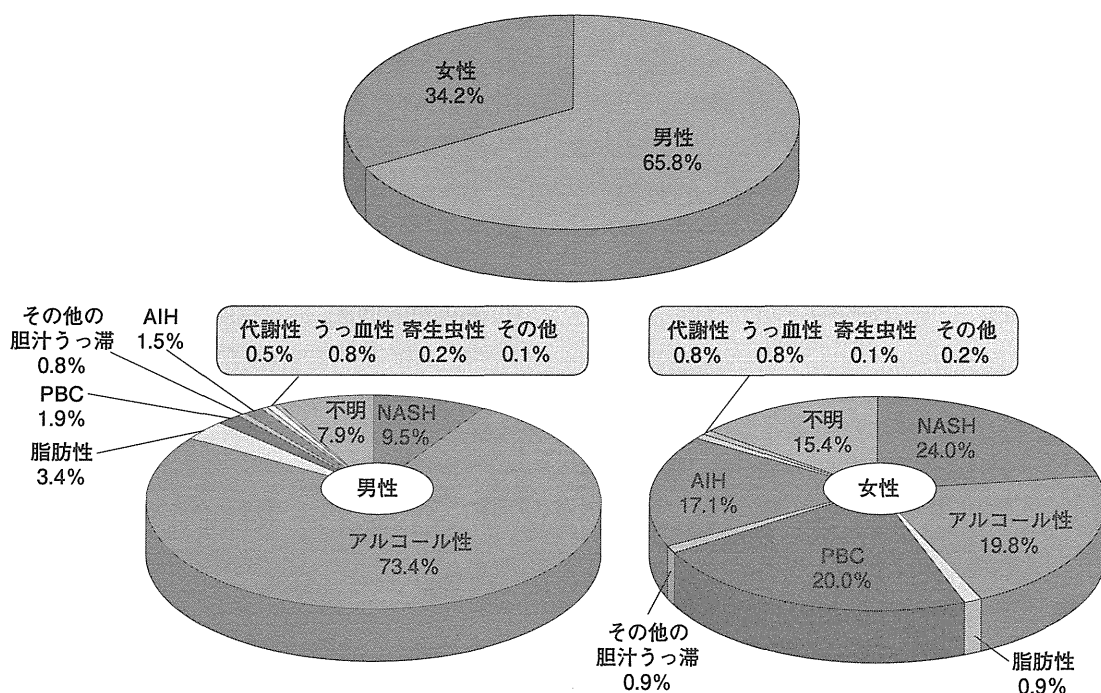


表4 非B非C肝硬変の成因別頻度の推移

	第15回 日本肝臓学会大会 (2011年) (n = 6 999)	第44回 日本肝臓学会総会 (2008年) (n = 8 011)	P value
NASH	14.5%	8.7%	P<0.001
アルコール性	55.1%	56.3%	N.S.
脂肪性	2.5%	—	—
PBC	8.0%	9.9%	P<0.001
その他の胆汁うっ滞	0.8%	1.2%	P<0.001
AIH	6.8%	7.9%	P=0.018
代謝性	0.6%	1.2%	P<0.001
うっ血性	0.8%	1.2%	P=0.013
寄生虫性	0.2%	0.4%	P=0.011
その他	0.2%	0.8%	P<0.001
原因不明	10.5%	12.4%	P<0.001

* N.S. : not significant

図4 非B非C肝硬変の性差



をした(表3)。なお、統計処理は、Stat View および GraphPad Prism の統計ソフトを用い、カイ二乗検定、t 検定、Mann-Whitney の U 検定にて検討し、P 値が 0.05 未満の場合を有意差ありとした。6,999 症例の非B非C肝硬変症例が集計され、内訳は NASH 14.5%、アルコール性 55.1%、脂肪性 2.5%、原発性胆汁性肝硬変(PBC) 8%、その他の胆汁うっ滞型 0.8%、自

己免疫性肝炎(AIH) 6.8%、代謝性肝硬変 0.6%、うっ血性 0.8%、寄生虫性 0.2%、その他既知の原因の肝硬変 0.2%、原因不明 10.5%であった(図3)。

NASH の診断基準を満たした臨床的疑診例は 1,015 例で、うち組織診断例が 309 例(30.4%)、画像診断例が 402 例(39.6%)、診断法不明が 304 例(30%)であった。その他の胆汁うっ滞に分類された症例は 60 例で、うち原発性硬化

図5 NASH、アルコール性、脂肪性肝硬変の合併症

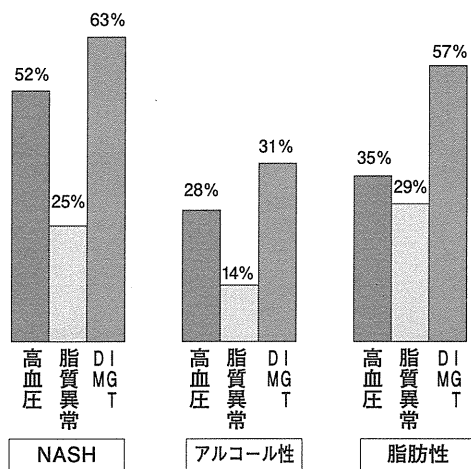
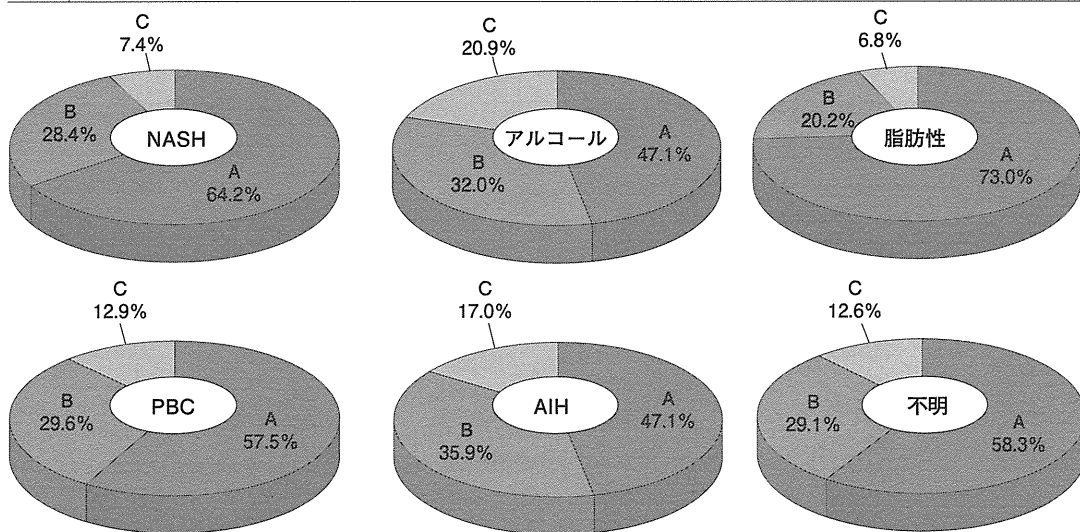


表5 非B非C肝硬変の成因別男女比

成因	男女比
NASH	0.77
アルコール性	7.12
脂肪性	6.86
PBC	0.18
その他の胆汁うっ滞	1.73
AIH	0.17
代謝性	1.29
うっ血性	2.17
寄生虫性	5.00
その他	0.83
原因不明	0.99

図6 非B非C肝硬変の成因別肝予備能 (Child-Pugh 分類)



性胆管炎が71.7%で、他は先天性胆道閉鎖症、二次性胆汁性肝硬変症であった。代謝性肝硬変は39例で、うちウイルソン病が66.7%、次いでヘモクロマトーシスが25.6%、他は糖原病、シトルリン血症、アミロイドーシスであった。寄生虫性肝硬変は12例で、全例日本住血吸虫症であった。その他既知の原因の肝硬変に分類された症例は11例で、サルコイドーシス、肝移植後、肝切除後、薬剤性肝障害、全身性エリテマトーシス関連肝障害などであった。前回

(2008年)の集計と比較すると、アルコール性肝硬変の割合は変わらないが(55.1% vs 56.3%)、NASH肝硬変の割合は有意に増加している(14.5% vs 8.7%; $P < 0.001$) (表4)。

3. 非B非C肝硬変の臨床像

1) 性差

非B非C肝硬変全体では、男性65.8%、女性34.2%で男女比1.93と男性の比率が高かった(図4)。男女別の成因別頻度を比較すると、男

図7 | 非B非C肝硬変の成因別門脈圧亢進症（食道・胃静脈瘤）合併率

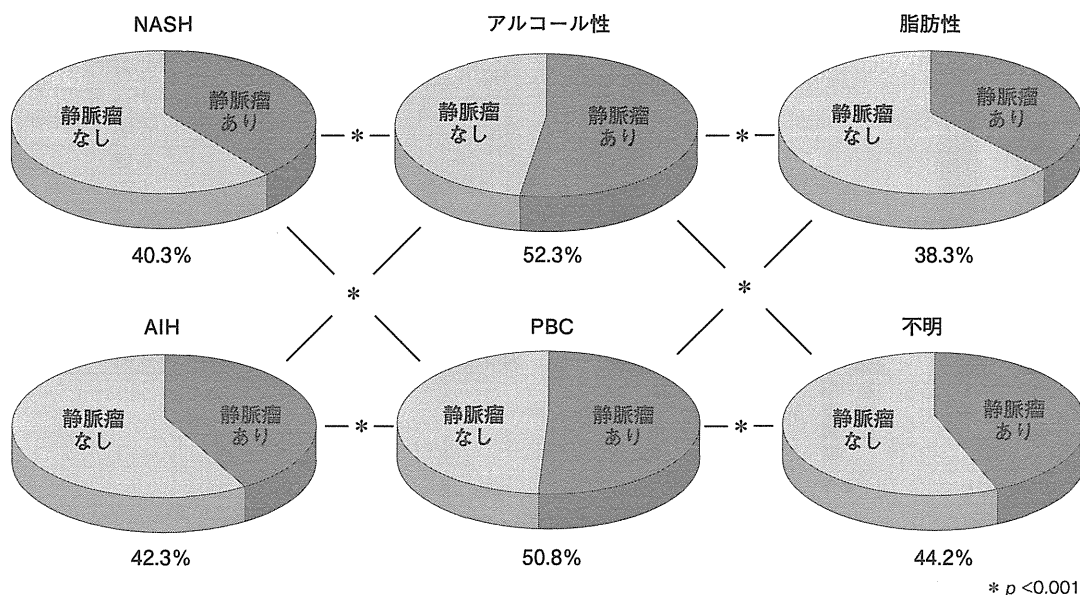


表6 | 非B非C肝硬変の成因別年齢

	全体 (n = 6 999)	男性 (n = 4 608)	女性 (n = 2 391)	P value (M vs. F)
NASH	66.9 ± 11.6	64.8 ± 13.2	68.5 ± 9.8	P < 0.001
アルコール性	60.3 ± 11.0	60.9 ± 10.7	55.7 ± 12.1	P < 0.001
脂肪性	64.2 ± 11.8	64.7 ± 11.3	61.2 ± 15.0	P < 0.001
PBC	63.6 ± 12.1	66.0 ± 11.3	63.2 ± 12.0	P < 0.001
その他の胆汁うっ滞	51.3 ± 20.7	52.0 ± 22.0	50.0 ± 19.0	P < 0.001
AIH	64.5 ± 12.2	63.3 ± 14.2	66.0 ± 11.7	P < 0.001
代謝性	42.6 ± 18.2	44.0 ± 18.0	40.7 ± 19.0	P < 0.001
うっ血性	52.7 ± 20.4	50.5 ± 20.7	57.4 ± 19.6	P < 0.001
寄生虫性	77.4 ± 5.9	76.5 ± 6.1	81.5 ± 2.1	P < 0.001
その他	56.1 ± 19.1	53.0 ± 18.7	58.7 ± 20.8	P < 0.001
原因不明	68.8 ± 11.9	67.9 ± 13.0	69.8 ± 10.7	P < 0.001

性ではアルコール性73.4%，NASH 9.5%，脂肪性3.4%，PBC 1.9%，AIH 1.5%であるのに対し，女性ではアルコール性19.8%，NASH 24%，脂肪性0.9%，PBC 20%，AIH 17.1%であった。各成因別の男女比は，アルコール性7.12，NASH 0.77，脂肪性6.86，PBC 0.18，AIH 0.17であり，アルコール性と脂肪性は男性の比率が高く，NASH，PBC，AIHでは女性の比率が高かった(表5)。

2) 年齢

成因別診断時平均年齢を表6に示す。NASH 66.9，アルコール性60.3，脂肪性64.2，PBC

63.6，その他の胆汁うっ滞型51.3，AIH 64.5，代謝性肝硬変42.6，うっ血性52.7，寄生虫性77.4，その他既知の原因の肝硬変56.1，原因不明68.8歳で，代謝性，うっ血性，その他の胆汁うっ滞型，その他既知の原因の肝硬変の年齢が60歳以下であり，NASH，アルコール性，脂肪性の中では，アルコール性が最も低かった。男女別に検討すると，NASH，AIH，うっ血性，原因不明では男性の方が，アルコール性，脂肪性，PBC，代謝性肝硬変では女性の方が年齢は低かった(P < 0.001)。

3) BMIと高血圧・脂質異常症・糖尿病の合

図 8-1 肝癌を発症した非 B 非 C 肝硬変（肝癌合併率と診断時期）

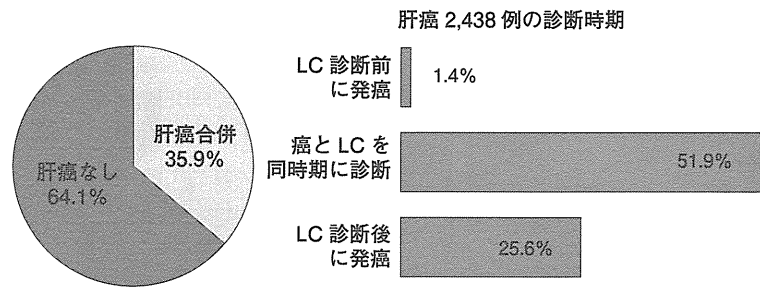
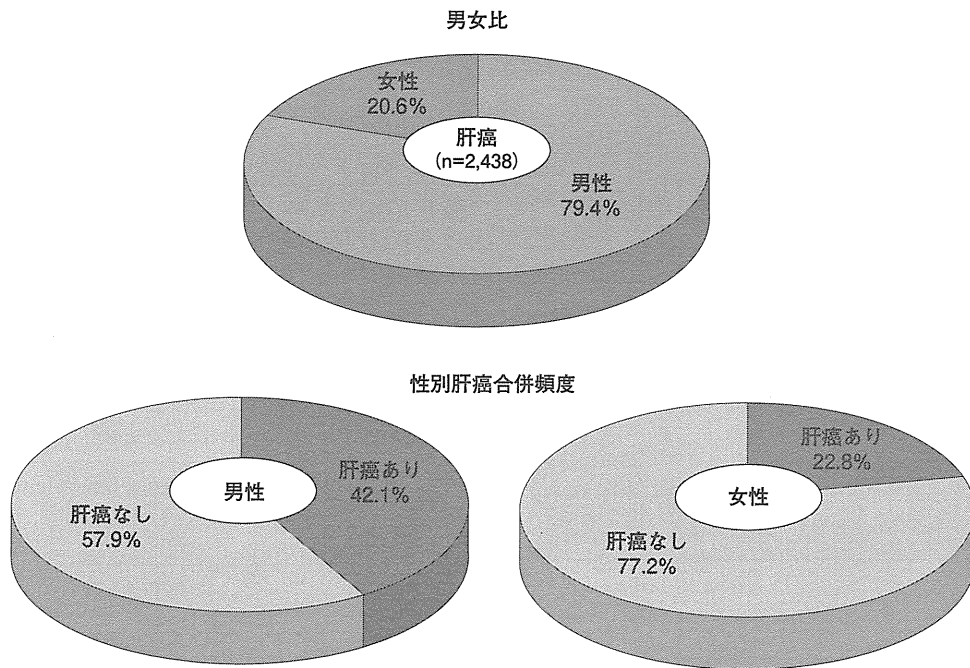


図 8-2 肝癌を発症した非 B 非 C 肝硬変（性差）



併頻度

脂肪性肝障害を基盤にした肝硬変である NASH, アルコール性, 脂肪性の 3 群において, body mass index (BMI) とメタボリック症候群のリスクファクターである高血圧, 脂質異常症, 糖尿病・耐糖能異常 (DM・IGT) の合併頻度について検討した. BMI は NASH 27 kg/m², アルコール性 23.4 kg/m², 脂肪性 25 kg/m² と, アルコール性<脂肪性< NASH の順に高かった ($P < 0.001$) (表 7). 高血圧の合併頻度は NASH (52%) がアルコール性 (28%) と脂肪性 (35%) より高かった ($P < 0.001$). 脂質異

図 8-3 肝癌を発症した非 B 非 C 肝硬変（成因別頻度）

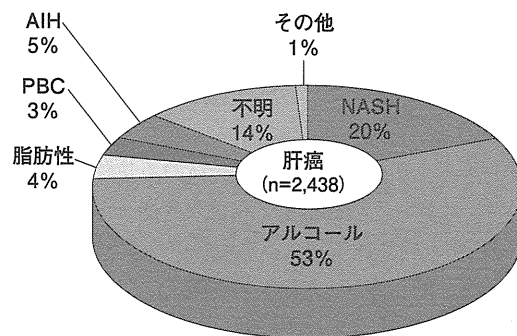


図 8-4 肝癌を発症した非 B 非 C 肝硬変 (成因別肝癌発症頻度)

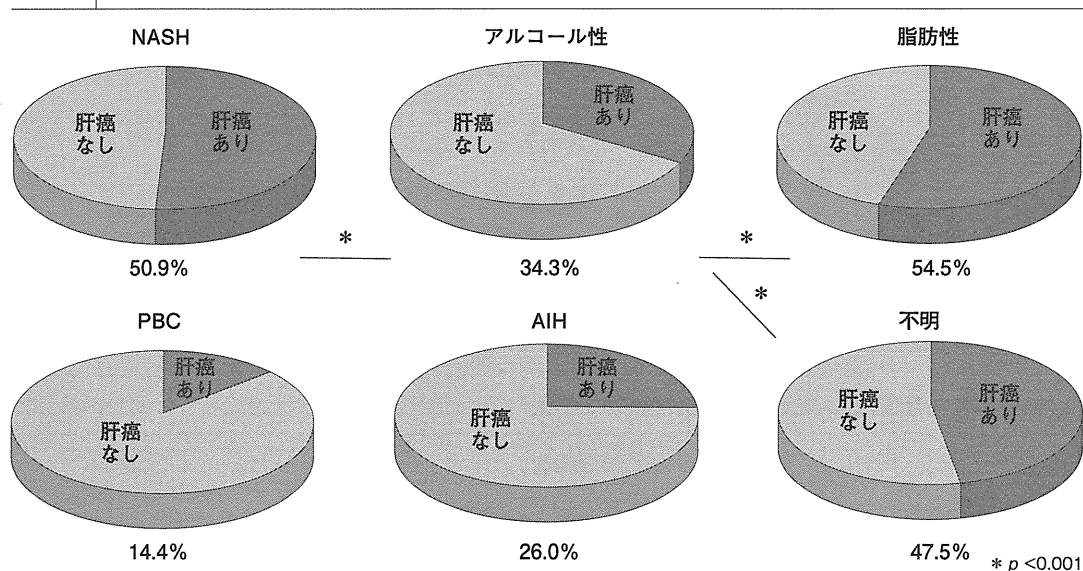


表 7 NASH、アルコール性、脂肪性肝硬変の BMI

	全体	男性	女性
NASH	27.0 ± 4.3	26.9 ± 4.2	27.0 ± 4.4
アルコール性	23.4 ± 6.4	23.0 ± 6.7	22.3 ± 3.9
脂肪性	25.0 ± 3.7	25.3 ± 3.7	22.9 ± 2.5

* p < 0.001

常症の合併頻度は NASH (25%) と脂肪性 (29%) がアルコール性 (14%) より高く ($P < 0.001$), DM・IGT の合併頻度も NASH (63%) と脂肪性 (57%) がアルコール性 (31%) より高かった ($P < 0.001$) (図 5).

4) 肝予備能 (Child-Pugh 分類)

成因別肝予備能 (Child-Pugh 分類) を図 6 に示す. 肝予備能の軽度～高度低下を示す Child-Pugh スコア B と C の症例が占める比率は, アルコール性 (52.9%) と AIH (52.9%) が NASH (35.8%) と脂肪性 (27%) より高かった ($P < 0.001$).

5) 門脈圧亢進症 (食道・胃静脈瘤)

成因別門脈圧亢進症 (食道・胃静脈瘤) の合

表 8 肝癌を発症した非 B 非 C 肝硬変 (成因別肝癌発症年齢)

	癌発症年齢
全体	68.2 ± 9.6
NASH	71.0 ± 9.1
アルコール性	65.9 ± 9.2
脂肪性	69.0 ± 7.6
PBC	70.6 ± 8.8
AIH	70.9 ± 6.1
原因不明	72.0 ± 10.9

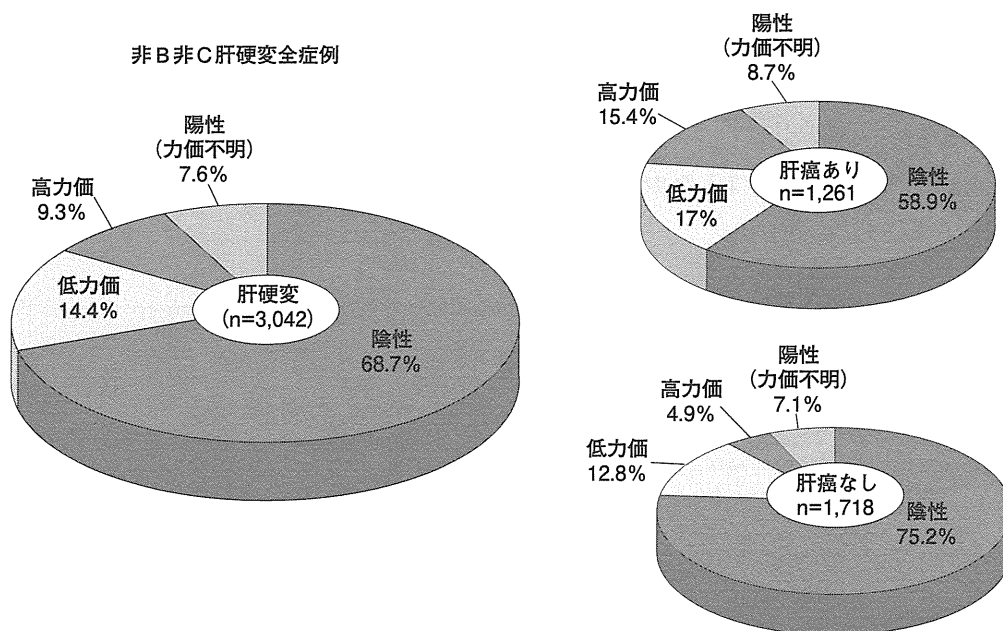
* p = 0.02

併率を図 7 に示す. アルコール性 (52.3%) と PBC (50.8%) が, 他の成因に比較し食道・胃静脈瘤合併率が高かった ($P < 0.001$).

6) 肝癌

肝癌の合併は 2,438 例 (35.9%) に認めた. これらの 51.9% は肝硬変の診断と同時期に癌が診断され, 25.6% は肝硬変診断後に肝癌発症を認めた (図 8-1). 肝癌合併症例は男性 79.4%, 女性 20.6% で男女比 3.85 と, 肝硬変全体 (1.9%) よりさらに男性の比率が高かった. 性別の肝癌

図9 | 非B非C肝硬変の肝癌合併有無別 HBc 抗体陽性率



合併率は、男性 42.1%、女性 22.8% と男性の合併率が高かった (図 8-2)。

肝癌合併例の成因別頻度を図 8-3 に示す。最も高いアルコール性の頻度 (53%) は肝硬変全体における頻度 (55.1%) と同程度だが、肝癌合併例における NASH の頻度 (20%) は肝硬変全体における頻度 (14.5%) に比べ高く ($P < 0.001$)、NASH は非 B 非 C 肝癌の重要な発癌リスク因子と考えられる。成因別肝癌発症平均年齢を表 8 に示す。全体の平均年齢は 68.2 歳で、NASH、アルコール性、脂肪性の 3 群においては、アルコール性 (65.9 歳) < 脂肪性 (69 歳) < NASH (71 歳) の順に高かった ($P < 0.001$)。成因別肝癌合併率を図 8-4 に示す。アルコール性 (34.3%) に比べ、NASH (50.9%)、脂肪性 (54.5%) の肝癌合併率が高く ($P < 0.001$)、非飲酒者や軽度～中程度の飲酒者の脂肪性肝障害の発症・進展に関わる因子が肝発癌に関与している可能性が示唆される。

7) HBc 抗体

非 B 非 C 肝硬変や肝癌と occult HBV 感染の関連が報告されており⁵⁾、本集計においても HBc 抗体について検討した (図 9)。HBc 抗体

陽性率は 31.3% (高力値 9.3%、低力値 14.4%、力価不明 7.6%) であった。肝癌合併の有無で検討すると、肝癌合併群 (41.1%) は非合併群 (24.8%) より高かった ($P < 0.001$)。今回は血清や肝組織の HBV DNA は検討されておらず、肝硬変や発癌への occult HBV 感染の関与は評価できなかったため、今後の検討を要する。

まとめ

今回の非 B 非 C 肝硬変全国集計調査により、以下のことが明らかになった。(1) 非 B 非 C 肝硬変の頻度は全肝硬変の 26% で漸増傾向である。(2) 非 B 非 C 肝硬変の成因別頻度はアルコール性が 55% で変わらないが、NASH は 14.5% と増加している。(3) NASH は女性が多く、高齢で、肝癌合併率が高い。(4) アルコール性は男性が多く、年齢が低く、肝予備能不良で門脈圧亢進症が多い。(5) 新たに設定した脂肪性は男性が多く、糖尿病や脂質異常症の合併が NASH と同様に高く、肝癌合併率も高い。(6) HBc 抗体陽性率は約 30%、肝癌合併例では約 40% である。

おわりに

全国 48 施設より約 7,000 例の非 B 非 C 肝硬変症例が集積され、貴重なデータが得られた。

この調査結果が、現在増加している NASH や非 B 非 C 肝癌の実態の解明に寄与することを期待したい。

謝辞

本集計にご協力いただきました 48 施設の先生方に対して、心より謝意を表します。

[参考文献]

- 1) 太田康幸、原田尚編：肝硬変の成因と予後。南江堂：1984。
- 2) 太田康幸、原田尚、小林健一編：肝硬変の成因別実態。日本医学館：1992。
- 3) 小林健一、清澤研道、岡上武編：肝硬変の成因別実態 1998。中外医学社：1999。
- 4) 恩地森一監修、青柳豊、西口修平、道堯浩二郎編：肝硬変の成因別実態 2008。中外医学社：2008。
- 5) Ikeda K, Kobayashi M, Someya T et al. Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis : a cohort study. J Viral Hepatitis 2009 ; 16 : 437-43.

Discussion

鈴木康秋

事務局集計報告
旭川医科大学 消化器・血液腫瘍制御内科

青柳：現在の非 B 非 C 肝硬変の実態、主にアルコール性と NASH、それ以外の AIH、PBC、その他というところがあるわけですが、さて、このアルコール性の扱いにつきまして、NASH については 20g 以下ということでコンセンサスが得られている部分だとは思いますが、20g からアルコールという上での 70g というまでの間のこの部分についてどういう扱いをするかということで、規定を作る時にディスカッションがありました。この点について橋本先生から少しご説明いただけますか？

橋本：脂肪性肝障害は欧米ではアルコール性と非アルコール性に分かれていますが、欧米ではクリアに NASH とするにはエタノール換算で男性だと 30g 以下・女性では 20g 以下、あるいは性差なく 20g 以下として、それ以上を一般にはアルコール性としているのですが、日本ではアルコール性の診断には 1994 年の高田班の試案しかまだなく、そ

れではアルコール性は 70g 以上ということになります。そうしますと、脂肪性肝障害があった場合に、その中間の 20g から 70g の脂肪性肝硬変に関しては、診断基準がなく不明に入れるということもあるかと思うので、今回脂肪性ということを明らかにするために設けました。

青柳：実際に集計に当たった先生方にはわかりづらかったでしょうか？ いわゆる誰が見てもアルコール性だという中で、たとえば組織学的に wire mesh があって sublobular な cirrhosis があるものの、摂取量がそれほど多くないという症例をどっちに分けるかということがあると思います。今後は欧米にならって、20g 以下を NASH あるいは非アルコール性という形にし、それ以上をアルコール性という扱いでよろしいのでしょうか？

西口：ただ、歴史的に高田班の基準は長らく使っていた基準ですので、実際 20g 強位の

人をアルコール性と言っていいかどうかという
と難しいのですが、分類としては20gで
切ってしまうのは非常にクリアですので、こ
ういった成因別の検討にはこの基準でいいの
ではないかと思えます。

榎本 (山梨大) : 高田先生の基準の件ですが、
その根拠はアルコールの絶対量ではなく、お
酒をやめたらその肝障害が改善するかとい
うことを一番高田先生が強調されていた点で、
例えば20gとか30gの肝障害であってもお
酒をやめた時にその肝障害が良くなればその
原因はアルコールであるという発想でやられ
ていましたので、もしこれからその基準を見
直すということがありましたら、そういった

観点をもう一度確認していただきたいと思
います。30gとか40gとかのアルコール性脂
肪肝の原因が、本当にアルコールが脂肪肝の
原因であるのか、それとも肥満とか糖尿病と
か他に合併している併存疾患が脂肪性肝障害
の原因であるのかということを鑑別する上
でも、そういう発想が必要なのではないでし
ょうか。

青柳 : はい。わかりました。この点につきま
してはまた何年後かに集計をいただくとい
う時に etiology というところで non-alcohol
の定義をきっちり決めていただくという課題
として残しておかせていただければと思
います。

