

Fukuhara Y, Suda T, Kobayashi M, Tamura Y, Igarashi M, Waguri N, Kawai H, <u>Aoyagi Y.</u>	Identification of cellular genes showing differential expression associated with hepatitis B virus infection.	World J Hepatol	4	139-148	2012
Osaki A, Suda T, Waguri N, Ishikawa T, Yokoo T, Kamimura K, Tamura Y, Takamura M, Igarashi M, Kawai H, Yamagiwa S, <u>Aoyagi Y.</u>	Formula to Predict Platelet Count after Partial Splenic Arterial Embolization in Patients with Hypersplenism.	J Vasc Interv Radiol	23	900-907	2012
Go R, Takizawa K, Hirose S, Katsuragi Y, <u>Aoyagi Y.</u> , Mishima Y, Kominami R..	Impairment in differentiation and cell cycle of thymocytes by loss of a Bcl11b tumor suppressor allele that contributes to leukemogenesis.	Leuk Res	36	1035-1040	2012
Tsuchiya A, Imai M, Kamimura H, Takamura M, Yamagiwa S, Sugiyama T, Nomoto M, Heike T, Nagasawa T, Nakahata T, <u>Aoyagi Y.</u>	Increased Susceptibility to Severe Chronic Liver Damage in CXCR4 Conditional Knock- Out Mice.	Dig Dis Sci	57	2892-2900	2012
Miyake Y, <u>Yamamoto K.</u>	Role of gut microbiota in liver diseases.	Hepatol Res	43	139-146	2013
Ohnishi A, Miyake Y, Matsushita H, Matsumoto K, Takaki A, Yasunaka T, Koike K, Ikeda F, Shiraha H, Nouse K, <u>Yamamoto K.</u>	Serum levels of soluble adhesion molecules as prognostic factors for acute liver failure.	Digestion	86	122-128	2012
Miyake Y, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Nouse K, <u>Yamamoto K.</u>	SIRS score reflects clinical features of non-acetaminophen-related acute liver failure with hepatic coma.	Intern Med	51	823-828	2012
Matsuda H, Ito Y, Suto H, Yamakawa A, Satomi S, Ohtani M, Yamazaki Y, Kusaka Y, Shimabukuro Y, Kikuchi K, Keida Y, Azuma T, <u>Nakamoto Y.</u>	Clinical relevance and sequence analysis of the Helicobacter pylori dupA region from two areas in Japan with different gastric cancer risks.	Immuno-Gastroenterology	1 (2)	127-135	2012
Marukawa Y, <u>Nakamoto Y.</u> , Kakinoki K, Tsuchiyama T, Iida N, Kagaya T, Sakai Y, Naito M, Mukaida N, Kaneko S.	Membrane-bound form of monocyte chemoattractant protein-1 enhances antitumor effects of suicide gene therapy in a model of hepatocellular carcinoma.	Cancer Gene Ther	19 (5)	312-319	2012
Miwa S, Nishida H, Tanzawa Y, Takata M, Takeuchi A, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Kimura H, Igarashi K,	TNF- α and Tumor Lysate Promote the Maturation of Dendritic Cells for Immunotherapy for Advanced Malignant Bone and Soft Tissue Tumors.	PLoS One	7 (12)	e52926	2012

Mizukoshi E, Nakamoto Y, Kaneko S, Tsuchiya H					
Iwamoto S, Kido M, Aoki N, Nishiura H, Maruoka R, Ikeda A, Okazaki T, Chiba T, Watanabe N.	Interleukin-21 and TNF- α are critical for the development of autoimmune gastritis in mice.	J Gastroenterol Hepatol	28 (6)	982-991	2013
Iwamoto S, Kido M, Aoki N, Nishiura H, Maruoka R, Ikeda A, Okazaki T, Chiba T, Watanabe N.	TNF- α is essential in the induction of fatal autoimmune hepatitis in mice through upregulation of hepatic CCL20 expression.	Clin Immunol	146	15-25	2013
Iwamoto S, Kido M, Aoki N, Nishiura H, Maruoka R, Ikeda A, Okazaki T, Chiba T, Watanabe N.	IFN- γ is reciprocally involved in the concurrent development of organ-specific autoimmunity in the liver and stomach.	Autoimmunity	45	186-198	2012
十河 剛, 角田知之, 川本愛里, 小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄	小児原発性硬化性胆管炎発症早期の ERCP 所見	小児外科	44	250-253	2012
Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Complicated Relationships of Amino Acid Substitution in Hepatitis C Virus Core Region and IL28B Genotype Influencing Hepatocarcinogenesis.	Hepatology	56	2134-2141	2012
Suzuki F, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayabashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Long-term efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection in Japan.	J Gastroenterol	47	814-822	2012
Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Mineta R, Watahiki S, Miyakawa Y, Kumada H.	Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b.	J Clin Virol	54	352-354	2012
Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S,	Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients.	J Hepatol	57	508-514	2012

Mineta R, Kumada H.					
Mori N, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, <u>Suzuki Y</u> , Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Determinants of the clinical outcome of patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection.	J Gastroenterol	47	1022-1029	2012
Arase Y, Kawamura Y, <u>Suzuki Y</u> , Suzuki F, Akuta N, Matsumoto N, Seko Y, Sezaki H, Kobayashi M, Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Efficacy of reduction therapy of natural human β -interferon and ribavirin in elderly patients with chronic hepatitis C, genotype 1b and high viral load.	Hepato Res	42	949-957	2012
Matsumoto A, Tanaka E, <u>Suzuki Y</u> , Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saitoh M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H.	Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B.	Hepato Res	42	139-149	2012
Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, <u>Suzuki Y</u> , Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Association of IL28B Genotype and Viral Response of Hepatitis C Virus Genotype 2 to Interferon Plus Ribavirin Combination Therapy.	J Med Virol	84	1593-1599	2012
Takeyasu M, Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, <u>Suzuki Y</u> , Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Long-term interferon monotherapy reduces the risk of HCV-associated hepatocellular carcinoma.	J Med Virol	84	1199-1207	2012
Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, <u>Suzuki Y</u> , Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Determinants of response to triple therapy of telaprevir, peginterferon, and ribavirin in previous non-responders infected with HCV genotype 1.	J Med Virol	84	1097-1105	2012

Matsumoto N, Arase Y, Seko Y, Imai N, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, , <u>Suzuki Y</u> , Saitoh S, Suzuki F, Ikeda K, Kumada H, Aida K, Kobayashi T.	Prevalence and predictive factors of diabetes in hepatitis virus positive liver cirrhosis with fasting plasma glucose level of < 126 mg/dl.	Hepato Res	42	558-563	2012
Imai N, Ikeda K, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, <u>Suzuki Y</u> , Arase Y, Kumada H.	Transcatheter arterial chemotherapy using miriplatin-lipiodol suspension with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma.	Japanese Journal of Clinic	42	175-182	2012
Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, <u>Suzuki Y</u> , Kawamura Y, Akuta N, Imai N, Kobayashi M, Sezaki H, Matsumoto N, Saitoh S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Hsieh SD, Ogawa K, Tanabe M, Tsuji H, Kobayashi T.	Difference in malignancies of chronic liver disease due to non-alcoholic fatty liver disease or hepatitis C in Japanese elderly patients.	Hepato Res	42	264-272	2012
Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, <u>Suzuki Y</u> , Kawamura Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saitoh S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi T.	Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies included hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C.	Hepatology	57 (3)	964-973	2012
田中榮司, 松本晶博, 鈴木義之, 小林万利子, 田中靖人, 新海 登, 髭 修平, 八橋 弘, 長岡進矢, 茶山一彰, 柘植雅貴, 横須賀収, 今関文夫, 西岡修平, 齋藤正紀, 藤原 圭, 鳥居信之, 平松直樹, 狩野吉康	核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針2012－厚生労働省「B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究」の報告－	肝臓	53 (4)	237-242	2012
今井則博, 池田健次, 瀬古裕也, 原 祐, 大野敦司, 松本直樹, 川村祐介, 保坂哲也, 小林正宏, 齋藤 聡, 瀬崎ひとみ, 芥田憲夫, 鈴木文孝, 鈴木義之, 荒瀬康司, 熊田博光	ミリプラチン動注化学療法を併用したラジオ波凝固療法	肝臓	53 (6)	351-354	2012

原 祐, 芥田憲夫, 福島泰斗, 瀬古裕也, 川村祐介, 瀬崎ひとみ, 保坂哲也, 小林正宏, 齋藤 聡, 鈴木義之, 鈴木文孝, 荒瀬康司, 池田健次, 小林万利子, 熊田博光	高齢者C型慢性肝炎に対するテラプレビル 1500mg 減量投与のパイロット・スタ ディ	肝臓	53 (10)	624-626	2012
Harada K, <u>Nakanuma Y.</u>	Innate immunity in the pathogenesis of cholangiopathy, A recent update.	Inflamm Allergy Drug Targets.	11 (6)	478-483	2012
原田憲一, <u>中沼安二</u>	病理像から見た IgG4 硬化性胆管炎	胆と膵	33 (6)	485-490	2012
原田憲一, <u>中沼安二</u>	原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性 胆管炎の病態と線維化の異同	肝胆膵	65 (2)	343-349	2012
<u>中沼安二</u> , 原田憲一	自己免疫性肝炎・原発性胆汁性肝硬変・ 硬化性胆管炎 (IgG4 関連硬化性胆管炎 を含む) の病理診断における最新の知見	最新医学	8 (67)	19-26	2012
田中 篤	UDCA 不応例の対策	日本消化器病学会雑誌	110	16-21	2013
<u>石橋大海</u> , 小森敦正	原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイ ドライン	Minds トピックス		on line	2013
<u>石橋大海</u> , 小森敦正	原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 診療ガイド ライン作成を通して	日本消化器病学会雑誌	110	1-7	2013
<u>石橋大海</u> , <u>下田慎治</u>	原発性胆汁性肝硬変の不思議—胆管障 害の機序は？	日本臨床免疫学会誌	35	455-462	2012
<u>Shimoda S</u> , Tsuneyama K, <u>Kikuchi K</u> , Harada K, <u>Nakanuma Y</u> , <u>Nakamura M</u> , <u>Ishibashi H</u> , Hisamoto S, Niuro H, Leung PS, Ansari AA, Gershwin ME, Akashi K.	The role of natural killer (NK) and NKT cells in the loss of tolerance in murine primary biliary cirrhosis.	Clin Exp Immunol	168	279-284	2012

小森敦正, 中村 稔, 石橋大海	わが国における非B非C型肝炎の実態— (5) PBC における肝癌発生. 特集—非 B 非 C 型 肝癌—最新の知見	臨床消化器内科	27	569-574	2012
石橋大海, 中村 稔, 小森敦正, 下田慎治	肝臓領域の EBM. 原発性胆汁性肝硬変 (何か新しい考え方が存在するか?)	肝胆膵	64	335-341	2012
大平弘正, 原田憲一, 下田慎治, 中村 稔	PBC の最近の話題 (座談会)	日本消化器病学会雑誌	110	29-43	2013
Haruta I, <u>Kikuchi K</u> , <u>Nakamura M</u> , Hirota K, Kato H, <u>Miyakawa H</u> , Shibata N, Miyake Y, Hashimoto E, Shiratori K, Yagi J.	Involvement of commensal bacteria may lead to dysregulated inflammatory and autoimmune responses in a mouse model for chronic nonsuppurative destructive cholangitis.	J Clin Immunol	32	1026-1037	2012
中村 稔	PBC の疾患感受性遺伝子による病態の 解明	Jpn J Clin Immunol (日本臨床免疫学会 会誌)	35	503-510	2012
中村 稔	PBC の疾患感受性遺伝子による病態の 解明. 特集: ゲノムワイド関連解析か らみえてきた消化器疾患	GI.Research	20	27-32	2012
Harada K, <u>Shimoda S</u> , Kimura Y, Sato Y, Ikeda H, Igarashi S, Ren XS, Sato H, <u>Nakanuma Y</u> .	Significance of immunoglobulin G4 (IgG4) -positive cells in extrahepatic cholangiocarcinoma: molecular mechanism of IgG4 reaction in cancer tissue.	Hepatology	56	157-164	2012
<u>Shimoda S</u> , Selmi C, Gershwin ME.	Fractalkine and other chemokines in primary biliary cirrhosis.	Int J Hepatol	2012	102839	2012
石橋大海, 中沼安二, 上野義之, 江川裕人, 小池和彦, 小森敦正, 向坂彰太郎, 下田慎治, 調 憲, 銭谷幹男, 副島雄二, 竹山康章, 田中 篤, 中牟田誠, 中村 稔, 原田憲一, 福嶋伸良, 前原喜彦, 森實敏夫, 坪内博仁	原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイ ドライン (2012 年)	肝臓	53	633-686	2012
Waki K, Sugawara Y, Mizuta K, Taniguchi M, Ozawa M, Hirata M, Nozawa M, Kaneko J, Takahashi K, Kadowaki T, Terasaki PI, Kokudo N.	Predicting Operational Tolerance in Pediatric Living-Donor Liver Transplantation by Absence of HLA Antibodies.	Transplantation	95	177-183	2013

Kawaguchi Y, Sugawara Y, Yamashiki N, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Nojiri K, <u>Kokudo N.</u>	Role of 6-month abstinence rule in living donor liver transplantation for patients with alcoholic liver disease.	Hepatol Res	43 (11)	1169-1174	2013
Togashi J, Sugawara Y, Akamatsu N, Tamura S, Yamashiki N, Kaneko J, Sakamoto Y, Aoki T, Hasegawa K, <u>Kokudo N.</u>	Quality of life after adult living donor liver transplantation: A longitudinal prospective follow-up study.	Hepatol Res	43 (10)	1052-1063	2013
Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Takazawa Y, Aoki T, Hasegawa K, Sakamoto Y, Koike K, <u>Kokudo N.</u>	Living-donor liver transplantation for autoimmune hepatitis and autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome.	Hepatol Res	42	1016-1023	2012
Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Nakayama N, Oketani M, Umeshita K, Uemoto S, <u>Mochida S,</u> <u>Tsubouchi H,</u> <u>Kokudo N.</u>	Outcomes after living donor liver transplantation for acute liver failure in Japan: results of a nationwide survey.	Liver Transpl	18	1069-1077	2012
Ikegami T, Shirabe K, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Yamashita Y, Harimoto N, Toshima T, Yamashita S, Ikeda T, <u>Maehara Y.</u>	Strategies for successful left-lobe living donor liver transplantation in 250 consecutive adult cases in a single center.	J Am Coll Surg	216 (3)	353-362	2013
Soejima Y, Muto J, Matono R, Nisnomiya M, Ikeda T, Yoshizumi T, Uchiyama H, Ikegami T, Shirabe K, <u>Maehara Y.</u>	Strategic breakthrough in adult ABO-incompatible living donor liver transplantation: preliminary results of consecutive seven cases.	Clin Transplant	27 (2)	227-231	2013
Kayashima H, Shirabe K, Morita K, Hashimoto N, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, <u>Maehara Y.</u>	Liver regeneration and Venous Collateral Formation in the Right Lobe Living-Donor Remnant: Segmental Volumetric Analysis and Three-Dimensional Visualization.	Transplantation	95 (2)	353-360	2012
<u>Egawa H,</u> <u>Nakanuma Y,</u> <u>Maehara Y,</u> <u>Uemoto S,</u> Eguchi S, Sato Y, Shirabe K, Takatsuki M, Mori A, Yamamoto M, <u>Tsubouchi H.</u>	Disease recurrence plays a minor role as a cause for retransplantation after living-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: A multicenter study in Japan.	Hepatol Res	43 (5)	502-507	2012
<u>Ueno Y.</u>	The current endeavors to understand the pathogenesis of intractable liver diseases.	Tohoku J Exp Med	226 (3)	171-175	2012
Quinn M, <u>Ueno Y,</u> Pae HY, Huang L, Frampton G, Galindo C, Francis H, Horvat D, McMillin M,	Suppression of the HPA axis during extrahepatic biliary obstruction induces cholangiocyte proliferation in the rat.	Ame J Physiol GI Liver	302 (1)	G182-193	2012

Demorrow S.					
Meng F, Francis H, Glaser S, Han Y, DeMorrow S, Stokes A, Staloch D, Venter J, White M, <u>Ueno Y</u> , Reid LM, Alpini G	Role of stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor in remodeling during liver regeneration.	Hepatology	55 (1)	209-221	2012
Francis HL, Demorrow S, Franchitto A, Venter JK, Mancinelli RA, White MA, Meng F, Ueno Y, Carpino G, Renzi A, Baker KK, Shine HE, Francis TC, Gaudio E, Alpini GD, Onori P.	Histamine stimulates the proliferation of small and large cholangiocytes by activation of both IP3/Ca ²⁺ and cAMP-dependent signaling mechanisms.	Lab Invest	92 (2)	282-294	2012
Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, Chayama K, <u>Saibara T</u> ; JSG-NAFLD.	Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study.	J Gastroenterol	47	586-595	2012
Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A, Matsuo K, Takahashi M, Takamura T, Yasui K, <u>Saibara T</u> , Hashimoto E, Kawanaka M, Watanabe S, Kawata S, Imai Y, Kokubo M, Shima T, Park H, Tanaka H, Tajima K, Yamada R, Matsuda F, Okanoue T.	Genetic Polymorphisms of the Human PNPLA3 Gene Are Strongly Associated with Severity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Japanese.	PLoS One	7	e38322.	2012
Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, <u>Saibara T</u> , Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T, JSG-NAFLD.	Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population.	BMC Gastroenterol	12	2	2012
Yasui K, Hashimoto E, Tokushige K, Koike K, Shima T, Kanbara Y, <u>Saibara T</u> , Uto H, Takami S, Kawanaka M, Komorizono Y,	Clinical and pathological progression of non-alcoholic steatohepatitis to hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	42	767-773	2012

Okanoue T: The Japan NASH Study Group.					
Masuda K, Ono M, Fukumoto M, Hirose A, Munekage K, Ochi T, Okamoto N, Akagi N, Ogawa Y, <u>Saibara T.</u>	Usefulness of Technetium-99 m-2-methoxy-isobutyl-isonitrile liver scintigraphy for evaluating disease activity of non-alcoholic fatty liver disease.	Hepato Res	42	273-279	2012
Ono M, <u>Saibara T</u>	Is impaired Kupffer cell function really important to the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis?	J Gastroenterol Hepatol	27	622-624	2012
Taniuchi K, Yokotani K, <u>Saibara T.</u>	BART inhibits pancreatic cancer cell invasion by PKC alpha inactivation through binding to ANX7.	PLoS One	7	e35674	2012
Taniuchi K, Yokotani K, <u>Saibara T.</u>	BART inhibits pancreatic cancer cell invasion by Rac1 inactivation through direct binding to active Rac1.	Neoplasia	12	440-450	2012
Viet Do HT, Toda K, <u>Saibara T, Yagi T.</u>	Abnormality in expression levels of gluconeogenesis-related genes by high-dose supplementation with pyridoxamine in mice.	Int J Vitam Nutr Res	82	34-40	2012
Toda K, Ono M, Yuhki K, Ushikubi F, <u>Saibara T.</u>	17beta-Estradiol is critical for the preovulatory induction of prostaglandin E2 synthesis in mice.	Mol Cell Endocrinol	362	176-182	2012
<u>西原利治</u> , 湯川晋弘, 腰山裕一, 小野正文	糖尿病と NASH/NAFLD	肝胆膵	65	803-808	2012
西本正子, 越智経浩, <u>西原利治</u>	NAFLD/NASH の疫学～小児と成人における相違～	医薬ジャーナル	48	63-68	2012
小野正文, 岡本宣人, <u>西原利治</u>	NASH 患者からの肝癌発症の頻度と危険因子	肝胆膵	65	1023-1028	2012

原発性胆汁性肝硬変

の診断基準と病期分類

疾患の概念

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis ; PBC) は、小葉間胆管を主体とする胆管障害による胆汁うっ滞を主体とする疾患である。本邦の推定発生患者数は約 500 人であり、推定患者総数は約 50,000~60,000 人である¹⁾。初期病変は慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic non-suppurative destructive cholangitis ; CNSDC) であり、その結果、末梢胆管数が減少し胆汁うっ滞が生じる。最終的には肝硬変・肝不全をきた

す進行性の難治性疾患である。そのため肝機能検査のなかでも胆道系酵素 (ALP, γ -GTP, LAP) の上昇が肝逸脱酵素 (AST, ALT) に比べて顕著である。本疾患の原因は不明であるが、自己抗体である抗ミトコンドリア抗体 (anti-mitochondrial antibody ; AMA) が高率に陽性になり、またシェーグレン症候群、慢性甲状腺炎など自己免疫疾患の合併頻度が高いことから、発症に自己免疫機序が関与するとされている。

肝

原発性胆汁性肝硬変

診断基準および病期分類

診断基準

診断基準としては、1992 年の厚生労働省「難治性の肝炎」調査研究班による診断基準が広く用いられてきた。この診断基準は、後述の症候性 PBC の定義の見直しのために 2005 年に改訂され、さらに 2010 年に再度改訂が行われた (表 1)¹⁾。

本疾患の診断はおもに慢性胆汁うっ滞と自己免疫性疾患の二つの側面から行われる。血液検査では、血清胆道系酵素の上昇、IgM 値の上昇があり、AMA, M2 抗体が高率に陽性である。組織学的所見としては、肝内小葉間胆管に CNSDC がみられ、進行に伴い胆管消失、線維化がみられ、肝硬変へと進展する。合併症としては、慢性胆汁うっ滞に伴い骨粗鬆症、高コレステロール血症が出現するとともに、シェーグレン症候群、関節リウマチ、慢性甲状腺炎などの自己免疫疾患を合併することがある。

病期分類

PBC の病期分類としては、臨床病期分類と組織学的病期分類がある。

臨床病期としては、従来は無症状のものを無症候性 PBC (asymptomatic PBC ; aPBC)、皮膚痒痒感、黄疸を伴うものを症候性 PBC (symptomatic PBC ; sPBC) と分類してきた。しかし、皮膚痒痒感、黄疸が出現する前に食道静脈瘤、腹水、肝性脳症などの肝硬変に伴う症候が出現する症例がある²⁾ことから、sPBC と aPBC の定義が見直された。その結果、2005 年に無症候性でも食道静脈瘤、腹水など門脈圧亢進に伴う所見がみられる症例も sPBC と改訂された。sPBC は特定疾患治療研究事業の対象となっており、現在の診断基準¹⁾でもこの分類は用いられている。なお、PBC に伴う「症候」の定義は国際的に統一されたものではなく、疲労・全身倦怠感本邦では PBC に伴う症候になっていない。

表 1 原発性胆汁性肝硬変の診断基準 (平成 22 年度)

概 念

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, 以下 PBC) は, 病因・病態に自己免疫学的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。中高年女性に好発し, 皮膚掻痒感で初発することが多い。黄疸は出現後, 消退することなく漸増することが多く, 門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。PBC は臨床上, 症候性 (symptomatic) PBC (sPBC) と無症候性 (asymptomatic) PBC (aPBC) に分類され, 皮膚掻痒感, 黄疸, 食道胃静脈瘤, 腹水, 肝性脳症など肝障害に基づく自覚症状を有する場合は, sPBC と呼ぶ。これらの症状を欠く場合は aPBC と呼び, 無症候のまま数年以上経過する場合がある。sPBC のうち 2 mg/dL 以上の高ビリルビン値を呈するものを s₂PBC と呼び, それ未満を s₁PBC と呼ぶ。

1. 血液・生化学検査所見

症候性, 無症候性を問わず, 血清胆道系酵素 (ALP, γ GTP) の上昇を認め, 抗ミトコンドリア抗体 (antimitochondrial antibody, 以下 AMA) が約 90% の症例で陽性である。また, IgM の上昇を認めることが多い。

2. 組織学的所見

肝組織では, 肝内小型胆管 (小葉間胆管ないし隔壁胆管) に慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic non-suppurative destructive cholangitis, 以下 CNSDC) を認める。病期の進行に伴い胆管消失, 線維化を生じ, 胆汁性肝硬変へと進展し, 肝細胞癌を伴うこともある。

3. 合併症

慢性胆汁うっ滞に伴い, 骨粗鬆症, 高脂血症が高率に出現し, 高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴うことがある。シェーグレン症候群, 関節リウマチ, 慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。

4. 鑑別診断

自己免疫性肝炎, 原発性硬化性胆管炎, 慢性薬物性肝内胆汁うっ滞, 成人肝内胆管減少症など

診 断

次のいずれかの 1 つに該当するものを PBC と診断する。

- 1) 組織学的に CNSDC を認め, 検査所見が PBC として矛盾しないもの。
- 2) AMA が陽性で, 組織学的には CNSDC の所見を認めないが, PBC に矛盾しない (compatible) 組織像を示すもの。
- 3) 組織学的検索の機会はないが, AMA が陽性で, しかも臨床像および経過から PBC と考えられるもの

[原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイド¹⁾より引用]

従来の診断基準では皮膚掻痒感のみあるものを s₁PBC, 総ビリルビン値が 2.0 g/dl 以上を呈するものを s₂PBC と分類していた。2005 年の改訂では, 両者の区別をすることなく s-PBC となったが, 2010 年の改訂で s₁-PBC, s₂-PBC が再度定義されている。現在の診断基準¹⁾では, 以前の症候の種類とは異なり, 総ビリルビン値が 2.0 g/dl 以上を呈するものを s₂PBC, それ以下のものを s₁PBC という定義となっている。この症候分類の妥当性は今後検証されていくと思われる。

PBC に特徴的な組織所見は CNSDC であり,

それを連続切片で確認できれば診断は確定する。CNSDC 病変部では, 胆管上皮の膨化, 変性, 壊死・脱落, あるいは胆管腔の不整, 基底膜の破壊, 胆管の閉塞をみる。また胆管周囲の著明なリンパ球浸潤, 肉芽腫形成, および中等大小葉胆管から隔壁胆管数の減少が特徴的である。PBC の組織学的病期分類として Scheuer 分類が広く用いられてきた。Scheuer 分類では, PBC に特徴的な肝・胆管病変を基に 1~4 期に分類している。1 期が CNSDC であり, 2 期は非定型的細胆管増生で特徴づけられ, 3 期では線維化, 瘢痕がみられ, 4 期が肝硬変期である。

表 2 原発性胆汁性肝硬変の組織学的病期分類

A. 病期評価のための組織病変とスコア	
胆管消失のスコア	
Score 0	胆管消失がない
Score 1	1/3 以下の門脈域で胆管消失をみる
Score 2	1/3~2/3 の門脈域で胆管消失をみる
Score 3	2/3 以上の門脈域で胆管消失をみる
オルセイン陽性顆粒沈着のスコア	
Score 0	陽性顆粒の沈着なし
Score 1	1/3 以下の門脈域の周囲肝細胞 (少数) に陽性顆粒の沈着をみる
Score 2	1/3~2/3 の門脈域の周囲肝細胞 (種々の程度) に陽性顆粒の沈着をみる
Score 3	2/3 以上の門脈域の周囲肝細胞 (多数) に陽性顆粒の沈着をみる
線維化のスコア	
Score 0	門脈域での線維化がないか, あるいは線維化が門脈域に限局
Score 1	門脈域周囲の線維化, あるいは不完全な線維性隔壁を伴う門脈域線維化
Score 2	種々の小葉構造の乱れを伴う架橋性線維化
Score 3	再生結節と高度の線維化を伴う肝硬変
B. 原発性胆汁性肝硬変の病期診断 (Staging)	
Stage :	胆管消失, オルセイン陽性顆粒沈着, 線維化の各スコアの合計 (オルセイン染色がある場合)
Stage 1 (no progression)	0
Stage 2 (mild progression)	1~3
Stage 3 (moderate progression)	4~6
Stage 4 (advanced progression)	7~9
Stage	胆管消失, 線維化の各スコアの合計
Stage 1 (no progression)	0
Stage 2 (mild progression)	1~2
Stage 3 (moderate progression)	3~4
Stage 4 (advanced progression)	5~6

[文献 2) より引用, 一部改編]

肝
原発性胆汁性肝硬変

しかし, PBC では肝内の部位により病理組織像が異なることが知られており, とくに針生検ではサンプリングエラーが常につきまとうことが問題となっていた。

そこで, 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班では, 他の慢性肝疾患で用いられている活動度と病期の両方を取り入れた新しい病期・活動度分類を提唱している (表

2, 3)^{1),2)}。この分類では, 進行の程度 (病期) を胆管消失, 慢性進行性胆汁うっ滞, および肝線維化の三つの因子で総合評価している。この病理分類では Stage 1 (no progression) というカテゴリーが新たに作られたことも特徴の一つであり, これらの症例の進行・予後についても観察していく必要がある。

表 3 原発性胆汁性肝硬変の壊死炎症の活動度

胆管炎の活動度 Cholangitis activities	
CA0 (no activity)	胆管炎がない, あるいは軽度の胆管上皮障害をみる
CA1 (mild activity)	軽度ではあるが明瞭な慢性胆管炎を 1 カ所以上にみる
CA2 (moderate activity)	軽度ではあるが明瞭な慢性胆管炎を 2 カ所以上にみる
CA3 (marked activity)	CNSDC を少なくとも 1 カ所にみる
肝炎の活動度 Hepatitis activities	
HA0 (no activity)	インターフェイス肝炎がない, 小葉炎はないか, 軽微
HA1 (mild activity)	インターフェイス肝炎が少なくとも 1 個の門脈域の周囲肝細胞 (10 個前後) にみられる, 軽度~中等度の小葉炎をみる
HA2 (moderate activity)	インターフェイス肝炎が少なくとも 2/3 以上の門脈域の周囲肝細胞 (10 個前後) にみられる, 軽度~中等度の小葉炎をみる
HA3 (marked activity)	半数以上の門脈域の多くの周囲肝細胞 (少なくとも 20 個以上) にインターフェイス肝炎をみる, 中等度~高度の小葉炎, あるいは架橋性, 帯状の肝細胞壊死をみる

〔文献 2〕より引用, 一部改編

■ 診断の手順と診断基準の臨床での使い方

皮膚痒痒感は多くの PBC 患者で最初にみられる症状であるが, 現在では無症状で健康診断あるいは他疾患での加療中に肝機能検査異常を指摘されて医療機関を受診することが多い。肝機能検査において胆道系酵素 (ALP, γ -GTP, LAP) の上昇が肝逸脱酵素 (AST, ALT) の上昇に比して顕著である場合に, 本症の可能性を考える。

本症が疑われた場合にはまず AMA あるいは M2 抗体を測定する。胆道系酵素上昇と AMA 陽性に加え, IgM 上昇, コレステロール値の上昇, 血沈の亢進があれば PBC を強く疑う。ほかに自己抗体として, 抗核抗体, 抗セントロメア抗体が陽性であることがある。PBC の進行の予測に抗 gp210 抗体の有用性も報告されているが, まだ一般の検査会社では行われていない。他の自己免疫疾患 (シェーグレン症候群, 関節リウマチ, 慢性甲状腺炎など) の合併

があると, これらの病態に対応した自己抗体が陽性となることがある。

同時に, ウイルス性肝炎, アルコール性肝障害, 非アルコール性脂肪性肝疾患, 薬物性肝障害などの他疾患を除外する。とくに, 腫瘍, 結石, 原発性硬化性胆管炎などの他の胆汁うっ滞をきたす疾患の除外は重要であり, 血液検査以外に CT, MRCP, ERCP などの画像検査による鑑別が必要となる。

これらの検査で PBC が強く疑われる場合には確定診断のために腹腔鏡および肝生検を行う。本症は難治性疾患でもあり, この段階では肝臓専門医に相談することが望ましい。

PBC の診断を進めるとともに合併症の検索も行う。上部消化管内視鏡検査による食道・胃静脈瘤の検索, 骨粗鬆症やほかの自己免疫疾患の検索を行うとともに, 肝細胞癌合併のチェックも行う。

■ 治 療

PBC の治療としてウルソデオキシコール酸 (UDCA) の投与が行われる。UDCA は臨床検査

の改善のみならず予後改善効果も有することが証明されている。1 日 600 mg の投与が標準とさ

れ、効果不十分の場合には 900 mg まで増量できる。

UDCA で効果不十分の場合には、ベザフィブラートの併用が試みられている（ただし、PBC に対するベザフィブラート投与は保険収載されていないので、注意が必要である）。ベザフィブラートと UDCA とは作用機序が異なることから、併用が望ましい。

皮膚掻痒感に対しては抗ヒスタミン剤、陰イオン交換樹脂製剤（colestimide など）などが用いられる。また、脂溶性ビタミンの吸収障害に加え、本疾患が中高年以降の女性に多いことから骨粗鬆症の合併にも注意する必要がある、骨

粗鬆症が疑われる症例ではビスホスフォネート製剤などで治療を開始する。

血清総ビリルビンが 5 mg/dl 以上の症例では予後はきわめて悪いため、肝移植も考慮に入れて専門医に相談すべきである。移植適応の決定には Mayo Clinic の式、日本肝移植研究会モデルの式などが重要である。また、末期肝不全の重症度の評価には MELD score が用いられる。これらを参考にしながら、脳死肝移植の登録や生体肝移植の準備を行う必要がある。肝移植後の予後は 5 年生存率 70% 以上と比較的良好である。

■ 各病期とその予後

PBC はすべての患者が同じように進行していくわけではなく、予後は臨床病期により異なる。aPBC は PBC の 70~80% を占めており、無症候性のまま経過する症例も多い。aPBC の 5 年、10 年生存率はそれぞれ 98%、93% と予後良好である。一方、sPBC の予後は不良であり、5 年、10 年生存率はそれぞれ 79%、65% である³⁾。

aPBC から sPBC への進行は 10~40% にみら

れるが、その進行のパターンは、① 比較的緩徐に進行し、皮膚掻痒感や黄疸がみられる前に、門脈圧亢進症症状がみられる症例（門脈圧亢進型進行）と、② 比較的急速に進行し、黄疸・肝不全に至る症例（肝不全型進行）の二つに分類される（図）^{4),5)}。中村らは、この進行パターンの予測に抗 gp210 抗体と抗セントロメア抗体が有用と報告している⁶⁾。

とくに、PBC では、肝硬変に至る前から門脈

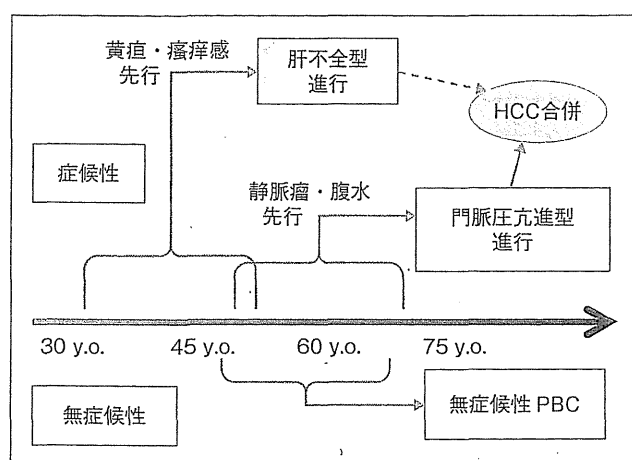


図 原発性胆汁性肝硬変の進行パターン

〔Abe M, Onji M: Hepatol Res 2008; 38: 639-645⁵⁾より引用、一部改変〕

肝

原発性胆汁性肝硬変

圧亢進症がみられることがあるため、診断時および経過観察中に上部消化管内視鏡検査による食道・胃静脈瘤のチェックが必要である。また、従来ではまれとされていた肝細胞癌の合併例も増加してきている。肝細胞癌の合併リスク因子

としては、高齢者、男性、組織学的進行例、門脈圧亢進症合併例が報告されている。したがって肝細胞癌合併も念頭において、定期的に画像検査などでスクリーニングを行う必要がある。

文 献

- 1) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 編：原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイド。2010，文光堂，東京
- 2) Hiramatsu K, Aoyama H, Zen Y, et al : Proposal of a new staging and grading system of the liver for primary biliary cirrhosis. *Histopathology* 2006 ; 49 : 466-478
- 3) 廣原淳子, 仲野俊成, 関 壽人, 他 : 原発性胆汁性肝硬変全国調査 (第 30 報) — 第 14 回原発性胆汁性肝硬変全国調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性克服研究事業 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担報告書。2010
- 4) Murata Y, Abe M, Furukawa S, et al : Clinical features of symptomatic primary biliary cirrhosis initially complicated with esophageal varices. *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 1220-1226
- 5) Abe M, Onji M : Natural history of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2008 ; 38 : 639-645
- 6) Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al : Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007 ; 45 : 118-127

(阿部雅則, 恩地森一)

8. 非アルコール性脂肪性肝疾患

高知大学医学部消化器内科教授 西原利治

同 消化器内科 小野正文

key words parallel hits hypothesis, insulin resistance, metabolic syndrome, lipid metabolism, ER stress

動 向

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) に関して年間1000編に及ぶ論文が出版されており、NAFLDを誘発する重要な因子として内臓脂肪性肥満やインスリン抵抗性と並んで遺伝的素因の重要性が確立された。体重増加に伴う肝臓への異所性脂肪の沈着を契機に肝臓に炎症が生じると、遺伝的背景をもつ症例では肝臓の線維化が速やかに進展し、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) から肝硬変、肝細胞癌に進展すると想定されている。とはいえ、単純性脂肪肝からNASHへの進展に際してどのような機構により肝臓線維化が進展するか、その自然経過など未解明の課題も多い。

治療に関しては食事制限や有酸素運動による減量が有効とする成績がすでに報告されている。しかし、論文数は少なく、バイアスも大きいためその質は高くない。このためNASH・NAFLDに対して食事運動療法は強く推奨され、十分な効果が得られない症例に対しては薬物治療が必要であるとしても、その具体的な方法論については検討が緒に就いたばかりといわざるを得ない。どのような生活習慣の改変が長期予後の改善に繋がるかなど今後解決しなければならない課題は多い。

A. NAFLDの現状

脂肪肝を背景とする慢性進行性疾患であるNAFLDは緩徐に肝臓の線維化が進展する単純性脂肪肝と比較的速やかに肝硬変に移行するNASHに概念上分類することが可能である。すでに肝臓に線維化の認められる症例は肝硬変への道を一步踏み出したと考えられるためにNASHとして積極的な介入を行うことに異論はない。では、線維化のない症例の中で速やかに線維化の進展するNASH症例と緩徐にしか線維化が進展しない単純性脂肪肝症例との差異はどのようなものであろうか。この差異を明らかにするためには病期の進展をエンドポイントとする疫学調査が不可欠である。欧米では単純性脂肪肝とNASHの境界領域の症例について、どのような所見を呈する症例をNASHと診断するかについて病理医の意見は必ずしも一致していない。このため予後を視野に入れて論点を集約する試みが今も続けられている¹⁻⁵⁾。

線維化がNASHの診断に重要であることから軽度の肝線維化を鋭敏に検出する方法を開発すれば極めて有用であると誰しも考える。本年もこの点に関する研究が行われている⁶⁻⁸⁾。日常診療で

肝生検を行うことは必ずしも容易ではないために非観血的なNASHの診断法に関する関心が依然高く⁹⁾、線維化進展例の非観血的検出法の開発に向けた研究が続けられている¹⁰⁾。これらを踏まえた最近のNASH・NAFLDの現状についても報告されている¹¹⁻¹³⁾。なかでも、国際共同研究を通じて肝線維化の進展したNASH症例の予後に影響を与える因子が明らかとなり¹⁴⁾、肝硬変を伴ったNASH症例で脂肪肝の軽減される機序として脂肪酸合成能の低下の関与が示唆された点は興味深い¹⁵⁾。

B. 病態を巡る研究の進展

肝線維化の進展における内臓脂肪蓄積や炎症の重要性についてはすでにコンセンサスが得られているが、改めて確認が行われた^{16,17)}。また、osteopontinを介する糖新生亢進と脂肪肝の誘発、肝線維化促進作用も明らかとなった^{18,19)}。鉄過剰になると肝臓では容易にフェントン反応をきたし、酸化ストレスによる肝細胞障害が生じる。このためNASHの病期と肝臓における鉄過剰の程度との間に相関が示された²⁰⁾。ラットのNASHモデルでは鉄をキレートして体外に排泄すると共にNADPH oxidaseの上流に位置するangiotensin IIの作用を低減すれば病態の改善が得られた²¹⁾。果糖やトランス脂肪酸のもたらす肝障害²²⁾や脂肪酸による肝細胞に対する脂肪毒性²³⁾がNASHの病態進展に関与する可能性、VLDL産生における小胞体ストレスなどがNAFLDの病態を修飾する可能性²⁴⁻²⁸⁾も重ねて示された。NASHに対して生活習慣を含めた介入を行わなければ移植肝にさえNASHが再燃することは周知の事実である²⁹⁾。この再燃に関しても小胞体ストレスの関与が示唆されている³⁰⁾。

DGAT1の亢進は脂肪肝の誘因の一つであり³¹⁾、DGAT2活性の亢進はインスリン感受性低

下の直接的な誘因³²⁾であることが示された。また、インスリン、IL-6、TNF- α によるadiponectinの産生制御についても新たな知見が示され^{33,34)}、腸管や脂肪織から放出されるサイトカインを中心とした多因子の重積が肝臓の炎症や障害をもたらすとするparallel hits hypothesisが提唱されている³⁵⁾。

C. 新たな視点からの臨床研究の進展

NASHにおける肝発癌では高齢であることに加え³⁶⁾、飲酒習慣のあるNASH肝硬変症例の発癌率が3.6倍高いとの報告がなされた³⁷⁾。また、糖尿病の合併に加えて喫煙者で高度の線維化を伴う頻度の高いことが示された³⁸⁾。本邦でも検診受診者で新たにNAFLDを発症した症例で喫煙者の多いことが示された³⁹⁾。この他にも、NASHでは大腸癌の合併率が高いとの報告⁴⁰⁾やミトコンドリア電子伝達系のアンカプラー作用を有する抗てんかん剤のバルプロン酸^{41,42)}あるいは腔頭十二指腸切除による吸収不良症候群⁴³⁾がNAFLD発症の新たな誘因として同定されたとの報告、妊娠糖尿病をNAFLD発症の危険因子とする報告⁴⁴⁾、糖尿病の新規発症を重篤な慢性肝疾患の危険因子とする報告⁴⁵⁾なども注目される。当然のことではあるが、高度肥満でなくてもNASHの肝線維化は進展することも示された⁴⁶⁾。

D. 治療を巡る研究の進展

肥満が諸悪の根源であるとするれば、その解消を目指した減量や運動不足の解消が必要であると誰しも考えるであろう。食事制限や有酸素運動による減量が有効とする成績はすでに報告されている。しかし、論文数は少なくバイアスも大きいいためその質は高くないため、NASH・NAFLDに対する有効性の高い治療法はいまだに確立されていないと

言わざるを得ない。このため、2型糖尿病症例を対象に生活習慣に積極的に介入を行うと脂肪肝の改善が得られNAFLDへの進展も抑制できるといった臨床成績⁴⁷⁾や肥満やインスリン抵抗性をきざすラットを用いて運動療法と食事制限といずれがより効果的な治療となり得るかを検討した成績⁴⁸⁾は、どのような生活習慣の改変が長期予後の改善に繋がるかなど今後NASH治療の方針を決める上で避けて通れない課題の克服に向けた取り組みと評価される⁴⁹⁾。

薬物治療に関しては渡辺らの総説が詳しい⁵⁰⁾。成人を対象とした薬物治療では高用量のウルソデオキシコール酸の有用性⁵¹⁾、小児NAFLDを対象としたドコサヘキサエン酸(DHA)治療では肝臓の脂肪含量の軽減効果が報告された⁵²⁾。また、NASHの臨床治験計画を立てる上で考慮すべきエンドポイントや評価項目に関するAASLDの新たな提言もなされた⁵³⁾。抗肥満薬の開発が滞る中、高度肥満者の制御不良な糖尿病の制御を目的とした外科的治療をNASHにまで適応拡大する検討も進められている⁵⁴⁾。

動物実験では前述のように多方面での知見の集積がなされている。その他にも解糖系および脂質合成系に対する転写因子であるcarbohydrate-responsive element-binding proteinを活性化するp300とその抑制因子SIK2の同定が行われ⁵⁵⁾、NAFLDの進展に脂質過酸化最終産物の受容体であるガレクチン-3、microRNA、核レセプターなどの面からの研究⁵⁶⁻⁵⁸⁾も活発に行われた。風船様肝細胞におけるsonic hedgehog蛋白の発現亢進⁵⁹⁾、脂肪肝におけるミトコンドリア形成抑制⁶⁰⁾など新たなbreak throughを予感させる報告にも注目したい。

おさひ

過食や運動不足を背景とした生活習慣病は地球規模で増加を続けており、その対策が急がれる。

小児でも過食と運動不足は裾野を広げており、小児肥満の増加が生活習慣病人口の急増という形で社会に反映されるのも時間の問題となりつつある。しかし、どのような生活習慣の改変が生活習慣病の長期予後の改善に繋がるかなど、基本的なコンセンサスを形成するための情報は乏しく、NASH・NAFLDに対する有効性の高い治療法はいまだに確立されていないと言わざるを得ない。基礎研究に基づく日々新たな知見をもとに、治療薬の開発が鋭意進められている。しかし、そのような薬剤の効果を最大限に引き出すためには過食や運動不足を前もって軽減することが肝要であろう。生活習慣改変に関する質の高い介入試験が求められる。

文献

- 1) Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011; 53: 810-20.
- 2) Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: Interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. 2011; 53: 1874-82.
- 3) Tamimi TI, Elgouhari HM, Alkhoury N, et al. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *J Hepatol*. 2011; 54: 1224-9.
- 4) Caldwell S, Ikura Y, Dias D, et al. Hepatocellular ballooning in NASH. *J Hepatol*. 2010; 53: 719-23.
- 5) Rangwala F, Guy CD, Lu J, et al. Increased production of sonic hedgehog by ballooned hepatocytes. *J Pathol*. 2011; 224: 401-10.
- 6) Martínez SM, Crespo G, Navasa M, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*. 2011; 53: 325-35.
- 7) Chen J, Talwalkar JA, Yin M, et al. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology*. 2011; 259: 749-56.
- 8) Bell LN, Theodorakis JL, Vuppalanchi R, et al.

- Serum proteomics and biomarker discovery across the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 51: 111-20.
- 9) Adams LA, Feldstein AE. Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. *J Dig Dis*. 2011; 12: 10-6.
 - 10) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, et al; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2011; 46: 257-68.
 - 11) Okanoue T, Umemura A, Yasui K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26 Suppl 1: 153-62.
 - 12) Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol*. 2011; 46 Suppl 1: 63-9.
 - 13) Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011; 140: 124-31.
 - 14) Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: An international collaborative study. *Hepatology*. 2011; 54: 1208-16.
 - 15) Nagaya T, Tanaka N, Suzuki T, et al. Down-regulation of SREBP-1c is associated with the development of burned-out NASH. *J Hepatol*. 2010; 53: 724-31.
 - 16) Eguchi Y, Mizuta T, Sumida Y, et al. The pathological role of visceral fat accumulation in steatosis, inflammation, and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2011; 46 Suppl 1: 70-8.
 - 17) Ferreira DM, Castro RE, Machado MV, et al. Apoptosis and insulin resistance in liver and peripheral tissues of morbidly obese patients is associated with different stages of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2011; 54: 1788-98.
 - 18) Kiefer FW, Neschen S, Pfau B, et al. Osteopontin deficiency protects against obesity-induced hepatic steatosis and attenuates glucose production in mice. *Diabetologia*. 2011; 54: 2132-42.
 - 19) Syn WK, Choi SS, Liaskou E, et al. Osteopontin is induced by hedgehog pathway activation and promotes fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011; 53: 106-15.
 - 20) Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011; 53: 448-57.
 - 21) Kaji K, Yoshiji H, Kitade M, et al. Combination treatment of angiotensin II type I receptor blocker and new oral iron chelator attenuates progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 300: G1094-104.
 - 22) Kohli R, Kirby M, Xanthakos SA, et al. High-fructose, medium chain trans fat diet induces liver fibrosis and elevates plasma coenzyme Q9 in a novel murine model of obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010; 52: 934-44.
 - 23) Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010; 52: 774-88.
 - 24) Gentile CL, Frye MA, Pagliassotti MJ. Fatty acids and the endoplasmic reticulum in nonalcoholic fatty liver disease. *Biofactors*. 2011; 37: 8-16.
 - 25) Zheng Z, Zhang C, Zhang K. Measurement of ER stress response and inflammation in the mouse model of nonalcoholic fatty liver disease. *Methods Enzymol*. 2011; 489: 329-48.
 - 26) Rinella ME, Siddiqui MS, Gardikiotes K, et al. Dysregulation of the unfolded protein response in db/db mice with diet induced steatohepatitis. *Hepatology*. 2011 Jul 11. doi: 10.1002/hep.24553.
 - 27) Greene MW, Burrington CM, Ruhoff MS, et al. PKC δ is activated in a dietary model of steatohepatitis and regulates endoplasmic reticulum stress and cell death. *J Biol Chem*. 2010; 285: 42115-29.
 - 28) Gentile CL, Frye MA, Pagliassotti MJ. Fatty acids and the endoplasmic reticulum in nonalcoholic

- fatty liver disease. *Biofactors*. 2011; 37: 8-16.
- 29) Dureja P, Mellinger J, Agni R, et al. NAFLD recurrence in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2011; 91: 684-9.
- 30) Anderson CD, Upadhyya G, Conzen KD, et al. Endoplasmic reticulum stress is a mediator of post-transplant injury in severely steatotic liver allografts. *Liver Transpl*. 2011; 17: 189-200.
- 31) Villanueva CJ, Monetti M, Shih M, et al. Specific role for acyl CoA: Diacylglycerol acyltransferase 1 (Dgat1) in hepatic steatosis due to exogenous fatty acids. *Hepatology*. 2009; 50: 434-42.
- 32) Jornayvaz FR, Birkenfeld AL, Jurczak MJ, et al. Hepatic insulin resistance in mice with hepatic overexpression of diacylglycerol acyltransferase 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108: 5748-52.
- 33) Csak T, Ganz M, Pespisa J, et al. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology*. 2011; 54: 133-44.
- 34) Hajri T, Tao H, Wattacheril J, et al. Regulation of adiponectin production by insulin: interactions with tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 300: E350-60.
- 35) Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010; 52: 1836-46.
- 36) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al; Japan Nash Study Group, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 428-33.
- 37) Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010; 51: 1972-8.
- 38) Zein CO, Unalp A, Colvin R, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011; 54: 753-9.
- 39) Hamabe A, Uto H, Imamura Y, et al. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. *J Gastroenterol*. 2011; 46: 769-78.
- 40) Wong VW, Wong GL, Tsang SW, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2011; 60: 829-36.
- 41) Verrotti A, Agostinelli S, Parisi P, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents receiving valproic acid. *Epilepsy Behav*. 2011; 20: 382-5.
- 42) Lampon N, Tutor JC. A preliminary investigation on the possible association between diminished copper availability and non-alcoholic fatty liver disease in epileptic patients treated with valproic acid. *Ups J Med Sci*. 2011; 116(2): 148-54.
- 43) Tanaka N, Horiuchi A, Yokoyama T, et al. Clinical characteristics of de novo nonalcoholic fatty liver disease following pancreaticoduodenectomy. *J Gastroenterol*. 2011; 46: 758-68.
- 44) Forbes S, Taylor-Robinson SD, Patel N, et al. Increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in European women with a history of gestational diabetes. *Diabetologia*. 2011; 54: 641-7.
- 45) Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P, et al. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *C MAJ*. 2010; 182: E526-31.
- 46) Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity. *J Hepatol*. 2011; 54: 1244-9.
- 47) Lazo M, Solga SF, Horska A, et al; Fatty Liver Subgroup of the Look AHEAD Research Group. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2156-63.
- 48) Rector RS, Uptergrove GM, Morris EM, et al. Daily exercise vs. caloric restriction for prevention of nonalcoholic fatty liver disease in the OLETF rat model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 300: G874-83.
- 49) Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun 15; 6: CD003619.
- 50) Hojo M, Watanabe S. Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2011; 41: 209-16.