

## NASH における耐糖能異常と肝線維化

日野啓輔 川崎医科大学・肝胆膵内科学・教授

研究要旨：NASH は高率に耐糖異常・糖尿病を合併し、糖尿病は肝線維化・肝発癌の危険因子である。NASH の耐糖能異常をより早期の段階で発見すれば薬物療法を行わずとも生活習慣の改善のみで耐糖能異常が是正され、肝病変進展を抑制しうる可能性がある。そこで血糖値、HbA1c 値からは耐糖能異常・糖尿病の合併を認めない 47 人の NAFLD 患者に経口糖負荷試験を行い、耐糖能異常・糖尿病の合併を検索するとともに、どの糖代謝マーカーが NAFLD における肝線維化と関連するかについて検討を行った。糖負荷試験では全体で 74%、線維化進展例に限ると 83% に耐糖能異常・糖尿病を認めた。一方、NAFLD の肝線維化予測には本研究班で開発された WFA<sup>+</sup>-M2BP が優れており、WFA<sup>+</sup>-M2BP 高値の NAFLD 症例は糖負荷試験を行うことで高率に耐糖能異常を見出せる可能性が示唆された。

### 研究協力者

原 裕一 川崎医科大学・肝胆膵内科学・  
講師

仁科惣治 川崎医科大学・肝胆膵内科学・  
講師

### A. 研究目的

NASH は高率に耐糖異常・糖尿病を合併し、糖尿病は肝線維化・肝発癌の危険因子である。NASH の耐糖能異常をより早期の段階で発見すれば薬物療法を行わずとも生活習慣の改善のみで耐糖能異常が是正され、肝病変進展を抑制しうる可能性がある。そこで血糖値、HbA1c 値からは耐糖能異常・糖尿病の合併を認めない NAFLD 患者に経口糖負荷試験を行うことで、より早期の耐糖能異常・糖尿病を見出し、加えて NAFLD における肝線維化進展と関連する糖代謝マーカーを同定することを目的とした。

### B. 研究方法

2009 年 1 月から 2014 年 2 月までに当科において肝生検を行い糖尿病と診断されていない NAFLD 患者 47 例に対して 75g OGTT と肝生検を行った。また、線維化進展群(Brunt stage 2-4) と非線維化進展群(線維化なし又は Brunt stage 1) の 2 群において、種々の糖代謝マーカーを比較検討した。

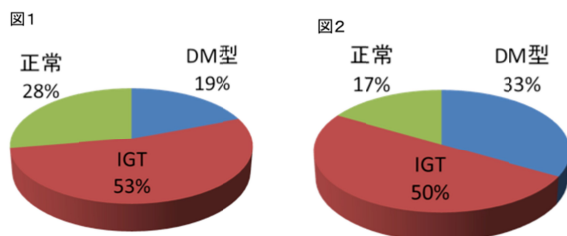
なお本研究は臨床研究に関する倫理委員会の承諾を得て行った。

### C. 研究結果

#### (1) 75g OGTT の結果

血糖値、HbA1c 値からは耐糖能異常・糖尿病の合併を認めない NAFLD 患者の 53% に耐糖能異常、19% に糖尿病を認めた(図 1)。さらに線維化進展群に限ると 50% に耐糖能異常、33% に糖尿病を認めた(図 2)。このように NAFLD 患者では血糖値、HbA1c 値に異常を認めなくとも、高率に耐糖能異常・糖尿病を合

併していると考えられた。



(2) 線維化進展群(Brunst stage 2-4) と非線維化進展群(線維化なし又はBrunst stage 1) の比較非線維化進展群(Brunst stage 0-1) と線維化進展群(stage 2-4) の2群において、性別( $p < 0.01$ )、AST( $p < 0.01$ )、PLT( $p < 0.05$ )、ALB( $p < 0.05$ )、4型コラーゲン7S( $p < 0.01$ )、ヒアルロン酸( $p < 0.01$ )、WFA<sup>+</sup>-M2BP( $p < 0.01$ )、IRI( $p < 0.05$ )、HOMA-IR( $p < 0.01$ )、0-2時間の血糖曲線下面積(血糖 AUC 0-2h) ( $p < 0.05$ )、およびインスリン AUC 0-2h( $p < 0.01$ )で有意差を認めた。また有意差を認めた項目で多変量解析を行ったところ、血糖値、HbA1c値からは耐糖能異常・糖尿病の合併を認めないNAFLDにおける肝線維化と有意に関連する因子は血糖 AUC 0-2h値のみであった(Odds ratio 10.241  $P=0.034$ )。また、有意差こそ認めなかったもののWFA<sup>+</sup>-M2BPもNAFLDにおける肝線維化との関連が強かった(Odds ratio 7.4  $P=0.057$ )。

#### D. 考察

血糖値、HbA1c値からは耐糖能異常・糖尿病の合併を認めないNAFLDにおいて経口糖負荷試験を行うことにより高率に耐糖能異常・糖尿病を見出すことが可能であり、また血糖 AUC 0-2h値は肝線維化の進展を予測するパラメーターであった。しかし、臨床の現場においてNAFLD全例に対して経口糖負荷試験を行うことは不可能であり、糖負荷試験を行う対象症例の絞り込みが必要である。より肝病変が進行し

たNAFLD症例の耐糖能異常を是正するという観点からは、肝線維化進展例において経口糖負荷試験を行う意義があると考えられた。この点においてWFA<sup>+</sup>-M2BPはNAFLDの肝線維化進展と強く関連するマーカーであるため、WFA<sup>+</sup>-M2BP高値のNAFLD症例は経口糖負荷試験を行うよい対象ではないかと考えられた。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, **Hino K**, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. New Susceptibility and Resistance HLA-DP Alleles to HBV-Related Diseases Identified by a Trans-Ethnic Association Study in Asia. *PLoS One*. 2014 Feb; 9(2):e86449.
- 2) **Hino K**, Hara Y, Nishina S. Mitochondrial reactive oxygen species as a mystery voice in hepatitis C. *Hepatol Res*. 2014 Feb; 44(2):123-132.
- 3) Korenaga K, Korenaga M, Teramoto F, Suzuki T, Nishina S, Sasaki K, Nakashima Y, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Moriya T, **Hino K**. Clinical usefulness of non-protein respiratory quotient measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2013

- Dec; 43(12):1284-1294.
- 4) **Hino K**, Nishina S, Hara Y. Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: mechanisms and relevance to hepatocarcinogenesis. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Nov; 28(Suppl 4):93-98.
  - 5) Tomiyama Y, Nishina S, Hara Y, Kawase T, **Hino K**. Hepatic oxidative stress in ovariectomized transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein is augmented through suppression of AMPK/PGC-1alpha signaling. Hepatol Res. 2013 Oct; In press.
  - 6) Nakamura M, Nakashima H, Tsutsumi K, Matsumoto H, Muta Y, Ueno D, Yoshida K, **Hino K**, Urakami A, Tanaka M. First jejunal vein oriented mesenteric excision for pancreatoduodenectomy. J Gastroenterol. 2013 Aug; 48(8):989-995.

- 7) Tomiyama Y, Takenaka K, Kodama T, Kawanaka M, Sasaki K, Nishina S, Yoshioka N, Hara Y, **Hino K**. Risk factors for survival and the development of hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. Intern Med. 2013 Jul; 52(14):1553-1559.

## 2. 学会発表

なし

## F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし