

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

肝がん発症予防栄養支援システムの開発・テキスト作成に関する研究
分担研究者 難波光義
兵庫医科大学病院 病院長

研究要旨：近年代謝異常を背景とした非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) は増加の一途をたどっている。そのため肝炎ウイルス感染者において NAFLD 合併の頻度が増加することも予想される。本年度は NAFLD 患者への栄養指導介入を行う臨床研究の継続に加え、B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染者における NAFLD 合併の検討の意義について検討した。HBV 陽性者 178 例の肝生検組織の検討では、脂肪化は 96 例に存在し、うち 39 例は肝細胞の風船化を伴い非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 合併が疑われる所見であった。これらの例では肝線維化の進行している率が高く、NASH 合併が HBV 感染者において肝病態の進行を促進している可能性が示唆された。今後は HBV 感染者の肝硬変・肝臓治療においても、NAFLD/NASH の影響について考慮して行く必要があると思われる。

共同研究者

西口修平 兵庫医科大学 肝胆膵科 主任教授
榎本平之 兵庫医科大学 肝胆膵科 准教授

A. 研究目的

慢性肝疾患、近年の抗ウイルス治療の進歩に伴い、将来的にウイルス性肝炎の患者の減少が予想され、今後アルコール性肝障害や代謝異常を背景とした非アルコール性脂肪肝 (Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) といった非ウイルス性の肝疾患増加が予想されている。特に NAFLD の重症型である非アルコール性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis: NASH) は今後の肝疾患診療において重要な位置を占めると考えられている。そのため NAFLD への栄養指導介入による臨床経過への影響を検討する研究を立案し、昨年度より開始して継続している。

一方生活習慣の変化によって、肝炎ウイルス感染者において NAFLD 合併の頻度が増加することも予想される。C 型肝炎ウイルスは肝組織に脂肪化をもたらすことが知られていることもあり、HCV 感染者における NAFLD の合併に関する検討は数多

くなされて来た。しかしながら B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染者における NAFLD 合併の検討は少ないため、その意義について検討した。

B. 研究方法

1) NAFLD への栄養指導介入による研究

兵庫医科大学で NAFLD と診断された外来患者に Subjective Global Assessment (以下 SGA)、生活習慣アンケート、身体計測 (Inbody720)、食事摂取量調査 (以下 QNA)、血液検査を行う。研究分担者が本研究の説明を行い介入に同意が得られた症例 (介入群) では、栄養指導と運動療法等を含めた栄養指導を受ける。一方介入同意が得られない症例 (非介入群) では月 1 回の血液検査を含む通常診療のみとする。そして患者診療録より、年齢、性別、原疾患、身長、体重、喫煙歴、血圧、血液検査値 (AST/ALT ratio, Plt, Glu, HOMA-IR, Alb, フェリチン, TG, Zn, 4 型コラーゲン 7S 等) を抽出して、その経過を追跡するものである。

2) B型肝炎ウイルス(HBV)陽性者の NAFLD 合併に関する研究

当院で肝生検を施行した HBV 陽性者を対象とした。日本消化器病学会の NAFLD/NASH 診療ガイドラインに基づき、組織学に肝脂肪化の有無を「5%未満で脂肪肝無、5%以上を脂肪化あり」として判定した。さらに脂肪化が存在し、かつ風船化(ballooning)の形態をとる肝細胞障害を認める症例は、NASH に類似した病態の合併と判定した。

脂肪化なし症例を A 群、脂肪化を伴う症例のうちで風船化を伴う B 群、脂肪肝に加えて風船化を認める C 群(肝細胞障害あり:NASH 合併疑い)に分類し、採血データを比較した。

C. 研究結果

1) NAFLD への栄養指導介入については、昨年度に継続して行った。NAFLD 症例では標準体重を上回り、高脂血症・高尿酸血症・糖尿病などの代謝異常を合併していた。また食事摂取については、炭水化物・糖質の摂取の比率が高値の傾向であった。栄養指導介入によって AST, ALT や IRI の低下を生じる症例が認められた。

2) 当院で施行した HBV 陽性者 178 例の組織を検討した。年齢は 47.5 ± 12.6 歳であり、性別は男性 97 例、女性 81 例であった。HBV-DNA 量のタイターは中央値 $3.4 \log \text{ copy/ml}$ (検出せず ~ 9.1) であり、74 例が抗ウイルス薬を内服していた。

組織学的に脂肪化を認めない症例(A群)は82例であった。一方脂肪化は96例に存在し、肝細胞の風船化を伴わない症例(B群)が37例、風船化の形態をとる肝細胞障害を認める症例(C群)が39例であった。

C群ではBMI、フェリチン、HOMA-IRが有意に高値であり、組織形態と同様に臨床データからも

NASH に類似した病態の合併が疑われる結果であった。またC群では線維化の進行した症例(F3またはF4stage)の比率が高かった。

D. 考察

糖尿病や脂質異常症を背景に発症する NAFLD かの重症型である NASH は、肥満者の多い欧米においてすでに肝硬変や肝がんの原因として重要な位置を占めている。本年度は NAFLD 患者への栄養指導の介入による臨床経過の研究の継続に加え、HBV 感染と脂肪肝合併について検討を行った。

NAFLD/NASH に関する診断基準については、ウイルス性肝炎その他の原因疾患が除外されている前提で定められている。したがって肝炎ウイルス感染者において NASH を組織学的に確定する基準は、現時点では確立していない。

そのため本検討では NAFLD/NASH 診療ガイドラインに準じて分類を行った。NASH 合併が疑われる症例では肝線維化の進行している率が高く、NASH 合併が HBV 感染者の病態進行を促している可能性が示唆された。

一般的に腹部超音波などによって脂肪肝と判定されるのは、約 30%の脂肪化を生じた場合であるが、組織学的には5%以上で脂肪化があると判定される。そのため本検討では178例のうち軽度の症例も含めると、半数以上の96例で脂肪化を認めていた。現代の生活習慣病の増加を鑑みるに、今後はHBV感染者においてもNAFLD合併の影響は無視できないものになると思われる。その点で本検討はNAFLD患者の診療のみならず、新たな視点からの肝硬変や肝がんの診療への貢献も期待できる。

E. 結論

HBV 感染者において脂肪肝、特に NASH と推定される病態が存在すると、肝疾患の進行が促進される可能性がある。今後その機序も含め、さらに詳細な検討を行いたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表および学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし