

学位論文内容要旨

論文題目

非アルコール性脂肪肝炎における病態生理
についての検討

指導（紹介）教授：河田 純男

申請者氏名：三沢 慶子

【背景】非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)における診断法の確立に寄与するため、NASH と脂肪肝(fatty liver: FL)の臨床的な差異について検討した。また、NASH の病態成立に重要な役割を担っている脂肪酸 β 酸化に着目し、絶食時におけるケトン体の測定という全く新しい角度から、NASH における脂肪酸代謝異常について検討を行った。

【方法】1：対象は、NASH36 例、FL14 例である。一般血液生化学検査(AST、ALT、 γ -GTP、ZTT、血小板数、総コレステロール、トリグリセリド、インスリン、血糖)、フェリチン、ヒアルロン酸、インスリン様成長因子(IGF-1)、CD4/CD8、Th1/Th2、レプチン、アディポネクチン、総プラスミノージェンアクチベーターインヒビター(tPAI-1)、遊離脂肪酸を測定し、両群間の差異を検討した。NASH における、呼気臍レベル CT における内臓脂肪面積(visceral fat area : VFA)、病理組織学的進展度と、各検査項目との相関性について検討した。

2：対象は NASH 4 名と、コントロール 3 名である。絶食 12 時間後、15 時間後、18 時間後に採血を行い、ケトン体分画(総ケトン体、アセト酢酸、 β ヒドロキシ酪酸)、血糖、インスリン、遊離脂肪酸、トリグリセリド、リポ蛋白分画を測定し、脂肪酸 β 酸化について検討した。

【結果】1：NASH 群では年齢が高く、女性が多い傾向があり、糖尿病と高血圧の合併率が有意に高かった。血清インスリン値、HOMA-IR は、NASH 群 で有意に高値であり、75gOGTT 負荷試験で、NASH におけるインスリンの持続高値を認めた。IGF-1 は NASH 群で有意に低値であった。AST、ALT、フェリチン値、ZTT、ヒアルロン酸、レプチン、Th1/Th2 は、NASH 群で有意に高値であった。NASH 群では、アディポネクチンと VFA に負の相関が認められ、フェリチンと VFA の間に正の相関が認められた。NASH 群における組織進展度と血小板数に相関性がみられた。

2：NASH 症例 4 例中 3 例は、絶食試験においてコントロールと有意差なくケトン体上昇がみられたが、1 例のみでケトン体の上昇がごく軽微に止まった。この症例では、インスリン、中性脂肪、リポタンパク分画の VLDL%が高値であった。同症例では BMI は 23.9 と肥満はみられないが、呼気臍レベル CT における VFA は 210cm²と、高度の内臓脂肪蓄積を認めた。

【結論】NASH において、FL と相違を示すバイオマーカー所見が明らかとなった。また、NASH 症例の中には脂肪酸 β 酸化障害を有する者が存在することが示唆された。

平成 19年 2 月 2 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 三沢 慶子

論文題目：非アルコール性脂肪肝炎における病態生理についての検討

審査委員：主審査委員

藤井 順逸



副審査委員

高田 善寿



副審査委員

山川 光徳



審査終了日：平成 19年 2 月 1日

【 論文審査結果要旨 】

過食や食生活の欧米化、運動不足による肥満人口の急増に伴い非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)が増加している。その中で、進行性で肝硬変や肝癌へと進展する非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)を単純性脂肪肝(fatty liver: FL)と区別する事が重要である。現在 NASH の鑑別は肝生検による病理組織検査によってのみ可能であるが、対象とする患者数が膨大な上に侵襲を伴うため、簡便で信頼のおける検査法の開発が求められる。本研究では、NASH36例とFL14例について、一般血液生化学検査に加えて10項目以上に及ぶ検査を行い、内臓脂肪面積・病理組織学的進展度を調べた結果と併せて、NASHの診断に有効な検査項目がないか検討を行った。また、NASH4例・コントロール3例については絶食後の血液検査を行い、血中ケトン体量を測定することで、脂肪酸β酸化能についても検討した。

その結果、NASHは年齢が高いほど、性別では女性に多かった。NASH群では、血清インスリン値・HOMA-IR値が高く、糖尿病と高血圧の合併率が有意に高かった。またAST・ALT・フェリチン値・ZTT・ヒアルロン酸・レプチン・Th1/Th2・オステオポンチンがNASH群で有意に高値を示した。さらに、NASH群で絶食時のケトン体量を測定した結果、3例ではほぼ正常の上昇を示したが、1例では軽微にとどまり、β酸化能の異常が考えられた。得られた結果の総合的評価から、インスリン抵抗性と肝線維化マーカー・レプチン・フェリチン・Th1/Th2・オステオポンチンが高値を示す事がNASHの診断の参考となることが示唆された。また、血小板の減少はNASHの進展度の指標となる可能性も示された。さらに、例数は限られるものの、脂肪酸β酸化能に障害を有するNASH症例が見いだされたことで、NASHでは指摘されているミトコンドリア形態異常に加えて、機能障害を伴う可能性が示された。

本論文は、NASHとFLを識別するバイオマーカーの候補を見いだすことで診断法への適用の可能性を示し、さらにミトコンドリア機能障害の関与を示唆する結果を提示しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと判断した。

(1, 200字以内)