

非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明と診断法、 治療法の開発に関する研究

研究代表者: 岡上 武(社会福祉法人恩賜財団大阪府済生会吹田病院)

研究の背景と目的

非飲酒者でありながら大量飲酒者肝障害のアルコール性肝障害(脂肪肝、アルコール性肝炎、肝硬変、肝癌)と同様の病変が肝臓に見られる病気を非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)と称し、この中には予後良好の単純性脂肪肝(SS)と肝硬変や肝癌に進行する非アルコール性脂肪肝炎(NASH)がある。NAFLD患者の多くは肥満・糖尿病・高血圧・脂質異常症などのいわゆる生活習慣病を有し、わが国は1000万人ものNAFLD患者がいて、うち200万人はNASHと推定されているが、その病態・予後・治療などは不明な点が多い。これらを明らかにするために、多数例の糖尿病患者の肝障害の実態、NASH肝癌の特徴やNASH発症の遺伝的素因などを明らかにする事とした。

研究の方法

1) 糖尿病患者の肝障害実態解明の大規模データベース作成、2) NASH起因肝癌の実態解明、3) 血液生化学検査によるSSとNASHの鑑別法、4) 遺伝子解析(ゲノムワイドスクランによるSNP解析)によるNASH発症感受性遺伝子の解析、5) NASH治療指針の確立

研究の成果

1) 糖尿病患者5583例(男性:3189例、平均年齢61.7歳、女性:2394例、平均年齢64.2歳)の30%以上に肝障害を認め、B型やC型肝炎感染者やアルコール性肝障害を合併する者は少数で、肝障害患者の80%以上はNAFLDで、肝組織検査ではNAFLDの60%以上がNASHであった。2) NASH起因肝癌87例では男性54例、女性33例で、平均年齢は72歳(68-75歳)で多くは進行したNASHから癌が発生していたが、男性例ではあまり進行していないNASHからも発癌し、腫瘍マーカー正常例が多く、肝癌早期発見には定期的な画像検査が重要と判明した。3) 血液検査の中で血清フェリチン値、インスリン値(IRI)、線維化マーカーであるIV型コラーゲン7sを組み合わせると、SSとNASHの鑑別が可能となった。4) NASH発症・進展の感受性遺伝子を染色体22番上に同定し、その遺伝子はPNPLA3であることが判明した。

今後の課題と展望

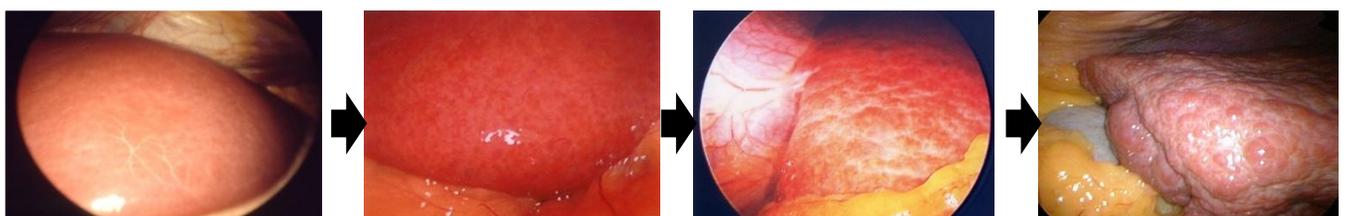
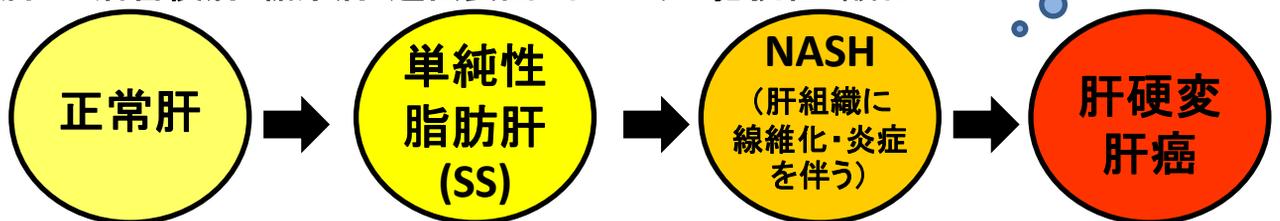
NAFLDの病態は不明な点が多く、今後病態解明の研究は必要。さらに長期フォローによる予後の解明やSNP解析に基づく遺伝的素因を有する患者のフォロー、さらに治療法の確立が重要である。

NASH・NAFLDの成因

生活習慣病(肥満・糖尿病・高血圧・高脂血症等)の合併で高まるリスク

なぜNASHになるのか?

肥満・生活習慣病・糖尿病・遺伝要因・インスリン抵抗性・酸化ストレス



正常肝から脂肪肝、NASH, NASH肝硬変への進展