

# 論文内容要旨

The relationship between NAFLD and the risk factors of cardiovascular disease

(NAFLD と心血管疾患危険因子の関連性について)

1) Efficacy of probucol for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label pilot study.

(NASH におけるプロブコールの有効性について)

Hepatology Research, 44: 429–435, 2014.

2) Eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio as a possible link between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease.

(エイコサペンタエン酸/アラキドン酸比からみた NAFLD と心血管疾患の関連)

Hepatology Research, 2014, in press.

主指導教員：茶山 一彰教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田妻 進教授

(病院 総合診療医学)

副指導教員：北台 靖彦准教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

石飛 朋和

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

非アルコール脂肪性肝疾患（NAFLD）は、生活習慣病の消化器表現型として位置づけられ、非アルコール性脂肪肝から、肝硬変への進展や肝癌合併を惹起し得る非アルコール性脂肪肝炎（NASH）を包括する広範な疾患概念である。食生活の欧米化により本邦におけるNAFLDが増加傾向を認め、最新の大規模調査ではNAFLD有病率が29.7%と報告されている。また近年、本邦でも非B非C型肝癌が増加しており、NASH起因の肝癌が増加していると考えられている。NAFLDの主要な死因として心血管疾患、肝癌以外の悪性腫瘍、ついで肝硬変や肝臓癌などの肝臓関連疾患であることが報告されている。NAFLD/NASHは心血管イベントの合併率が高く、循環器領域ではNAFLDは心血管イベントの独立したリスク因子であり心血管イベントのマーカーであると報告されている。一方、NAFLDは脂質異常症、糖尿病、高血圧、肥満などの生活習慣病を伴うことが多く、その進展には酸化ストレスやインスリン抵抗性が関与している。従って、心血管疾患リスク改善とNAFLDの両者に対する対策が重要と考えられる。

NAFLD/NASHの病期進展には酸化ストレスやインスリン抵抗性を中心に様々な生活習慣病因子が重要な役割を果たしている。従って、合併疾患に応じて様々な治療が必要になると考えられる。心血管疾患がNAFLDの主死因の一つであることから、心血管疾患のリスク因子である脂質異常症を合併したNASHにおける治療の有効性を脂質異常改善薬プロブコールを用いて検討した。プロブコールは、強い抗酸化作用を有することや脂肪に蓄積しやすい性質を持つため脂肪肝での抗酸化作用が期待される薬剤と考えられる薬剤である。脂質異常症を伴うNASH26症例（男性4例、女性22例、年齢35～77歳）を対象に、12ヶ月間プロブコール500mg/日の投与を行い、治療前後における臨床検査所見・組織学的変化について検討した。その結果、トランスアミナーゼ、総コレステロール、尿中8-hydroxy-2-deoxyguanosine, HbA1c, HOMA-IR, フェリチン, 7Sコラーゲン, ヒアルロン酸は有意に低下し、肝障害、脂質異常、インスリン抵抗性や酸化ストレスの改善を認めた。Fibroscanを用いた肝のElasticityは、 $8.8 \pm 6.8$ から $6.6 \pm 4.0$  kPaに有意に改善していた。組織所見では、NAFLD activity score (NAS) が $4.2 \pm 1.4$ 点から $3.4 \pm 1.6$ 点へと有意に改善し、線維化stageが $1.6 \pm 0.8$ から $1.3 \pm 1.1$ へと改善傾向であった。NASHの肝組織像はNAS改善が61.1%、不変11.1%、増悪27.8%で、線維化改善が38.9%、不変44.4%、悪化16.7%であった。NASHの自然史では、線維化改善は21%、不変41%、悪化38%と報告されており、脂質異常症合併NASHに対するプロブコールは、脂質異常症の改善を介する動脈硬化性疾患予防のみならずNASH治療にも有用であることが示された。

心血管疾患がNAFLDの主死因の一つであることが知られているが、NAFLDに脂質異常症の合併が多いこと以外はリスク因子の検討がなされていない。エイコサペンタエン酸（EPA）の摂取は心血管イベントを抑制することやEPA/アラキドン酸（AA）比が動脈硬化の指標となることが知られている。脂質異常症の治療においてHMG-CoA還元酵素阻害剤へ高純度EPAを追加投与することで、心血管イベントを19%低下させることや、EPA/AA比が低いことが動脈硬化性疾患のリスク因子の

一つとして知られている。本邦ではEPA摂取量が年々減少してきているが、中でもNAFLD患者はn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取量が少ないことが報告されている。本検討では、死因の1位が心血管疾患であるNAFLDと、動脈硬化を予測するEPA/AA比との関連性の報告はないため、既報の都市部健康者の年齢別EPA/AA比を参照し、組織学的に診断したNAFLD254症例(男性144例, 女性110例)を対象に、35歳未満, 35歳から44歳, 45歳から54歳, 55歳から64歳, 65歳以上で層別化し、EPA/AA比, 臨床検査所見, 組織学的所見について解析した。NAFLDのEPA/AA比は都市部健康者と同様に年齢とともに上昇する。各年齢で都市部健康者のEPA/AA比と比較すると、44歳までは同等であったが45歳以上は同年齢の都市部健康者に比しNAFLDの方が低かった。NAFLDは、年齢が増加するとともにEPA/AA比の増加を示し、Body Mass Index, 総コレステロール, LDLコレステロール, HDLコレステロール, 肝脂肪化の有意な低下を示した。また、空腹時血糖, HbA1c, 線維化stageは年齢が増加するとともに有意に悪化していた。日本人では、総コレステロール250mg/dL以上の高脂血症患者の薬物治療開始前(コントロール群, n=4854)のEPA/AA比の平均値は0.60と報告されており、NAFLDのEPA/AA比の平均値0.32は低い。EPA/AA比 $\geq$ 0.32のNAFLDは、0.32未満のNAFLDに比し、LDL/HDLコレステロール比が有意に低く、空腹時血糖, HOMA-IRが有意に高かった。NAFLDは、EPA/AA比が低く心血管疾患の高危険群と考えられ、EPA/AA比を改善させる食事療法や薬物療法は心血管疾患予防とNAFLD改善に重要であると考えられた。NAFLDにおけるEPA/AA比の変化は、心血管疾患の危険予測因子、また食事・薬物療法の効果評価マーカーとなりうる可能性が示唆された。

NAFLD進展抑制には生活習慣病全体の管理・治療を行うことが重要と考えられるが、心血管疾患の危険回避を合わせた精査加療が重要と考えられた。