

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	北 島 央 之
論文審査担当者	主 査 本 田 孝 行 副 査 中 山 淳 ・ 駒 津 光 久
論文題目	Association between endotoxemia and histological features of nonalcoholic fatty liver disease (非アルコール性脂肪性肝疾患における組織像とエンドトキシン血症との関連)
(論文の内容の要旨)	
<p>【目的】 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は世界的に罹患率が増加している慢性肝疾患であり、なかでも肝硬変や肝臓に進展しうる非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) が問題となっている。NASH の発症機構として、肝細胞への脂肪沈着 (脂肪肝) に様々な hit が加わり、炎症・線維化が生じると推測されている。その hit の有力な候補としてエンドトキシン (LPS) が挙げられる。腸管で産生され門脈を介して肝臓に流入する LPS が NASH 発症に関与している可能性がマウスの実験で示されているが、ヒト NASH ではその関与は不明である。また LPS は半減期が短く肝臓で処理されるので、門脈血中の濃度を直接測定するのは困難であり、LPS 結合蛋白 (LBP) や抗エンドトキシンコア抗体 (EndoCab IgG) が LPS 血症の surrogate marker として使用されている。本研究では、LBP および EndoCab IgG と NAFLD の病理組織像の間に関連があるか検討した。</p> <p>【方法】 2009 年から 2015 年にかけて当院で肝生検を施行し、NAFLD と診断された 126 例を対象とした。肝生検当日に採取・冷凍保存した血清を用いて、ELISA 法で LBP・EndoCab IgG を測定した。生検組織は Brunt らの分類に従い脂肪沈着、肝細胞のパルーニング (風船状膨化変性)、小葉内炎症、線維化に関してスコア化し、LBP・EndoCab IgG との関連を検討した。また血液検査所見についてもその関連性を評価した。群間比較には Kruskal-Wallis test、Bonferroni 法、相関解析は Spearman 法を用いた。</p> <p>【結果】 LBP は脂肪沈着、パルーニングのスコアの増加に伴い上昇する傾向にあったが ($r=0.38$、$P<0.0001$; $r=0.23$、$P=0.01$)、小葉内炎症や線維化のスコアとは相関を認めなかった。EndoCab は何れの病理スコアとも相関なく、LBP との間にも相関を認めなかった。LBP は CRP、AST、ALT、フィブリノーゲンなどの炎症に関連する臨床データと有意な相関を認めた。一方、EndoCab IgG は年齢、IgG、ヒアルロン酸と正の相関、血小板数と負の相関を認めた。</p> <p>【結論】 本研究からは LPS が NASH 進展への強力な hit となっていることは証明できなかったが、新たな LPS surrogate marker の開発により NASH 発症への LPS の関与が今後明らかになるかもしれない。また LBP が脂肪沈着と相関することから、LBP と脂質代謝との関連が示唆された。</p>	