

<特集「肥満とがん」>

肥満と肝がん

角 田 圭 雄*

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

Obesity and Liver Cancer

Yoshio Sumida

*Department of Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

従来、肝がんの主因であった肝炎ウイルスの制御に伴って、飲酒や肥満、糖尿病などの生活習慣に関連する肝がん（代謝関連肝がん）が増加している。メタボリック症候群の肝臓での表現型とされる非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD）の10~20%に非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis: NASH）が存在し、NASHの中でも肝線維化進行例は肝発がんのリスクが高い。今後、肝がん死亡を抑制するには多数のNAFLD症例からNASH線維化進展例を効率的に拾い上げ、糖尿病などの生活習慣病の厳重な管理と肝がんのサーベイランスが重要となる。消化器内科では2013年1月より京都府初の脂肪肝専門外来を開設して、NASH拾い上げのための各種スコアリングシステム、フィブロスキャン、patatin-like phospholipase domain containing protein 3 (PNPLA3) 遺伝子多型の測定を導入し、NAFLD連携パスを活用して医療連携を推進するなどの取り組みを行い、代謝関連肝がんの予防と早期発見に努めている。

キーワード：肥満、インスリン抵抗性、肝細胞癌、非アルコール性脂肪肝炎、糖尿病。

Abstract

Since viral hepatitis which is the leading cause of hepatocellular carcinoma (HCC) has been well-controlled, the prevalence of HCC which is associated with lifestyle such as alcohol, obesity, and diabetes (metabolism-associated liver cancer: MALC) is now increasing. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) exists in 10-20% of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) which is known as a hepatic manifestation of metabolic syndrome. Patients with NASH, especially with severe hepatic fibrosis, are at high risk for the development of HCC. Therefore, it is important to pick up NASH patients with severe fibrosis among a large population with NAFLD and manage their lifestyle-related diseases or diabetes with HCC surveillance. Therefore, we started specialty outpatient clinic for fatty liver on July 2013 in the Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyoto Prefectural University of Medicine. In order to detect NASH or severe fibrosis, we determine a variety of non-invasive scoring systems, FibroScan, and the patatin-like phospholipase domain containing protein 3 (PNPLA3) genetic polymorphism. We are trying to develop medical cooperation by using the critical path for the prevention and early detection of

平成26年12月25日受付

*連絡先 角田圭雄 〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上る梶井町465番地
sumida@koto.kpu-m.ac.jp

MALC.

Key Words: Obesity, Insulin resistance, Hepatocellular carcinoma, Nonalcoholic steatohepatitis, Diabetes.

はじめに

わが国の原発性肝癌の95%を占める肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) は、背景に慢性肝疾患を有し、そのほとんどがB型およびC型肝炎ウイルスによる。近年、C型肝炎ウイルスは経口の直接型抗ウイルス薬の登場により80~90%の確率でウイルス排除が可能となり、B型肝炎ウイルスは核酸アナログ製剤によって病態制御は容易となった。近年、ウイルス肝炎を原因とするHCCが減少し、ウイルス陰性のいわゆる非B非C肝癌の増加が懸念されている。非B非C肝癌の増加の一因として、肥満や糖尿病などの生活習慣病に起因するHCCの増加が挙げられる。そこで本稿では肥満とHCCとの関連性についてわれわれの研究成果を含めて概説する。

非B非C肝癌の増加

日本肝癌研究会全国原発性肝癌追跡調査によると、非B非C型肝癌の割合は1992年から2005年の13年間で11%から21%へと倍増している。京都府立医科大消化器内科(2008~2013年)の検討でもC型肝炎60%、B型肝炎13%、非B非C27%と全国の成績とはほぼ同様である。Tateishiらによる全国多施設共同研究の結果によると非B非C型肝癌の多くはアルコール性肝疾患 (alcoholic liver disease: ALD)か非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)のいずれかを背景に持つ¹⁾。そこで東京大学の小池らはこのような生活習慣に起因する肝癌を代謝関連肝癌 (metabolism-associated liver cancer: MALC)と命名している。

肥満と肝がん

肥満が癌のリスク因子となることが大規模な疫学研究により明らかにされている^{2,3)}。米国の

90万人を16年間前向きに追跡した結果の中で、body mass index (BMI) 35以上の肥満者の肝癌死亡リスクは、男性4.52倍、女性1.68倍と報告された²⁾。国内ではMutoらが非代償性肝硬変622例を検討し、男性、糖尿病、BMI高値、AFP 20 ng/ml以上、血清アルブミン低値が肝発癌の危険因子であった⁴⁾。

肥満による肝発癌機序(図1)として、インスリン抵抗性すなわち高インスリン血症が挙げられる。インスリンはインスリン受容体基質 (insulin receptor substrate-1: IRS-1)を活性化し、phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt経路を介して発癌や細胞増殖を促進したり、肝臓でのinsulin like growth factor-binding protein 1 (IGF-BP1)やIGF-BP2といったIGF-1結合蛋白質の合成低下をもたらす。活性のある遊離型IGF-1を増加させる。IGF-1は抗アポトーシス、VEGF産生を介した血管新生亢進、細胞増殖活性の増強などにより腫瘍の発現・進展に影響する。さらにTNF- α 、IL-6などの炎症性サイトカインが、肝発癌に促進的に働く可能性が指摘されている。IL-6はSTAT3を活性化して細胞増殖や抗アポトーシス作用をもたらす。TNF α は発癌促進作用を有するc-Jun-NH2-terminal kinase-1 (JNK-1)、nuclear factor-kappa B (NF- κ B)、mammalian target of rapamycin (mTOR)、extracellular signal-regulated kinase (ERK)などの活性化をもたらす。これらのシグナル伝達は今後のHCCの治療標的としても期待される。酸化ストレスによるDNA障害に起因する遺伝子の不安定性が発癌に繋がる可能もあり、鉄過剰はその一因となる。また近年小胞体ストレスがTNF α などの炎症性サイトカインと協調して肝発癌を促進することが見出された。さらに肥満者においてグラム陽性菌が増加するなどの腸内細菌叢の変化が注目されており、それに伴う二次胆汁酸であるデオキシコール酸 (deoxy-

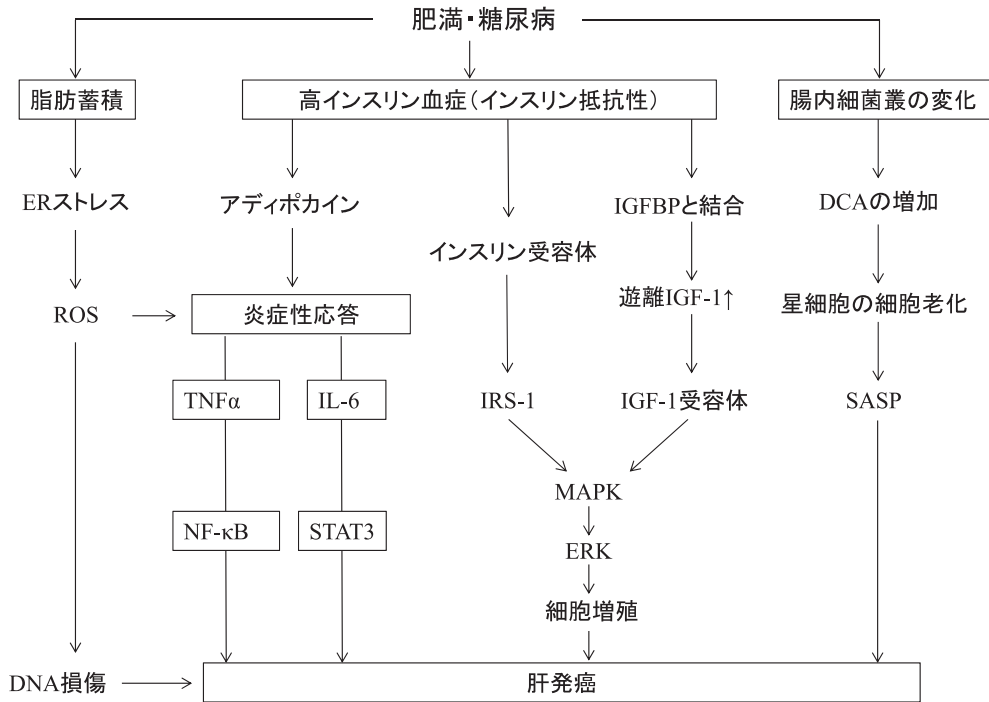


図1 肥満が肝発癌を引き起こす機序

ER: endoplasmic reticulum, ROS: reactive oxygen species, TNF α : tumor necrosis factor α , IL-6: interleukin-6, STAT3: signal transducer and activator of transcription 3, NF- κ B: nuclear factor-kappa B, IGFBP: insulin like growth factor binding protein, IGF: insulin like growth factor, IRS: insulin receptor substrate, MAPK: mitogen-activated protein kinase, ERK: extracellular signal-regulated kinase, SASP: senescence-associated secretory phenotype

cholic acid: DCA) の増加が肝星細胞の細胞老化を惹起し、細胞老化を起こした細胞から炎症性サイトカイン、ケモカイン、細胞外マトリックス分解酵素など、炎症や発癌を促進する種々の蛋白質を細胞外に分泌する SASP (senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれる現象を引き起こし、発癌に繋がる⁵⁾。今後、腸内細菌の制御により肝発癌抑制が可能となるかもしれない。

糖尿病と肝がん

El-Serag らが米国の退役軍人を対象とした大規模コホート研究で、173,643 人の糖尿病患者と 50,620 人の非糖尿病患者を比較し、糖尿病併患者の HCC の発現リスクは 2.16 倍と報告した。国内では 1991 年から 2000 年の 10 年間の糖

尿病患者 18,385 例の死因を検討すると、悪性腫瘍の中で最も多かったのは HCC 8.6% であった。さらに厚生省「多目的コホート研究」Japan Public Health Center -based Prospective Study から、糖尿病のある人はない人に比べての発癌リスクが男性 2.24、女性 1.94 と報告された。そこで日本糖尿病学会と日本癌学会合同の糖尿病と癌に関する委員会が設立され、糖尿病患者では膀胱癌、大腸癌、肝癌の発生率が有意に高いことが示された⁶⁾。最近のメタアナリシスでは糖尿病は HCC の全生存率や無再発生存率にも悪影響を及ぼすことが明らかとなっている。一方、糖尿病治療薬と肝発癌についてはインスリンやスルフォニルウレア剤などが発癌を促進し、メトフォルミンやピオグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善薬が発癌を抑制するとの

データがあるが、結論には達していない。2014年には日本肝臓学会と日本糖尿病学会が合同の肝臓病と糖尿病・代謝研究会が発足するなど、肝臓と糖尿病のinteractionが注目されている。今後、肝発癌抑制や肝疾患関連死亡 (liver-related mortality: LRM) の低下を目指した糖尿病の治療戦略を構築する必要がある。

NASH/NAFLD と肝がん

国内外のガイドラインでは飲酒量が少なく (エタノール換算で男性: 30 g/day [210 g/week], 女性: 20 g/day [140g/week] 未満), 画像診断あるいは肝組織で肝脂肪化を認めるものを NAFLD と定義する^{7,8)}。NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 研究によると, NAFLD の死因は心血管イベント (25%), 悪性腫瘍 (24%), 肝疾患 (6%) の順で一般人口の肝疾患での死亡が 11 位 (1%) であるのに比べると NAFLD は LRM のリスクが高い。しかし, NAFLD には LRM のリスクの高い非アルコール

性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) と, LRM のリスクの低い非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver: NAFL) に分類される。国内外の NAFLD/NASH の臨床および研究の進歩は表 1 に示す通りであり, 2012 年に米国でガイドライン⁷⁾ が発表され, 国内でも 2014 年 4 月に日本消化器病学会から NAFLD/NASH 診療ガイドライン⁸⁾ が発刊された。

NASH 発症のメカニズムは明らかでないが, 脂肪蓄積 (内臓, 筋肉), インスリン抵抗性, 2 型糖尿病⁹⁾ などの生活習慣因子に加えて, 閉経¹⁰⁾ や加齢による内分泌因子 (成長ホルモン¹¹⁾, 性ホルモン¹²⁾, 酸化ストレス¹³⁾ (鉄, 遊離脂肪酸など), 腸内細菌, 歯周病菌¹⁴⁾ やピロリ菌¹⁵⁾ などの細菌因子などの多因子がその病態に関与する ("Multiple parallel hits hypothesis")。近年, 遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) と NAFLD/NASH 発症の関連が注目されている。厚生労働省 NASH 研究班 (代表研究者: 済生会吹田医療福祉センター総長, 本学名誉教

表 1 NASH/NAFLD 研究と臨床の進歩

| 年 | 米国 | 日本 |
|------|--|---|
| 1980 | NASH の概念提唱 (Ludwig) | |
| 1986 | NAFLD の概念提唱 (Schaffner) | |
| 2000 | | The 3 rd JSH Single topic conference : NASH |
| 2006 | | NASH・NAFLD の診療ガイド |
| 2008 | PNPLA3 SNP の発見 (Romeo) | 厚生労働省 岡上班 発足 |
| 2009 | | NASH コンセンサスミーティング (日本肝臓学会総会) |
| 2010 | NASH に対するビタミン E の有効性が報告される (PIVENS 試験) | JSG-NAFLD 発足 The 9 th JSH Single topic conference: NASH NASH・NAFLD の診療ガイド 2010 |
| 2012 | AASLD/AGA ガイドライン | |
| 2014 | NASH に対する obeticholic acid の有効性が報告される (FLINT 試験) | 日本消化器病学会診療ガイドライン 日本肝臓学会 NASH 診断ワーキンググループ発足 第 1 回肝臓と糖尿病・代謝研究会 |

NASH: nonalcoholic steatohepatitis, NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease, JSH: Japan Society of Hepatology, PNPLA3: patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, JSG-NAFLD: Japan Study Group of NAFLD, AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases, AGA: American Gastroenterological Association

授：岡上武先生)において22番染色体近傍の patatin-like phospholipase domain containing protein 3 (PNPLA3) SNP が日本人においても NASH への進展に寄与することが明らかになり¹⁶⁾、肝発癌リスクとも関連する。欧米に比して日本人における NAFLD の肝発癌や長期予後に関するデータは乏しい。厚生労働省 NASH 研究班により、背景肝組織が NASH と診断された HCC87 例の臨床病理学的特徴が報告された¹⁷⁾。女性では stage 3 以上の線維化進行例が 85%であったが、男性では線維化軽度例が 36%もあり、男性では線維化軽度の NASH でも肝発癌する可能性が示唆された。腫瘍マーカーでは PIVKA2 が 6 割以上の例で高値を示した。Kawamura らは腹部超音波検査で診断された NAFLD 6,508 例を平均 5.6 年観察し、年率肝発癌率を 0.043%と報告し、リスク因子として AST 40 IU/L 以上、血小板数 15 万以下、年齢 60 歳以上、糖尿病を挙げている。われわれは肝生検で診断した NAFLD 312 例 (NAFL136 例, NASH176 例) を平均 4.8 年観察し、NASH6 例から発癌を認めた。発癌リスクはやはり stage 3 以上の高度肝線維化であった¹⁸⁾。さらに長期追跡したところ新たに 4 例計 10 例 (2014 年 12 月現在) に発癌を認めているが (5 年発癌率 2.2%), NAFL からの発癌はなく (5 年発癌率 0%), 全例 NASH であり (5 年発癌率 3.8%), うち 9 例は線維化高度進行例 (stage 3 or 4) で

あった。Tokushige らは NASH 肝硬変からの 5 年発癌率は 11.3%と報告し、アルコール性肝硬変の 12.5%と同等で、C 型肝炎の 30.5%に比して低い。最近の米国からのシステマティックレビューでは、NAFLD/NASH の年率発癌率は 0.15%, NASH 肝硬変で年率 0.34~4.27%と報告されている。ただし、NAFLD からは HCC のみならず、他臓器発癌もあり注意が必要である¹⁸⁾(図 2)。われわれは日本人における NAFLD の実態を明らかにすべく、全国 10 施設と共同研究グループ Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD) を結成し、肝生検で診断した約 2000 例の NAFLD 症例を追跡調査している。

以上のように HCC の主たる原因は ABCD (Alcohol, B 型肝炎, C 型肝炎, DM) (図 3) であり、ウイルス肝炎の制御に伴い生活習慣関連の MALC が増加すると予測される。

HCC 高危険群の囲いこみと対策

現在のガイドラインでは、肝生検によって大滴性肝脂肪化に加えて肝細胞の風船様変性を認めるものを NASH と定義しており、NASH の診断には肝生検が必須である⁷⁸⁾。しかし、NAFLD 全例に肝生検を施行することは非現実的であり、効率的に NASH あるいは高度肝線維化を拾い上げるための指標が必要となる。JSG-NAFLD では NASH を拾い上げるパラメータとしてフェリチン、空腹時インスリン、IV 型コ

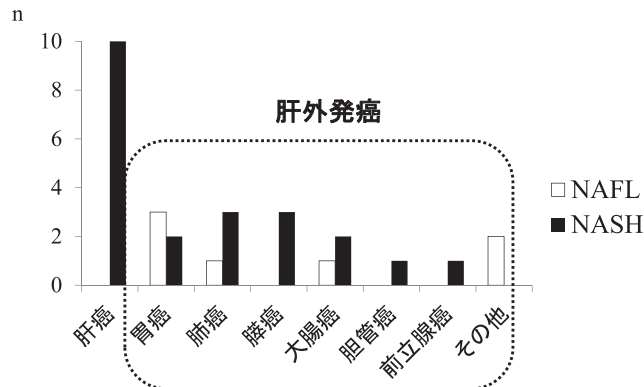


図 2 肝生検で診断した NAFLD312 例 (NAFL 136 例, NASH 176 例) の発癌

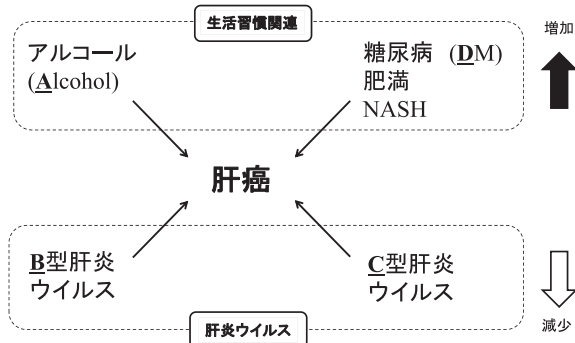


図3 肝癌の原因はABCD (Alcohol, HBV, HCV, Diabetes)

ラーゲン 7S の値から簡便に計算できる NAFIC score (NASH, ferritin, insulin, type IV collagen 7S) の有用性を報告した (表2)¹⁹⁾。また、高度肝線維化例 (stage 3 or 4) を拾い上げるパラメータとして、血小板数や FIB4 index²⁰⁾ が有用である。米国では NAFLD fibrosis score (NFS), APRI (AST to platelet ratio index), BARD score (BMI 28 以上, AST/ALT ratio 0.8 以上, DM 有り) などが報告されているが、国内のガイドラインでは国内のエビデンスに基づき NFS, FIB4

index の使用が推奨されている⁸⁾。画像診断では超音波エラストグラフィ (フィブロスキャン) や MR エラストグラフィの有用性が報告されており、京都府立医大にも 2013 年 1 月にフィブロスキャンが導入された (保険点数 200 点)。

NASH の治療は食事・運動療法が主体であるが、しばしば減量困難で薬物療法を必要とする症例が存在する。米国の PIVENS 試験の結果に基づいて国内外のガイドラインでは糖尿病を合併しない NASH 患者への第一選択薬としてピタ

表2 NASH 診断のための非侵襲的スコアリングシステム

| スコア | 計算式 | 解釈 |
|------------------------------------|--|---|
| NAFIC score | Ferritin 200 (女) or 300 (男) ng/ml 以上 = 1 点 Insulin 10 μU/ml 以上 = 1 点 Type4 collagen 7s 5.0 ng/ml 以上 = 2 点 | 2 点以上で NASH の可能性が高い 0 点では NASH の可能性が低い |
| FIB4 index | $(\text{年齢 (歳)} \times \text{AST [IU/L]}) / (\text{血小板 (10}^9/\text{L)} \times \sqrt{\text{ALT [IU/L]}})$ | 2.67 以上で NASH (stage 3 or 4) の可能性が高い 1.30 以下で NASH (stage 3 or 4) の可能性が低い |
| AST to platelet ratio index (APRI) | $\text{AST (正常上限との比)} / \text{血小板 (10}^9/\text{L)} \times 100$ | 1 以上で NASH (stage 3 or 4) の可能性が高い |
| NAFLD fibrosis score (NFS) | $-1.675 + 0.037 \times \text{年齢 (歳)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{空腹時高血糖/糖尿病 (有=1, 無=0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{血小板 (10}^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{アルブミン (g/dL)}$ | 0.676 以上で NASH (stage 3 or 4) の可能性が高い -1.455 以下で NASH (stage 3 or 4) の可能性が低い |
| BARD score | BMI 28 kg/m ² 以上 = 1 点 AST/ALT 0.8 以上 = 2 点 糖尿病有り = 1 点 | 2 点以上で NASH (stage 3 or 4) の可能性が高い |

ミンEが推奨されている。現在、京都府立医大を含む国内多施設で第二相治験が進行中のobeticolic acidは米国でのFLINT試験の結果が報告され、プラセボに比して肝組織学的改善やALTの低下が得られており²¹⁾、国内の治験成績が期待される。NASHの肝線維化進行を抑制するには体重や糖尿病のコントロールなどが必須と考えられているが、われわれの検討では、ALT値を低下させることが最重要である²²⁾。今後、肝発癌や予後の改善を得るための治療法を確立する必要がある。京都府立医科大学消化器内科では2013年1月から脂肪肝専門外来（予約制、月・金曜午後）を開設し、初診時に全例にフィブrosキャン、PNPLA3 SNP測定、各種スコアリングシステムの算出等を行って、肝生検の適

応を決定し、NASHの早期発見・早期治療に努めている。また、NASHは背景に生活習慣病を合併する頻度が高いことから医療連携が重要と位置付け、循環型医療連携パスを活用している。

おわりに

肥満や糖尿病の増加に伴い今後、NASHや糖尿病を背景としたMALCが増加することが懸念される。非侵襲的スコアリングシステムや画像診断を駆使してNASH線維化進展例を拾い上げ、HCCの嚴重なサーベイランスを行い、NASHからのLRMを減少させることができるかが今後の課題である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

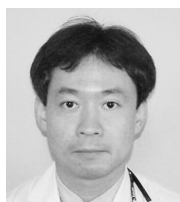
文 献

- 1) Tateishi R, Okanoue T, Fujiwara N, Okita K, Kiyosawa K, Omata M, Kumada H, Hayashi N, Koike K. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multenter cohort study. *J Gastroenterol* in press.
- 2) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
- 3) Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. *Lancet* 2014; 384: 755-765.
- 4) Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, Kato M, Nakamura T, Higuchi K, Nishiguchi S, Kumada H, Ohashi Y. Long-Term Survival Study (LOTUS) Group. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2006; 35: 204-214.
- 5) Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013; 499: 97-101.
- 6) Kasuga M, Ueki K, Tajima N, Noda M, Ohashi K, Noto H, Goto A, Ogawa W, Sakai R, Tsugane S, Hamajima N, Nakagama H, Tajima K, Miyazono K, Imai K. Report of the Japan Diabetes Society/Japanese Cancer Association Joint Committee on Diabetes and Cancer. *Cancer Sci* 2013; 104: 965-976.
- 7) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastro-enterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012 ;142: 1592-1609.
- 8) 日本消化器病学会編. NAFLD/NASH 診療ガイドライン. 東京: 南江堂, 2014.
- 9) Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, Sumida Y, Eguchi Y, Fujii H, Ono M, Kawaguchi T, Imajo K, Aikata H, Tanaka S, Kanemasa K, Fujimoto K, Anzai K, Saibara T, Sata M, Nakajima A, Itoh Y, Chayama K, Okanoue T. Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with

- nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1477-1484.
- 10) Yoneda M, Thomas E, Sumida Y, Eguchi Y, Schiff ER. The influence of menopause on the development of hepatic fibrosis in nonobese women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 60: 1792.
 - 11) Sumida Y, Yonei Y, Tanaka S, Mori K, Kanemasa K, Imai S, Taketani H, Hara T, Seko Y, Ishiba H, Okajima A, Yamaguchi K, Moriguchi M, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami M, Itoh Y. Lower levels of insulin-like growth factor-1 standard deviation score are associated with histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*, In press.
 - 12) Sumida Y, Yonei Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Hibino S, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami M, Itoh Y, Naito Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Lower circulating levels of dehydroepiandrosterone, independent of insulin resistance, is an important determinant of severity of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients. *Hepatol Res* 2010; 40: 901-910.
 - 13) Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, Furutani M, Hirohama A, Kakisaka Y, Nakajima Y, Ishikawa H, Mitsuyoshi H, Okanoue T, Kashima K, Nakamura H, Yodoi J. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2003 Jan; 38: 32-38.
 - 14) Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, Imajo K, Nomura R, Hokamura K, Ono M, Murata S, Tohno I, Sumida Y, Shima T, Kuboniwa M, Umemura K, Kamisaki Y, Amano A, Okanoue T, Ooshima T, Nakajima A. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 16.
 - 15) Sumida Y, Kanemasa K, Imai S, Mori K, Tanaka S, Shimokobe H, Kitamura Y, Fukumoto K, Kakutani A, Ohno T, Taketani H, Seko Y, Ishiba H, Hara T, Okajima A, Yamaguchi K, Moriguchi M, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami M, Imai S, Itoh Y. *Helicobacter pylori* infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*, in press.
 - 16) Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A, Matsuo K, Takahashi M, Takamura T, Yasui K, Saibara T, Hashimoto E, Kawanaka M, Watanabe S, Kawata S, Imai Y, Kokubo M, Shima T, Park H, Tanaka H, Tajima K, Yamada R, Matsuda F, Takeshi Okanoue. Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One* 2012; 7: e38322.
 - 17) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, Okanoue T. Japan NASH Study Group, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 428-433.
 - 18) Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Taketani H, Kanemasa K, Ishiba H, Okajima A, Nishimura T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami M, Itoh Y. Predictors of malignancies and overall mortality in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* in press.
 - 19) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Okanoue T. Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 257-268.
 - 20) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 2.
 - 21) Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarthy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E; for the NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, In press.

- 22) Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, Hara T, Okajima A, Yamaguchi K, Moriguchi M, Mitsuyoshi H, Kanemsa K, Yasui K, Minami M, Imai S, Itoh Y. Serum alanine aminotransferase predicts the histological course of nonalcoholic steatohepatitis in Japanese patients. *Hepato Res*, In press.

著者プロフィール



角田 圭雄 Yoshio Sumida

所属・職：京都府立医科大大学院医学研究科消化器内科学・講師

略歴：1995年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1995年4月 京都府立医科大学第三内科研修医

1998年4月～2002年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科内科学Ⅲ

2002年4月 国立奈良病院内科医師

2004年12月 市立奈良病院消化器科科長

2008年4月 市立奈良病院消化器科部長

2012年4月 京都府立医科大学大学院生体食品機能学講座講師

2013年4月 京都府庁知事局知事直轄組織給与厚生課健康管理医（総括）

2014年4月～現職

専門分野：肝臓病・脂肪肝

最近興味あること：医療経営学

- 主な業績：1. Sumida Y et al. Serum thioredoxin levels as an indicator of oxidative stress in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2000; 33: 616-622.
2. Sumida Y et al. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2003; 38: 32-38.
3. Sumida Y, et al. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 257-268.
4. Sumida Y et al. The 'donations for decreased ALT (D4D)' prosocial behavior incentive scheme for NAFLD patients. *J Public Health (Oxf)* 2014; 36: 629-634.