

NAFLD/NASHの最近の動向

愛知医科大学内科学講座
(肝胆膵内科)

米田 政志

2020年1月24日、東京
令和元年度第2回都道府県肝疾患診療連携拠点病院

メタボリックシンドローム

内臓脂肪
症候群

1987
(Matsuzawa)

Syndrome X

1988
(Reaven)

Deadly quartet

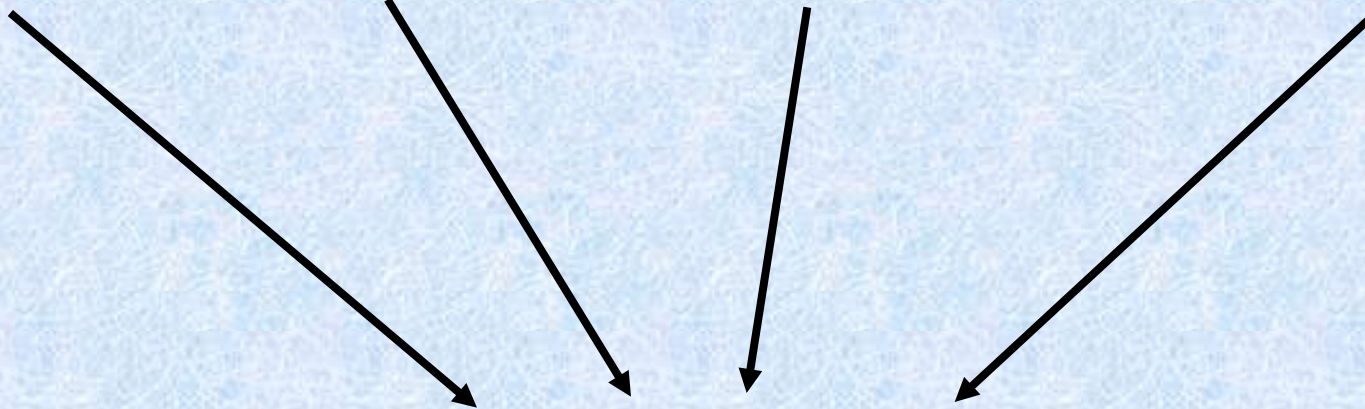
1989
(Kaplan)

インスリン抵抗性
症候群

1991
(DeFronzo)

メタボリックシンドローム

(WHO, 1998)



メタボリックシンドロームの診断基準 (アメリカ、NCEP-ATPⅢ 2001)

以下のうち3つ以上

1. 腹囲（ウエスト）：男性 > 102 cm、女性 > 88 cm
2. 中性脂肪：150 mg/dL以上
3. HDL-コレステロール：
 - < 40 mg/dL（男性）
 - < 50 mg/dL（女性）
4. 血圧：130/85 mmHg以上
5. 空腹時血糖：110 mg/dL以上

「メタボリックシンドローム」の日本での診断基準

内臓脂肪蓄積 + 2個以上の危険因子 = メタボリックシンドローム

「メタボリックシンドローム」の診断基準

必須項目

ウエスト周囲径

男性
85cm以上

女性
90cm以上

3項目中、2項目以上に該当

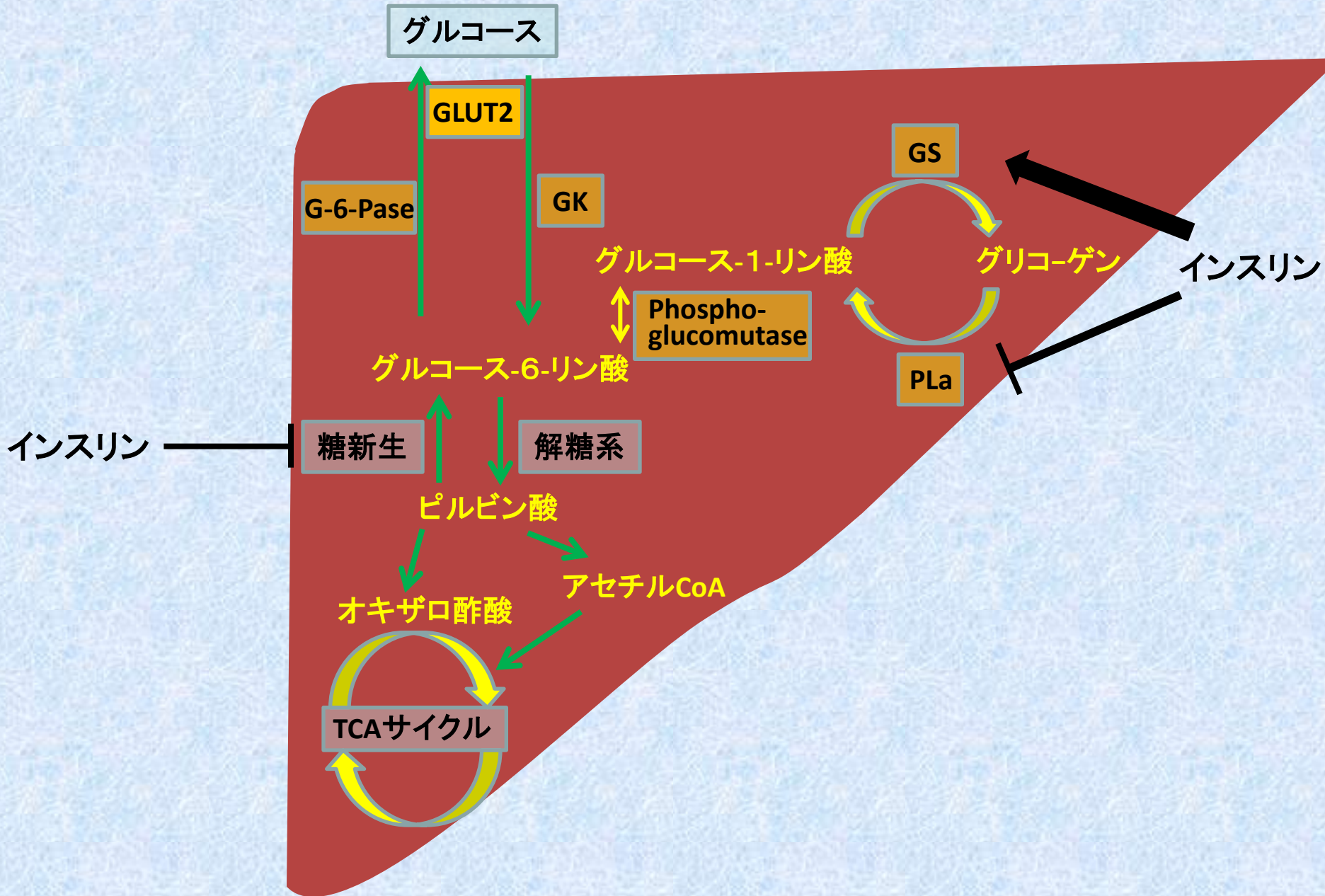
- 中性脂肪(トリグリセリド) ▶ 150mg/dL以上
..... かつ/または
●HDL(善玉)コレステロール ▶ 40mg/dL未満
- 収縮期血圧 ▶ 130mmHg以上
..... かつ/または
●拡張期血圧 ▶ 85mmHg以上
- 空腹時血糖 ▶ 110mg/dL以上

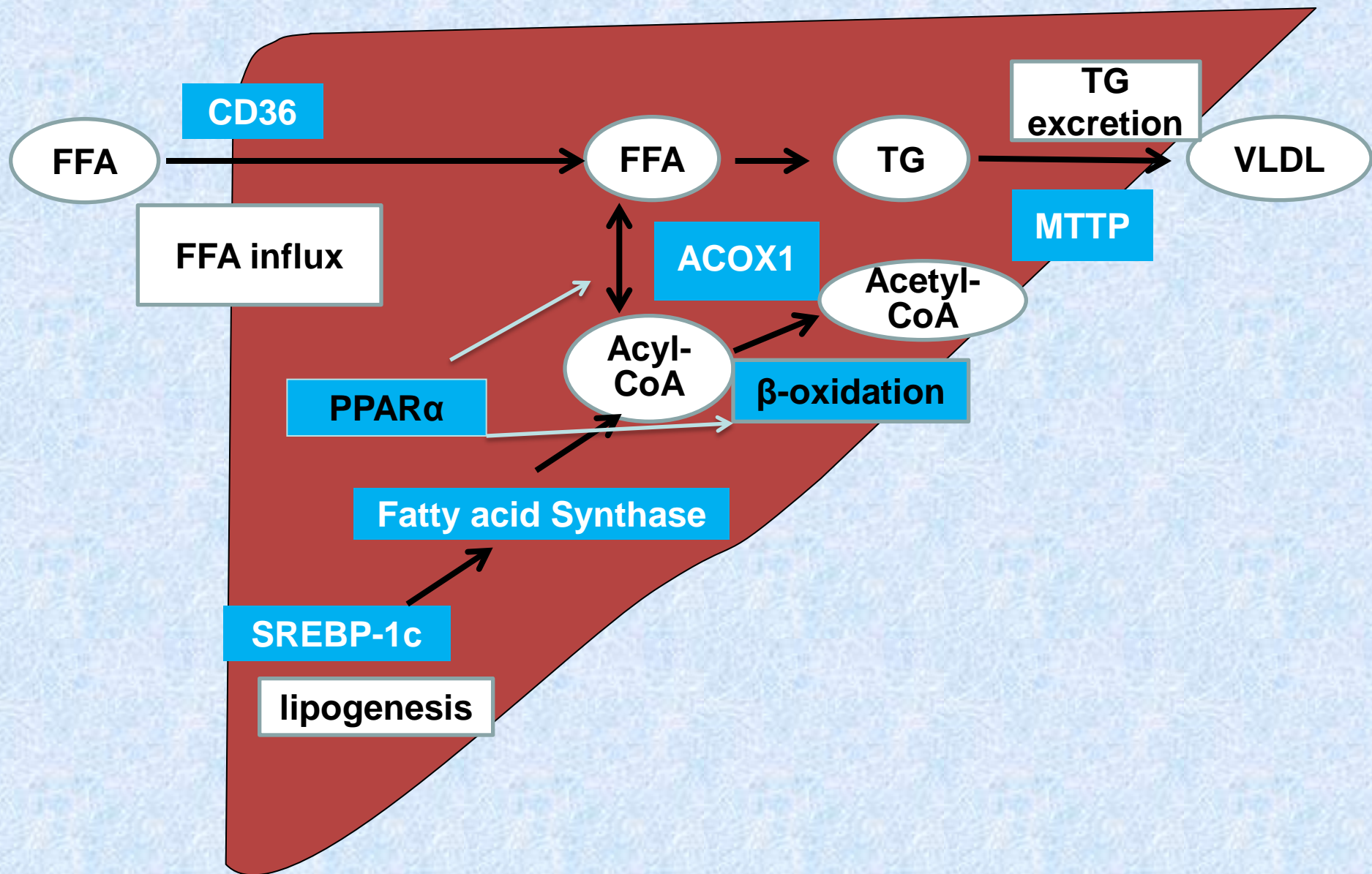


肝臓の病気

1. 急性肝炎：ウイルス（A, B, C）、アルコール
2. 慢性肝炎：ウイルス（B, C）、アルコール
3. 肝硬変：ウイルス（B, C）、アルコール
4. 肝 癌：ウイルス（B, C）、アルコール
5. 脂肪肝：肥満、糖尿病、高脂血症
6. その他の肝疾患
 - 原発性胆汁性胆管炎（肝硬変症）
 - 自己免疫性肝炎
 - 原発性硬化性胆管炎
 - 薬物性肝障害など

肝臓における糖代謝

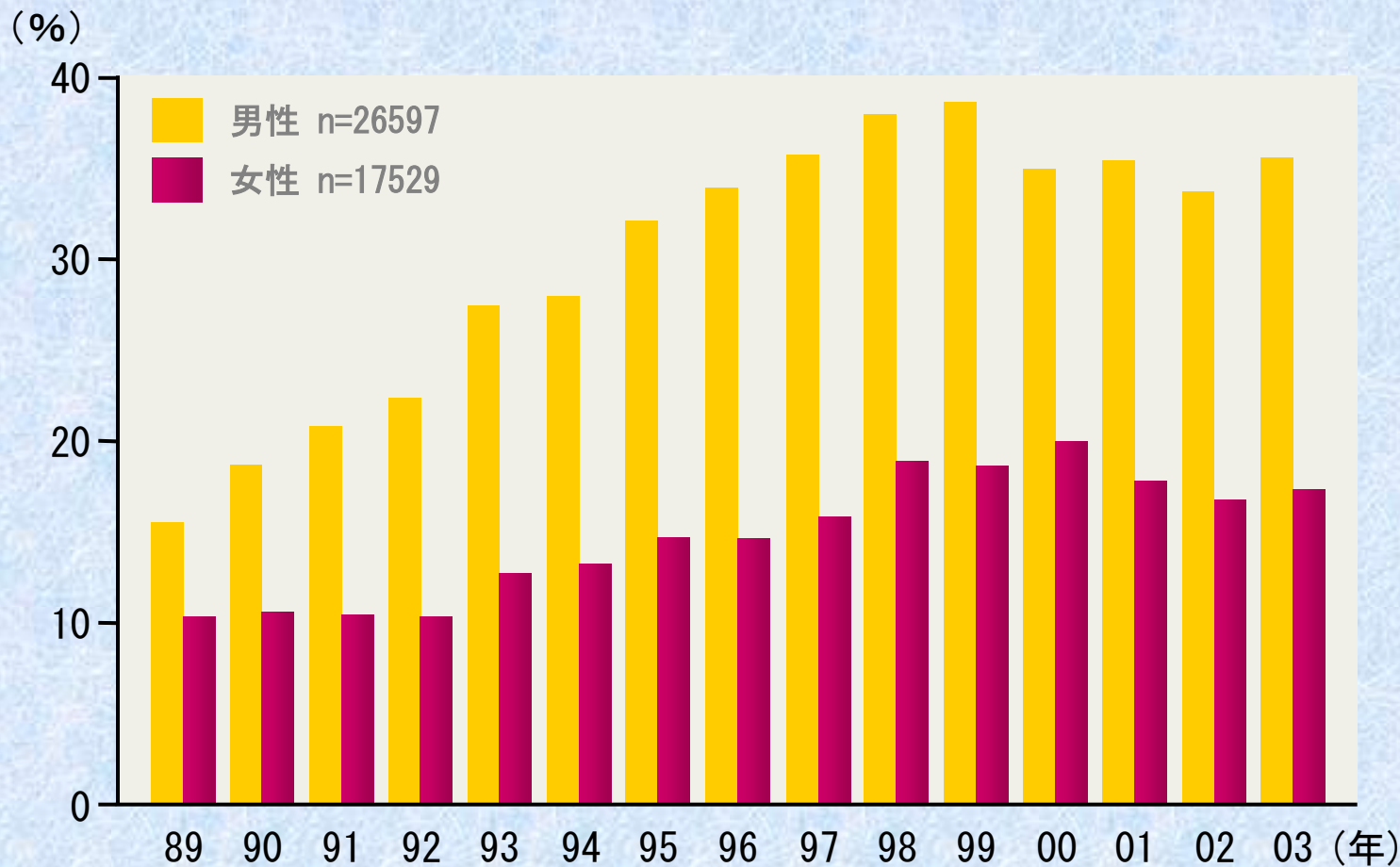




日本人の脂肪肝罹患率は年々増加傾向

健診受診者における脂肪肝発見率の推移

東海大学病院健診センター 各年度の初回受診者における頻度



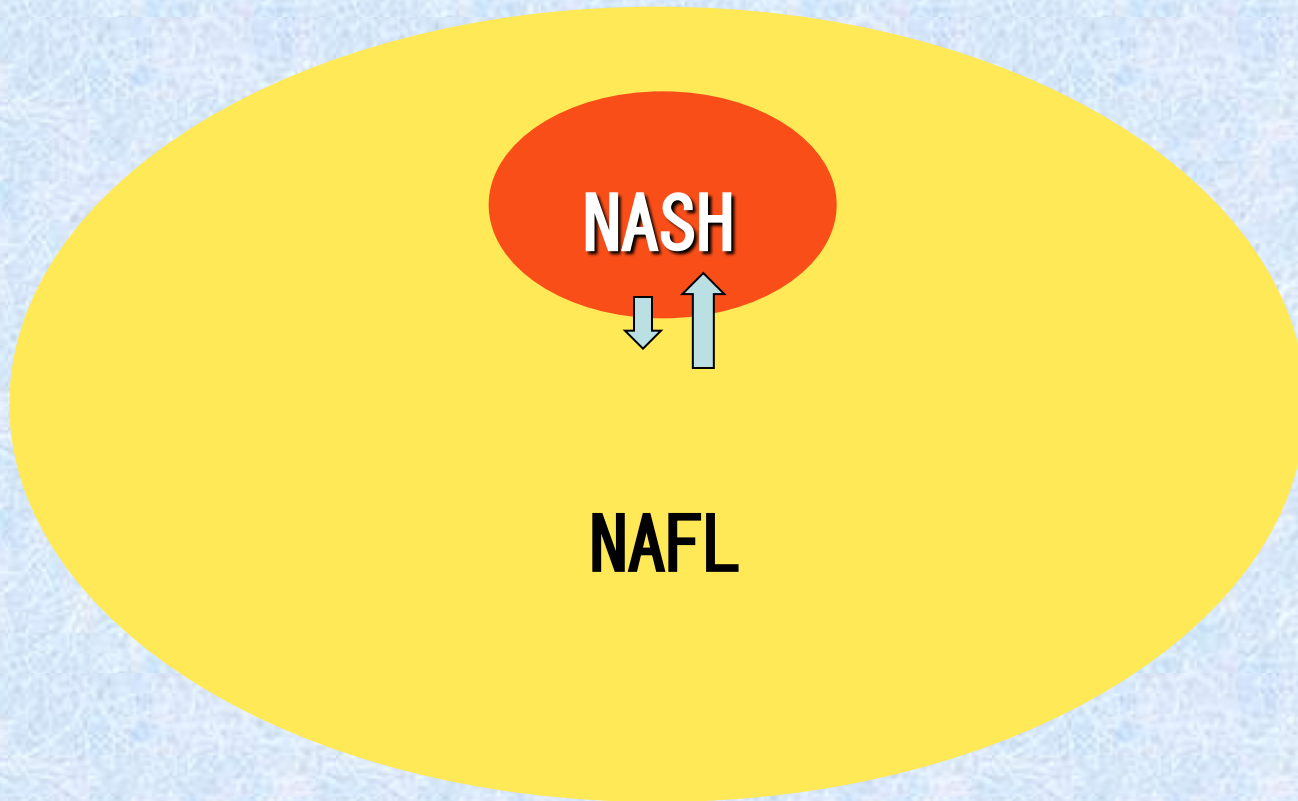
方法：健診受診者約24万人より、各年度の初回受診者のみ計44126人を選出し、超音波検査による脂肪肝の発現率を検討した。

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH: Non-Alcoholic SteatoHepatitis)

- ✓ 飲酒歴がないにも関わらず、アルコール性肝障害と同様に、肝硬変にまで進行してしまう。
- ✓ NASHでは殆どが無症状。
- ✓ アメリカでは肝癌の原因の第3位。
- ✓ さらにアメリカでは肝移植の原因として第2位で2030年には第1位の原因になると考えられている。
- ✓ 日本でも増加傾向にあって、今後の日本国民の健康を脅かす可能性が非常に高い病気。

疾患概念

NAFLD



NAFLD : 非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease)

NASH : 非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis)

NAFL : 非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver-単純性脂肪肝)

NAFLDとメタボリックシンドロームの関係

● 11,714人（男性5,811人、女性5,903人）の検診

✓NAFLDの割合

男性：約32% 女性：約9%

✓NAFLDのメタボリックシンドローム合併率

男性：約85% 女性：約87%

2014年、NAFLD/NASH診療ガイドライン2014



現在、改訂中で2020年4月に発刊予定

CQ 3-2 NAFLD/NASH と診断するための飲酒歴の基準は？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● 十分な科学的根拠はないが、詳細な問診を行ったうえで、エタノール換算で男性 210g/週 (30g/日) 未満、女性 140g/週 (20g/日) 未満とする。	なし	C

解説文（概略）

2018年に改訂版として発表されたAASLDによるNAFLD診療・治療のガイダンスでは男性21 drinks/週未満、女性14 drinks/週未満（AGA/AASLDのガイドラインでは1 drinkはエタノール10gに設定されている）と定義され、飲酒の期間に関して「精査施行前2年間以上」と明記された。しかしALDH2 (aldehyde dehydrogenase 2) の人種による活性の違いや体格差を考慮する必要もあると思われる。

性差やアルコール代謝能力などから「アルコール性肝障害とNAFLDの間」の飲酒量を決めることは困難であることに留意する

AERoChroma

アルコール代謝能測定 測定結果

測定日	2015年 10月13日 時 分
測定番号	-
測定装置	パソコン: 号機 本体 号機
アセトアルデヒド濃度	108 ppb
エタノール濃度	13.56 ppm

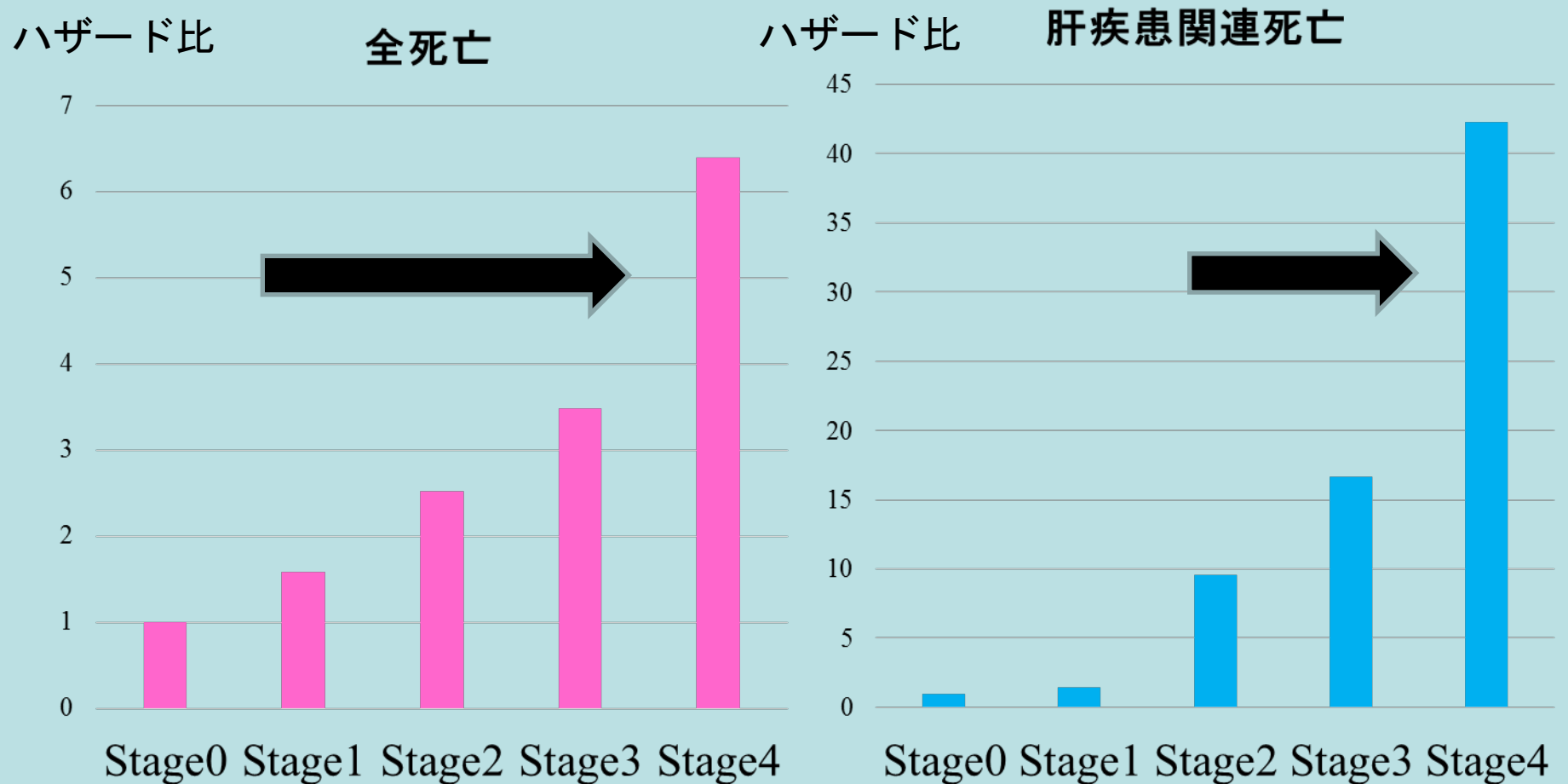
あなたのAE比は、7.966 です。

A/E比とALDH2遺伝子型及びアルコール代謝能

A/E比	23.3未満	23.3以上
推定遺伝子型※	活性型 (野生型)	不活性型 (欠損型)
アルコール分解能力	高い	低い
アドバイス	アセトアルデヒドの分解能力が高く、楽しくお酒を飲めるタイプですが、飲みすぎには注意しましょう。健康維持のため、定期的 に検診を受けましょう。	アセトアルデヒドの分解能力が低いため、飲酒により発がんリスクが高くなるタイプです。普段から、節酒・禁酒を心がけ、必ず定期的に検診を受けてください。

NAFLDの全死亡および肝疾患関連死亡に最も重要な所見は 肝線維化である ～プール解析 (5 studies)～

肝疾患死亡リスクは肝線維化の悪化とともに指数関数的に悪化する



CQ 3-13 NAFLD/NASH の診断にエラストグラフィは有用か？

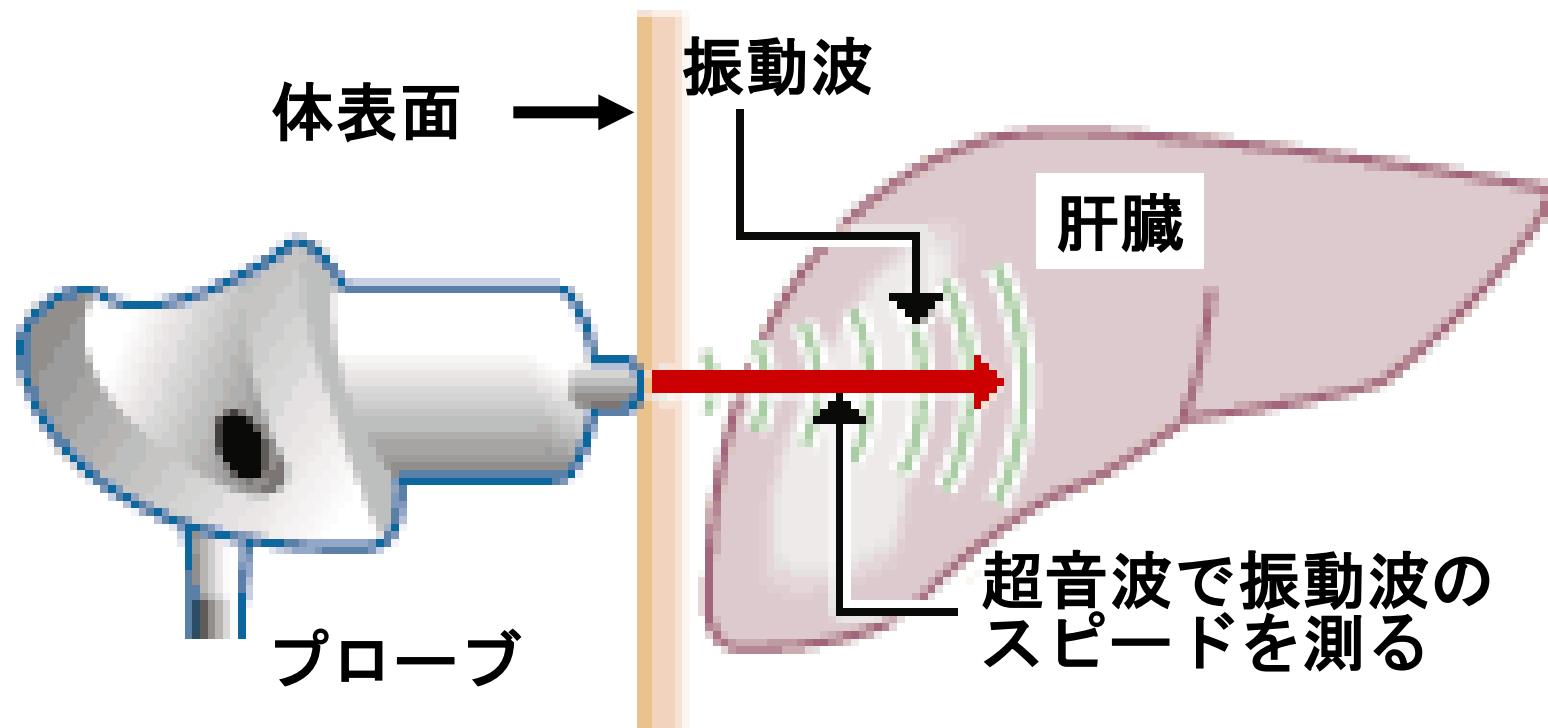
ステートメント

- モダリティを利用可能な施設においては、肝線維化の予測/診断において超音波エラストグラフィやMRE（MRエラストグラフィ）は有用であり、施行することを提案する

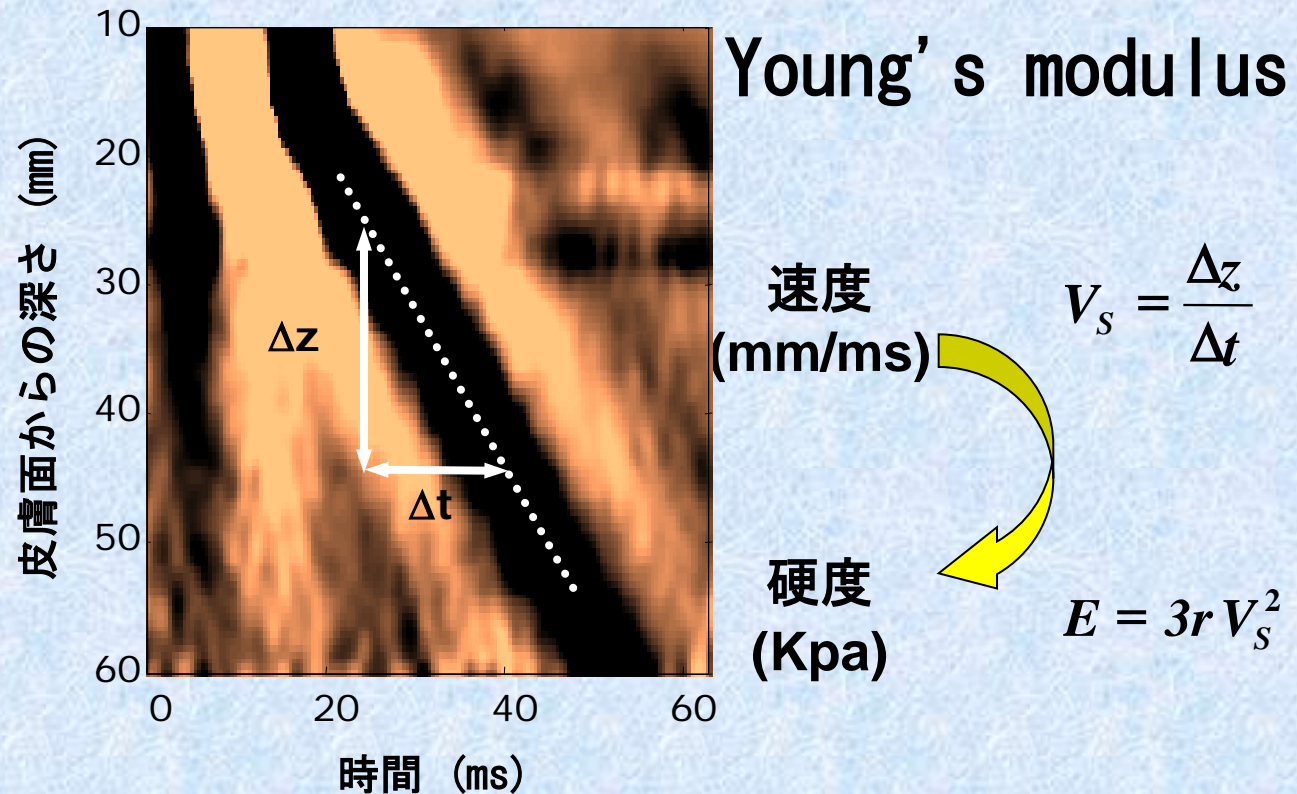
解説文（概略）

NAFLD/NASHの線維化予測に関する画像診断で最もエビデンスの蓄積されているのは**トランジェントエラストグラフィ**で、2007年に日本から最初に報告され、その後イタリア、フランス、香港、フィリピンで追試が行われ、メタアナリシスでも**NAFLD/NASHの線維化進展予測に有用**であることが確認されている。肝臓の線維化を弾性度として測定する超音波診断装置、トランジェント・エラストグラフィ（フィブrosキャン[®]）は2011年10月に日本でも肝硬変患者（肝硬変が疑われる患者を含む）に保険適応となり利用症例数が増加している。測定原理としては振動子を使用し、低周波・低出力の波を送り肝臓に伝わる波の早さを測定する。その速さ（ V_s ）を弾性度（Stiffness）（ $E = 3rV_s^2$ ： r は組織定数）に変換して求める。NASHにおいても有効であり、肝生検の線維化ステージとフィブrosキャンの測定値を比較した結果、高いステージ診断能を有している。その他、ARFI（Acoustic Radiation Force Impulse）やMRIエラストグラフィの有用性も報告されている。

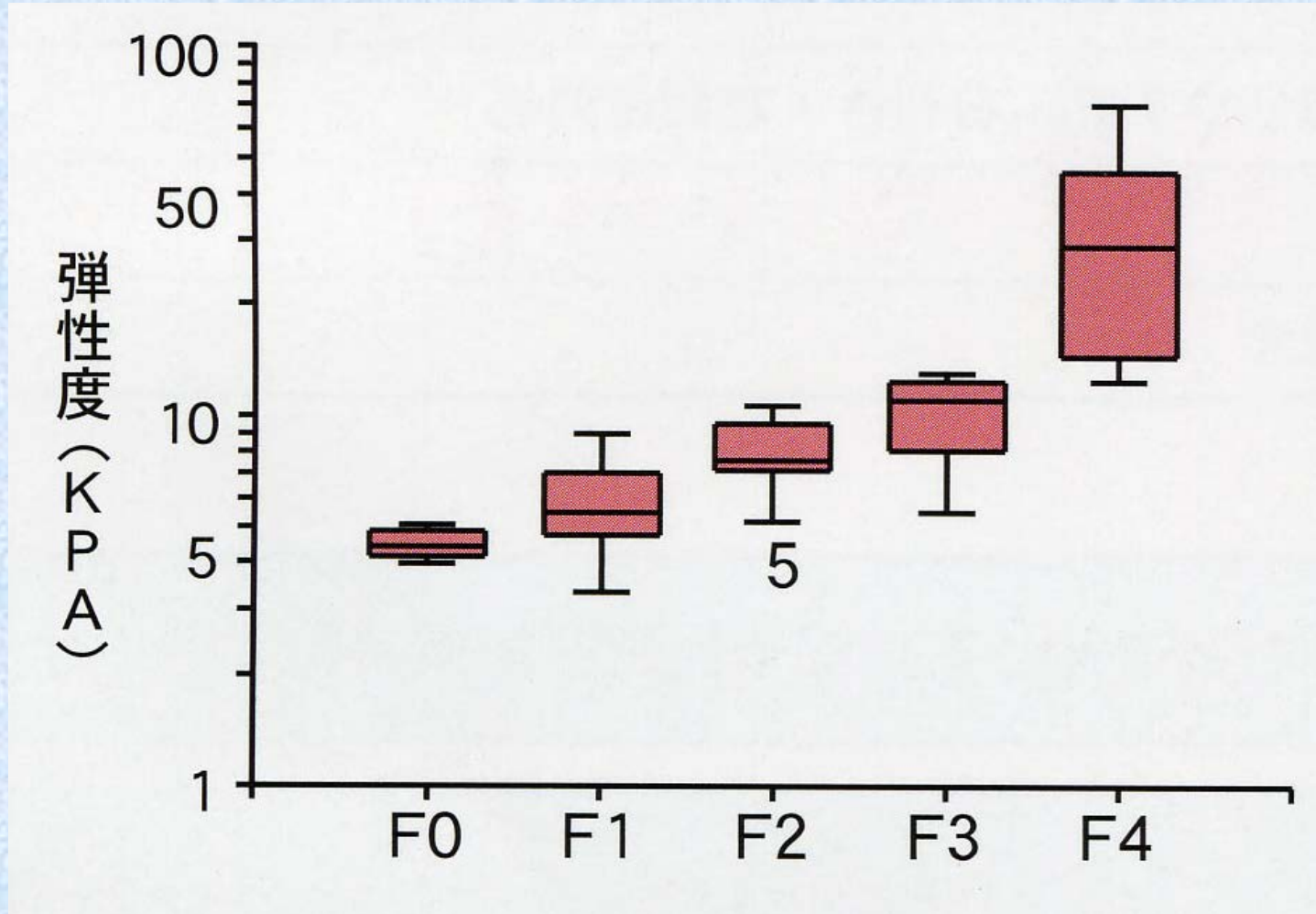
トランジェント・エラストグラフィの原理 (フィブrosキャン™)



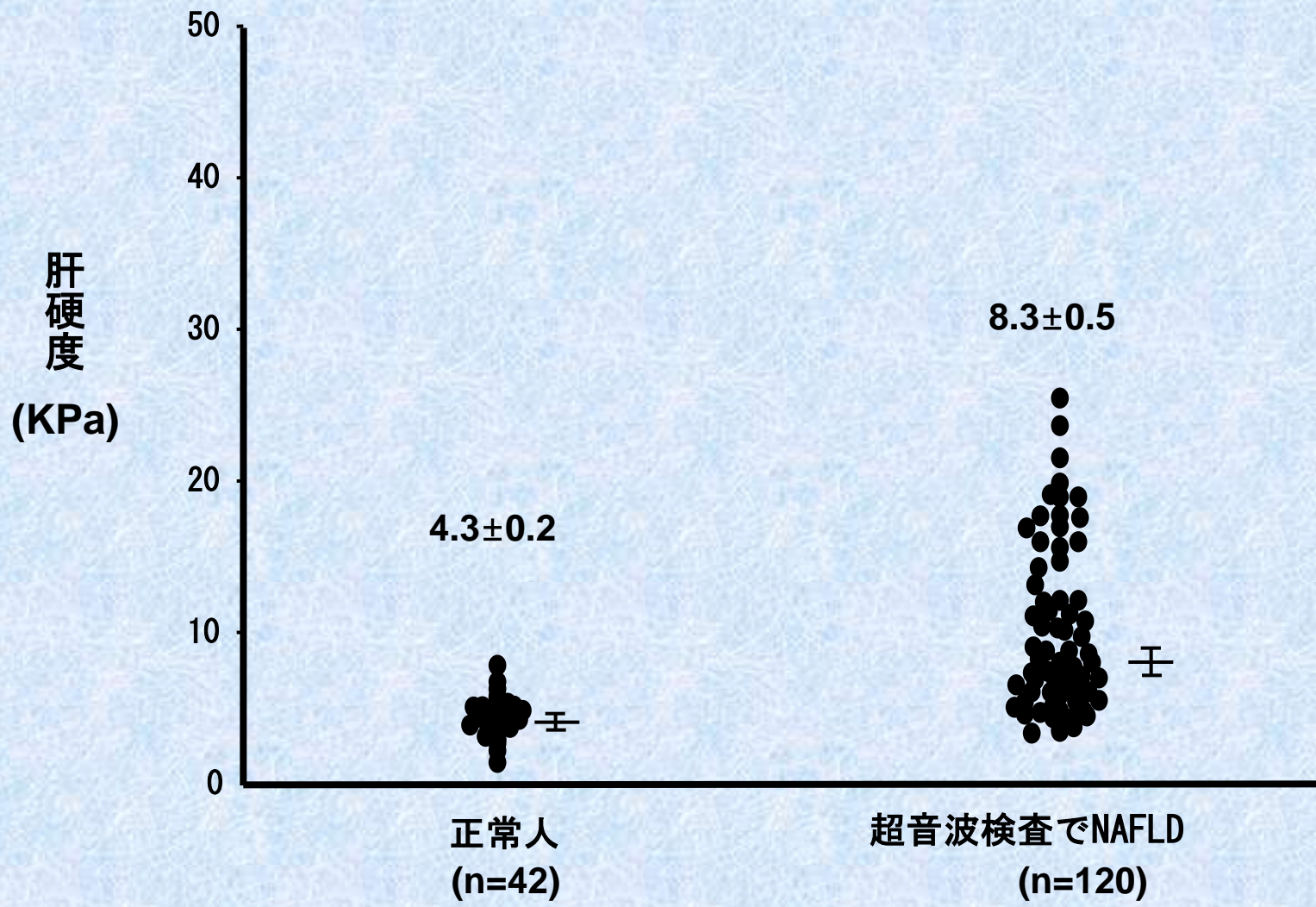
Transient elastography (フィブロスキャン[®])



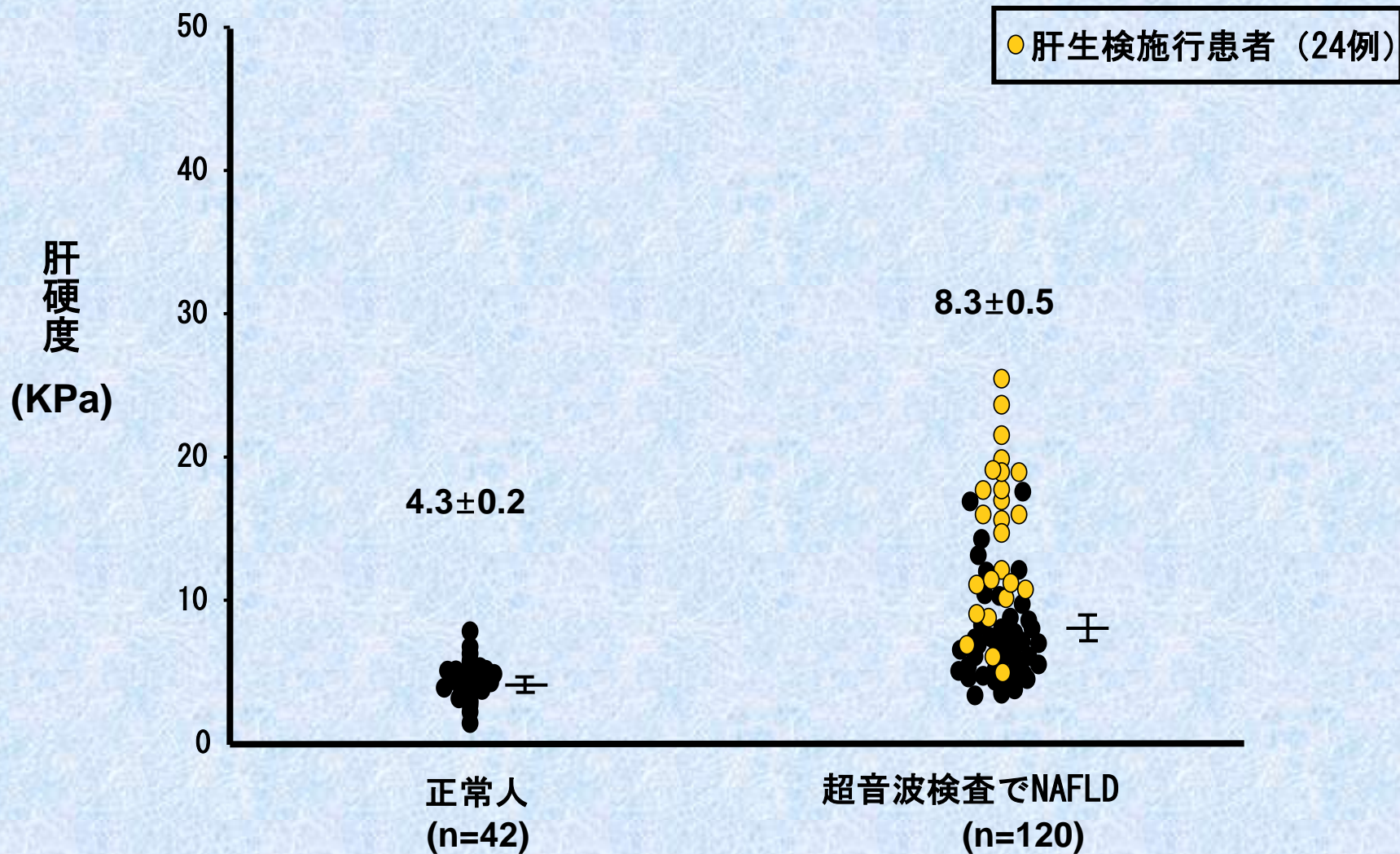
C型慢性肝炎における肝硬度



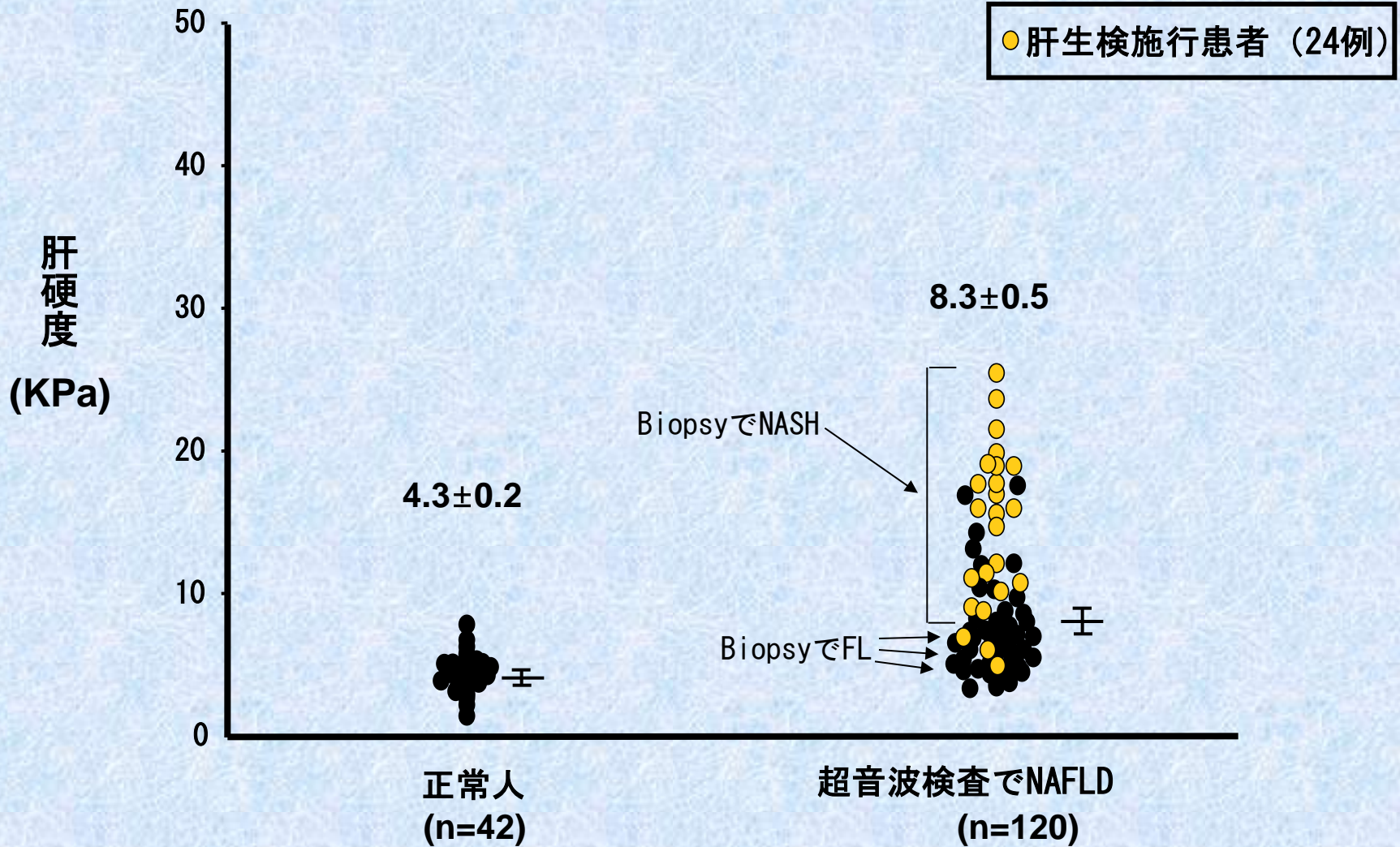
脂肪肝の肝硬度



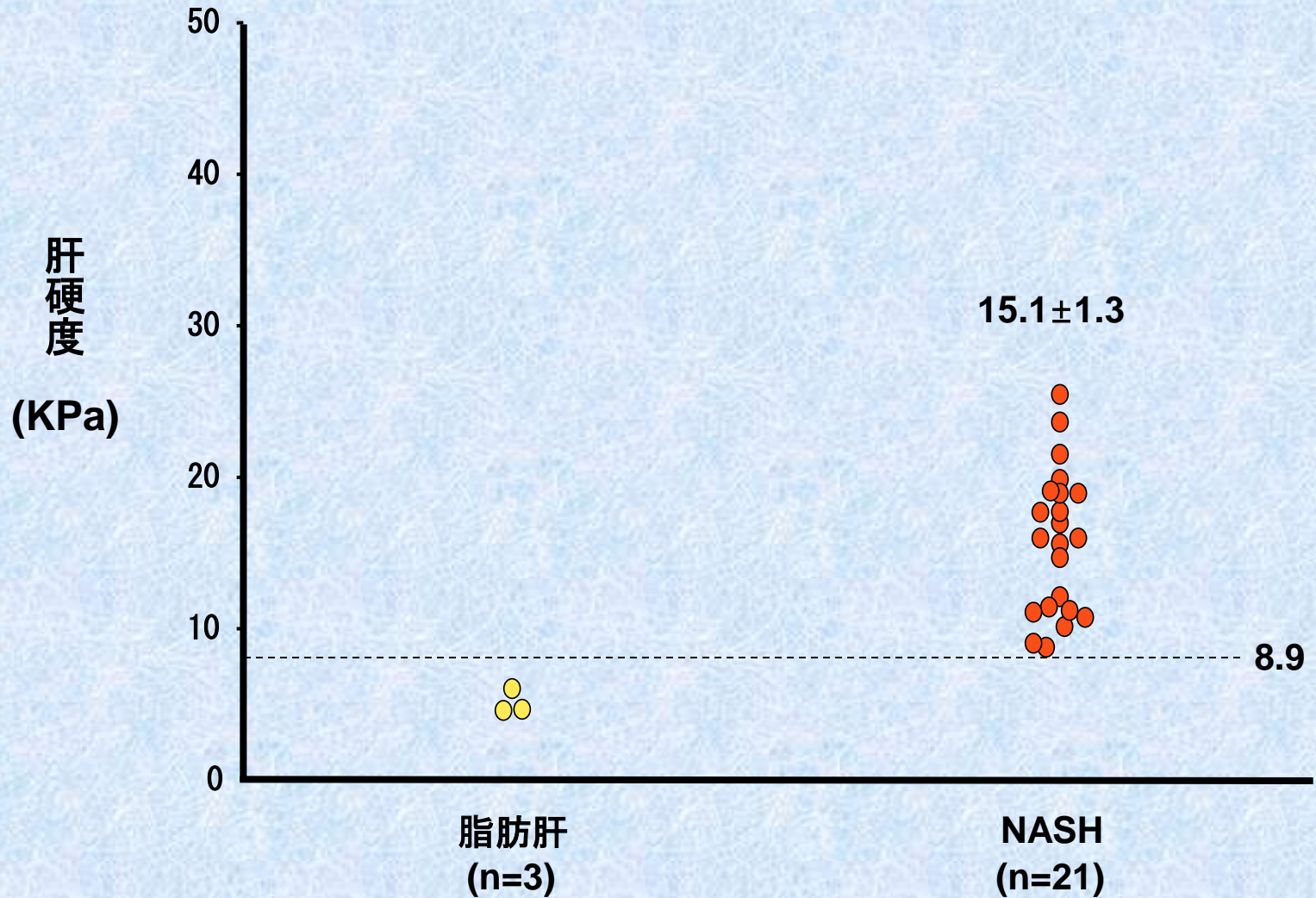
脂肪肝の肝硬度



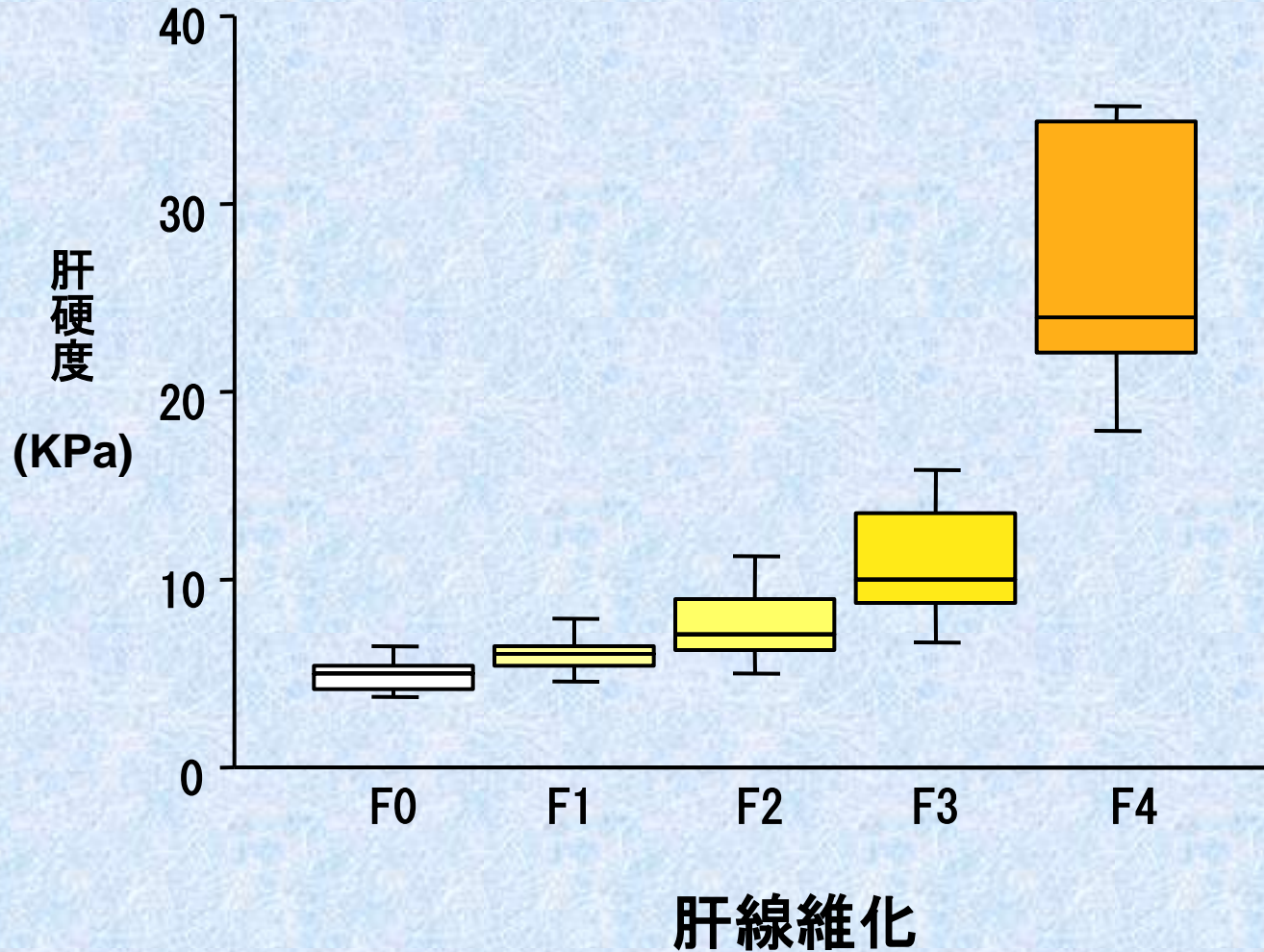
脂肪肝の肝硬度



肝生検を施行したNAFLDの肝硬度



NAFLDの肝硬度



NASH診断におけるエラストグラフィの有用性

報告	年代	症例	年齢	BMI	線維化	AUROC	カットオフ値	感度	特異度	文献
Yoneda	2007	97	52	26.6	Stage 2	0.87	6.7	88	74	1
					Stage 3	0.9	9.8	85	81	
Obara	2008	17	50	27.6	Stage 2	0.99	9	100	93	2
					Stage 3	0.93	11	75	93	
Nobili	2008	50	13	26	Stage 2	0.99	7.4	100	92	3
					Stage 3	1	10.2	100	100	
Chang	2008	19	53	25	Stage 2	0.84	7	79	76	4
					Stage 3	0.93	8.7	84	83	
Wong	2010	246	51	28	Stage 2	0.88	8.1	91	76	5
					Stage 3	0.99	15.8	100	95	
メタ解析					Stage 2	0.84	7	79	76	
					Stage 3	0.94	8.7	94	95	

(「NAFLD/NASH診療ガイドライン2014」、日本消化器病学会より改変)

MR elastography (MRE) による肝線維化評価

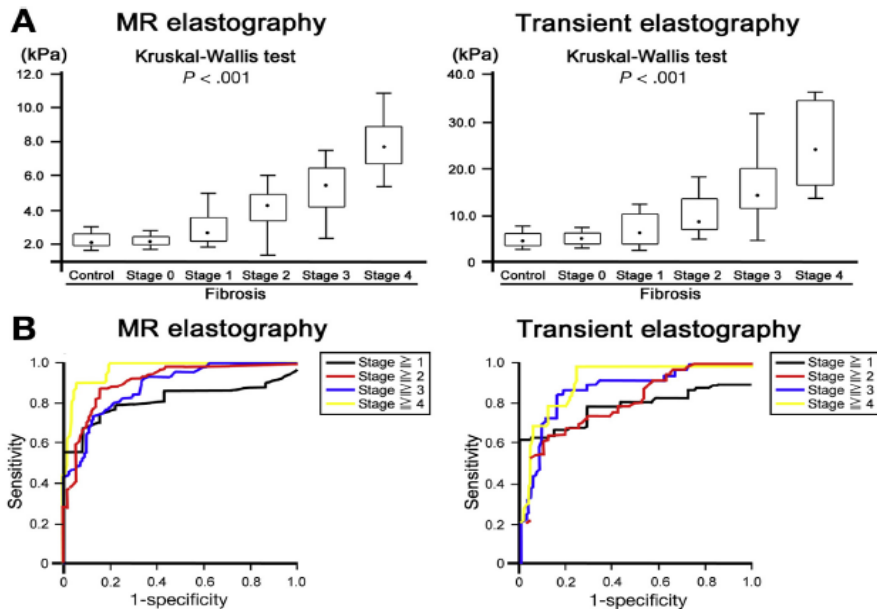
Gastroenterology 2016;150:626–637

CLINICAL—LIVER

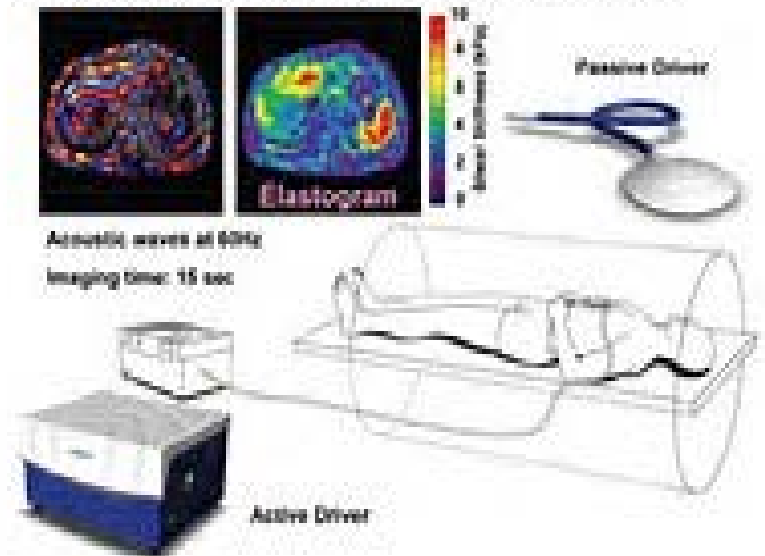
Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography



Kento Imajo,¹ Takaomi Kessoku,¹ Yasushi Honda,¹ Wataru Tomeno,¹ Yuji Ogawa,¹ Hironori Mawatari,¹ Koji Fujita,¹ Masato Yoneda,¹ Masataka Taguri,² Hideyuki Hyogo,³ Yoshio Sumida,⁴ Masafumi Ono,⁵ Yuichiro Eguchi,⁶ Tomio Inoue,⁷ Takeharu Yamanaka,² Koichiro Wada,⁸ Satoru Saito,¹ and Atsushi Nakajima¹



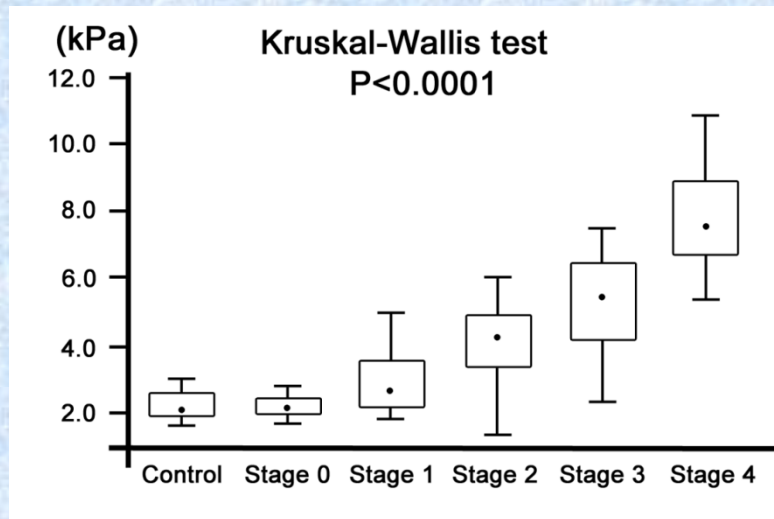
Acoustic Driver System for MRE



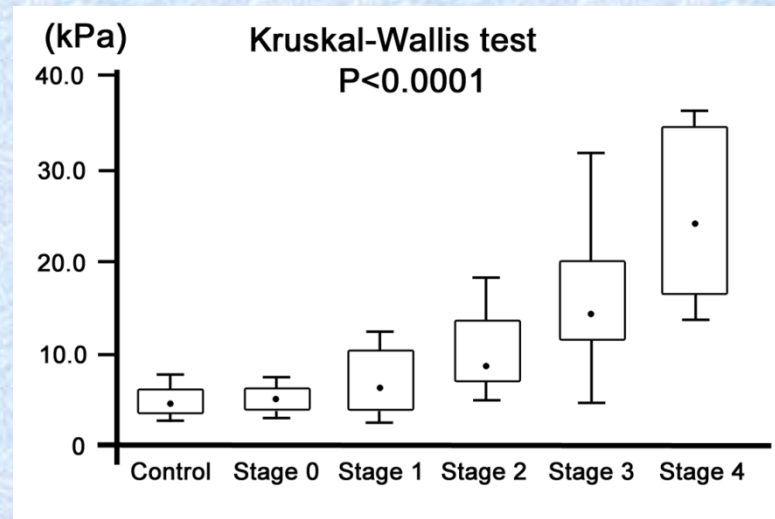
(Imajo K, et al. Gastroenterology 2016)

MRE及びフィブrosキャンによる肝硬度 (KPa)

MRE (n=142)



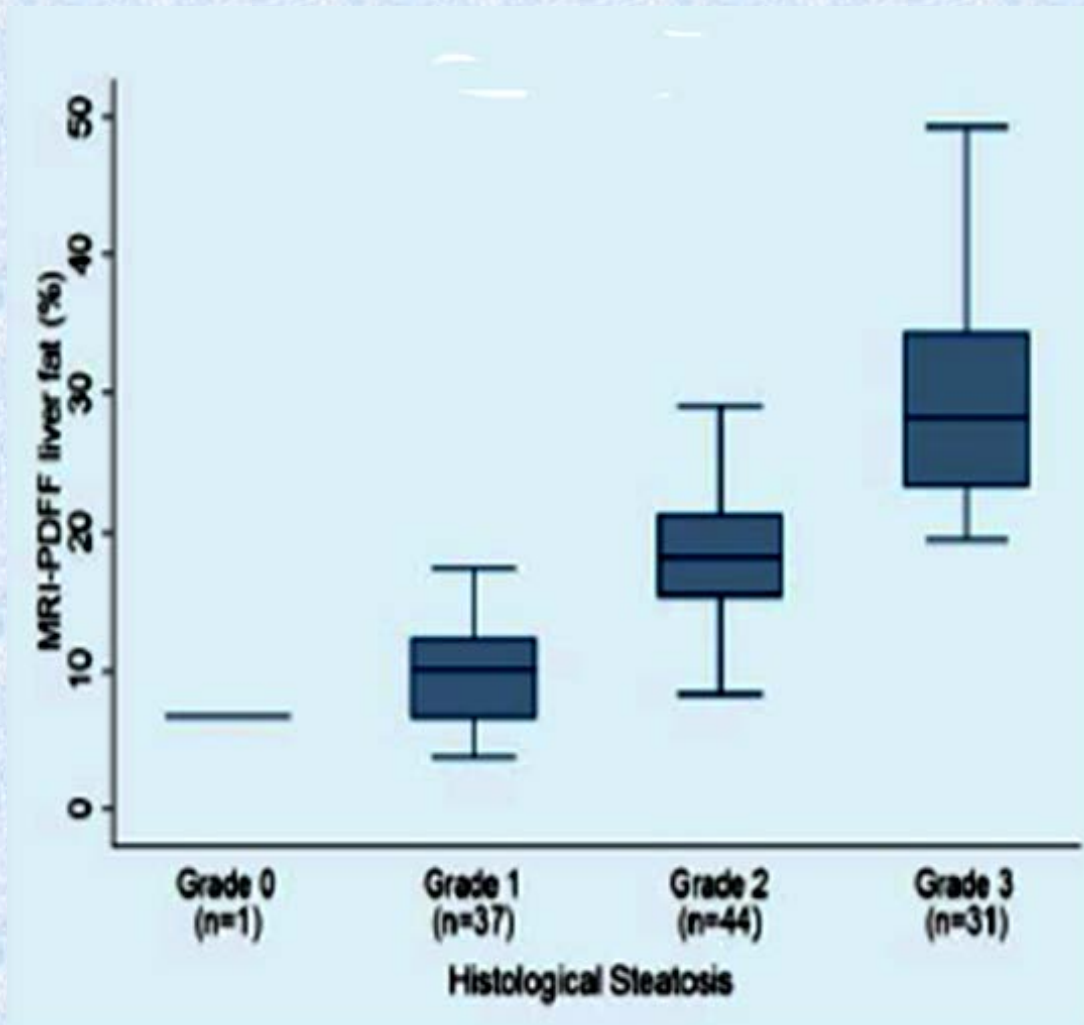
フィブrosキャン (n=127)



Fibrosis	Stiffness (KPa)	95 % CI
Control	2.11 ± 0.64	1.71 – 2.92
Stage 0	2.29 ± 0.60	1.73 – 2.85
Stage 1	2.48 ± 1.08	2.16 – 2.81
Stage 2	4.31 ± 1.33	3.82 – 4.79
Stage 3	5.36 ± 1.39	4.86 – 5.86
Stage 4	8.04 ± 1.53	6.94 – 9.14

Fibrosis	Stiffness (KPa)	95 % CI
Control	5.12 ± 1.51	3.42 – 8.16
Stage 0	5.38 ± 1.45	3.56 – 7.18
Stage 1	7.02 ± 4.73	5.46 – 8.57
Stage 2	9.77 ± 4.87	7.66 – 11.87
Stage 3	16.97 ± 9.36	13.41 – 20.53
Stage 4	25.61 ± 9.03	18.67 – 32.55

MRI-PDFFによる肝脂肪化の評価



CQ 4-1 体重減少は NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント

食事や運動療法による体重減少はNAFLD/NASHの肝機能および組織像を改善する

解説文（概略）

5%の体重減少によってCLDQ（Chronic Liver Disease Questionnaire）で評価したQOLの改善が得られる。さらに、7%以上の体重減少によりNASHの肝脂肪化や炎症細胞浸潤、風船様腫大を軽減し、NAFLD activity score（NAS）の改善が認められる。最近の多数例（261例）での検討でも減量の程度に応じた肝組織の改善が認められ、特に10%以上の減量で肝線維化も改善することが示されている。しかし、5%、7%、10%減量の達成率はそれぞれ30%、18%、10%と低い。

（「NAFLD/NASH診療ガイドライン2014」、日本消化器病学会より改変）

CQ 4-9 ビタミンEはNAFLD/NASHに有効か？

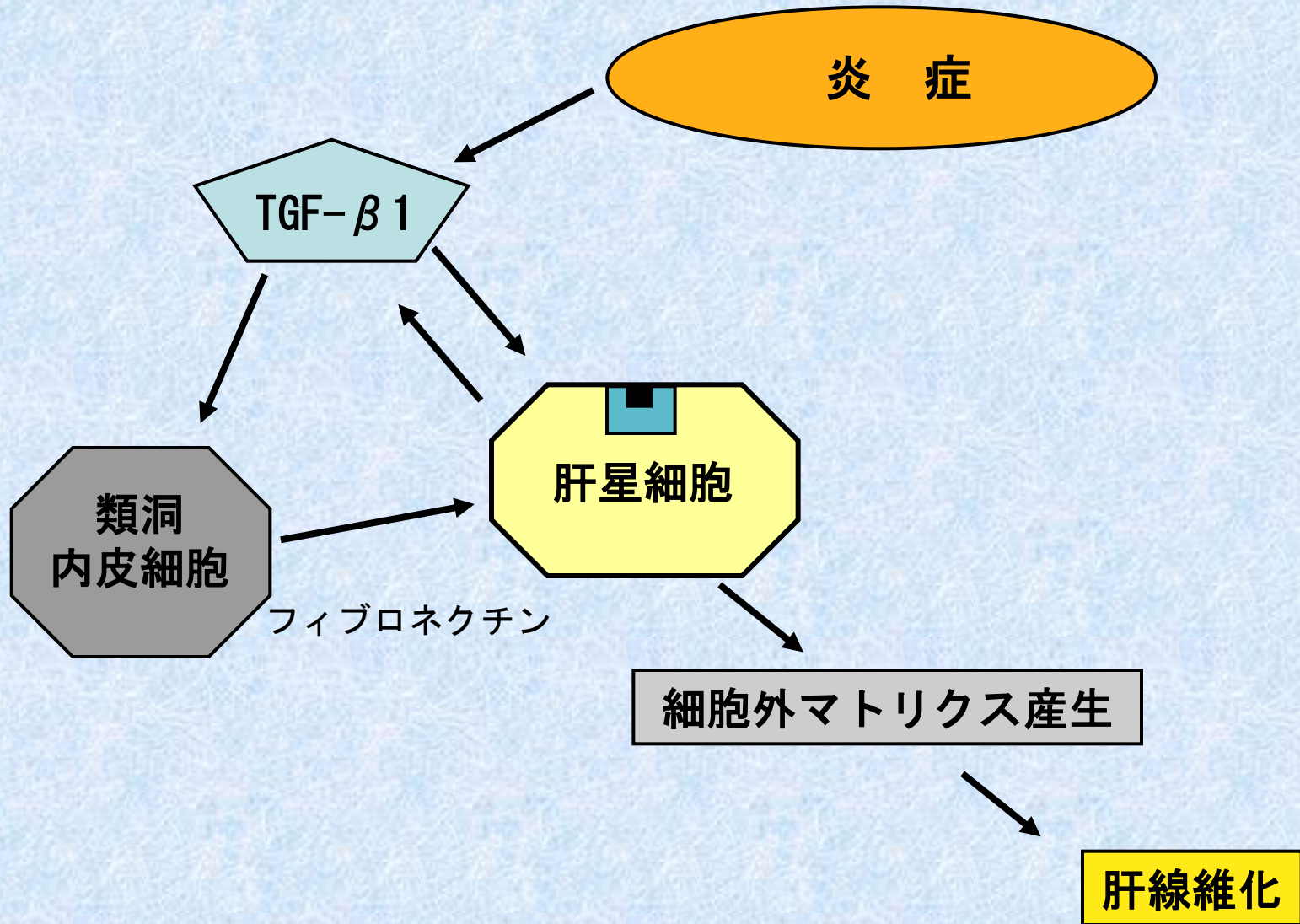
ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● ビタミンEはNASHの血液生化学検査および肝組織像を改善させるため投与することを推奨する。(NAFLD/NASH単独に対する保険適応はない)	2 (100%)	A

解説文 (概略)

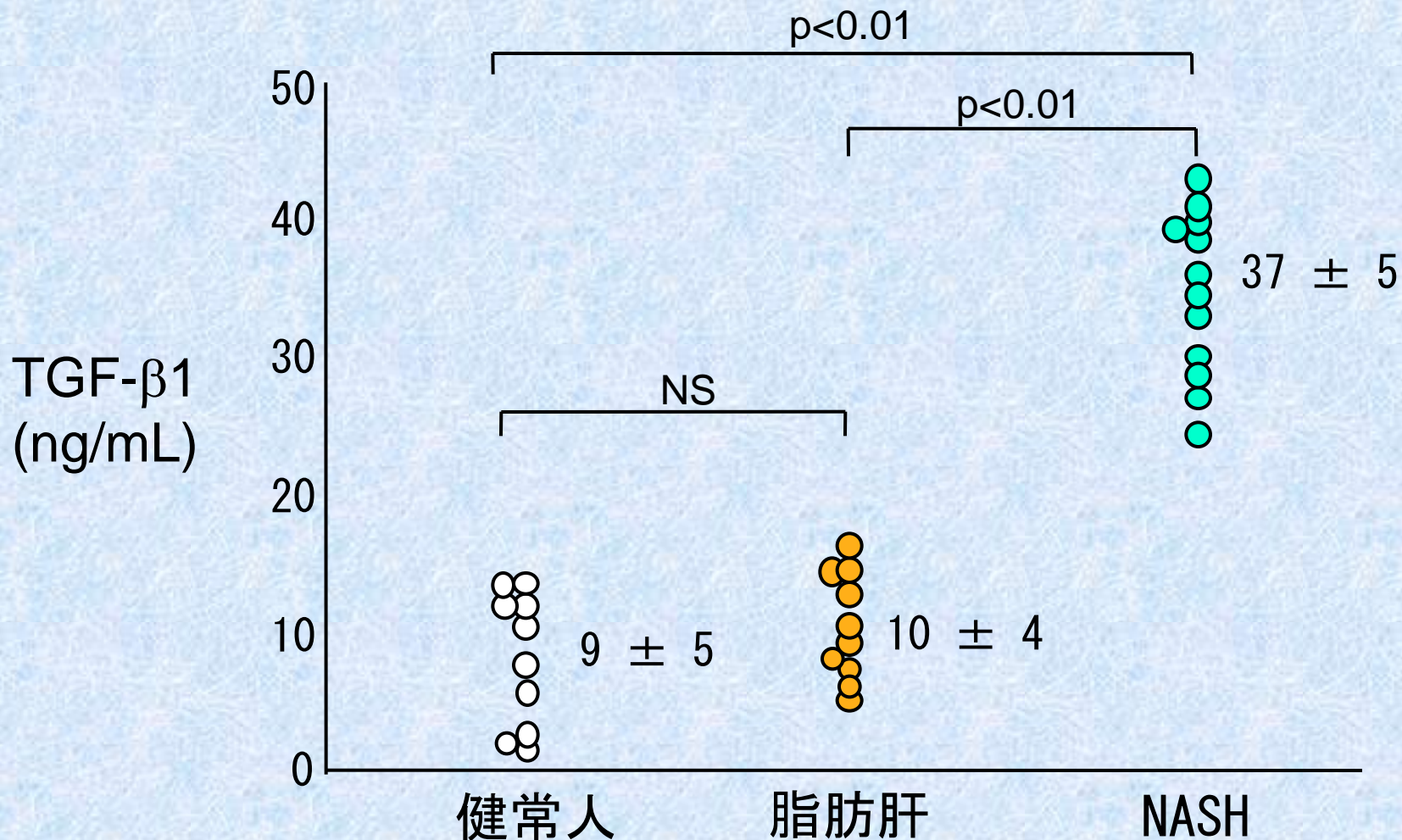
成人におけるビタミンEのNASHに対する効果の報告はケースコントロールスタディで日本からなされた。その後、多くの施設によって有用性が確認されたが、2010年にビタミンE、ピオグリタゾン、プラセボの3群が設定された**96週間投与の多施設大規模RCTが公表され、ビタミンEがNASH患者の血液肝機能検査でプラセボとピオグリタゾン投与群に優って有効であった**と報告されている。しかし、ピオグリタゾンと比較して本当に優っているか否かは直接比較ではないのでやや疑問が残る。

2015年に発表されたメタ解析では、**ビタミンEのNAFLD/NASHに対する有効性が血液生化学および組織学的に確認されており、またpropensiv scoreをマッチしたコホート研究やUDCAを対象としたRCTにおいてもビタミンEのNAFLDに対する効果が確認されている。**

肝の炎症と線維化

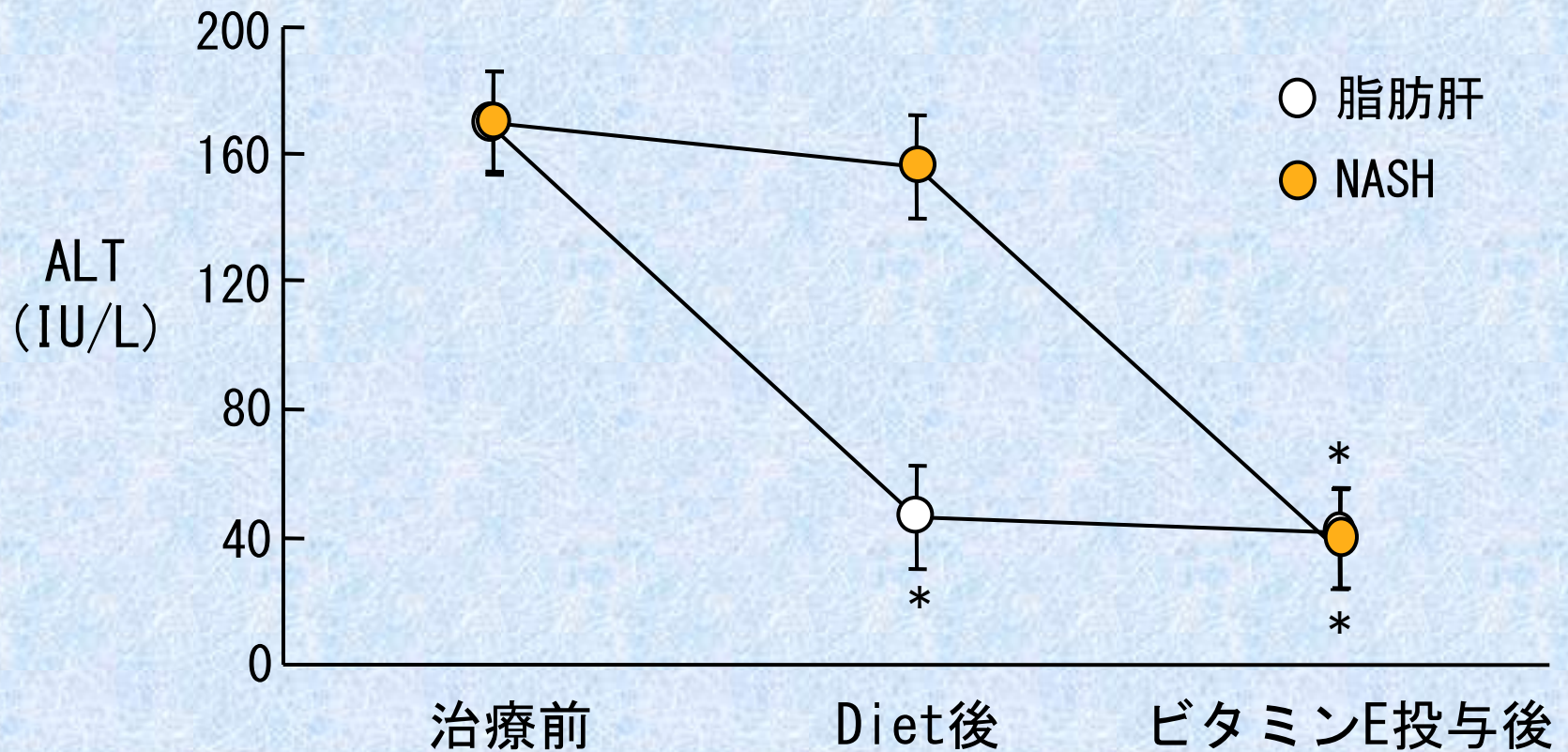


治療前の血漿TGF-β1値の比較



Gastroenterology 110: A1205, 1996
Aliment Pharmacol Ther 15:1667-72, 2001
Hepatology 39:568-569, 2004

各治療後の血清ALTの変化



*: $p < 0.01$ (vs 治療前)

ビタミンE投与後の肝組織変化

	脂肪沈着	炎症細胞浸潤	線維化
著明改善	2	0	0
改善	3	5	5
不変	4	4	4
悪化	0	0	0
合計	9	9	9

3 症例は未施行

Gastroenterology 110: A1205, 1996
Aliment Pharmacol Ther 15:1667-72, 2001
Hepatology 39:568-569, 2004

CQ 4-4 チアゾリジン誘導体は NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● 2型糖尿病を合併するNASHにおいてピオグリタゾンは有益性が認められるため投与することを推奨する	2 (100%)	A

解説文（概略）

チアゾリジン（TZD）系薬剤について欧米を中心に複数の大規模RCTが実施されている。メタアナリシスではピオグリタゾンに限って肝線維化改善が認められた。2010年にはビタミンE、ピオグリタゾン、プラセボの3群による**96週の大規模RCT**が報告され、ビタミンEにはやや劣るものの、ピオグリタゾンの**NASHに対する有用性が確認された。**

ピオグリタゾンを含む6編のメタ解析が公表され、血液生化学および肝組織における改善が確認されている。またピオグリタゾンによる体重増加、心不全、骨折のリスクについても注意を要する

CQ 4-6 HMG-CoA還元酵素阻害薬はNAFLD/NASHに有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
脂質異常症を有するNAFLD/NASH患者においてHMG-CoA還元酵素阻害薬の投与がアミノトランスフェラーゼを改善させるため投与することを提案する。 (またエゼチミブのNAFLD/NASHに対する効果は否定的であり、その他の脂質異常症改善薬のNAFLD/NASHに対する検討は不十分である。)	2 (100%)	C

解説文（概略）

NAFLDに関してはRCTは2報あるが、一つは肝機能検査、血清脂質、過酸化マーカールの改善をエンドポイントとしており、組織学的改善は確認されておらず、他方は抗酸化剤との併用であり、HMG-CoA還元酵素阻害剤単独で肝の組織学的改善を確認したRCTはまだない。NASHに対してはコホートとケースコントロールが1報ずつで、肝組織の改善もみられたと報告されているがエビデンスレベルは高くない。

2015年と2016年にスタチン服用NASH患者は肝線維化の改善があったとする大規模コホートが報告されている。一方、エゼチミブのNAFLD/NASHに対する効果の報告が当初になされていたが、2014年と2015年にRCTが公表され、Takeshitaらは血液生化学検査に変化はないがエゼチミブ投与によって肝線維化が改善することを示しているが、一方Loombaらは血液生化学検査、肝組織ともに改善しないと報告しており一定の結論に至っていない。

(「NAFLD/NASH診療ガイドライン2014」、日本消化器病学会より改変)

CQ 4-8 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) は NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
高血圧症を有するNAFLD/NASH患者においてアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の投与が血液生化学検査と肝組織を改善させるため投与を提案する。	2 (82%)	C

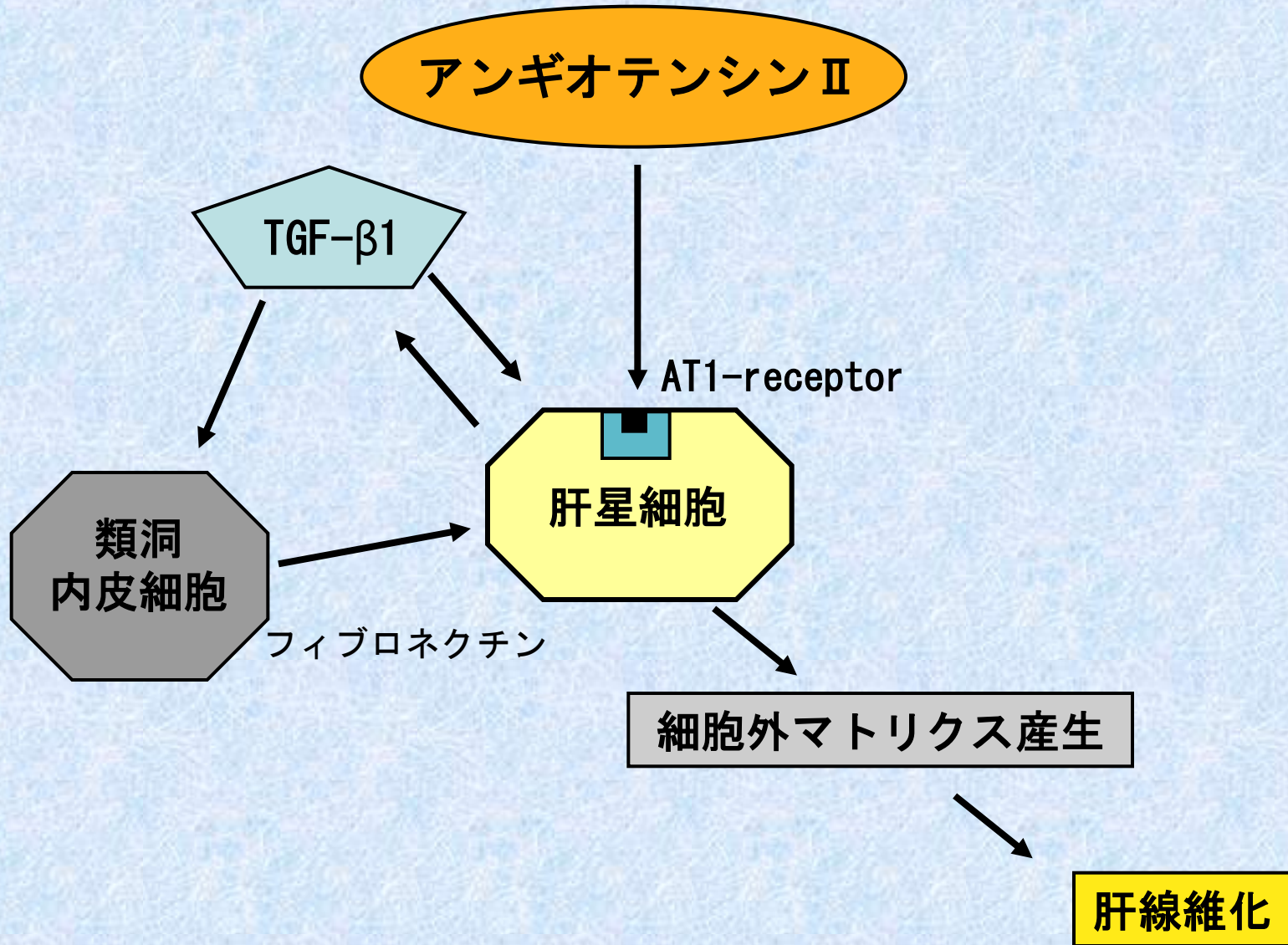
解説文 (概略)

2004年にNASHに対してARBが肝組織、血液生化学検査共に改善するというパイロットスタディが発表され、2009年にtelmisartanおよびvalsartanによるRCTが公表された。このRCTによりARBが高血圧症を有するNASH患者に対して効果を有することが示された。

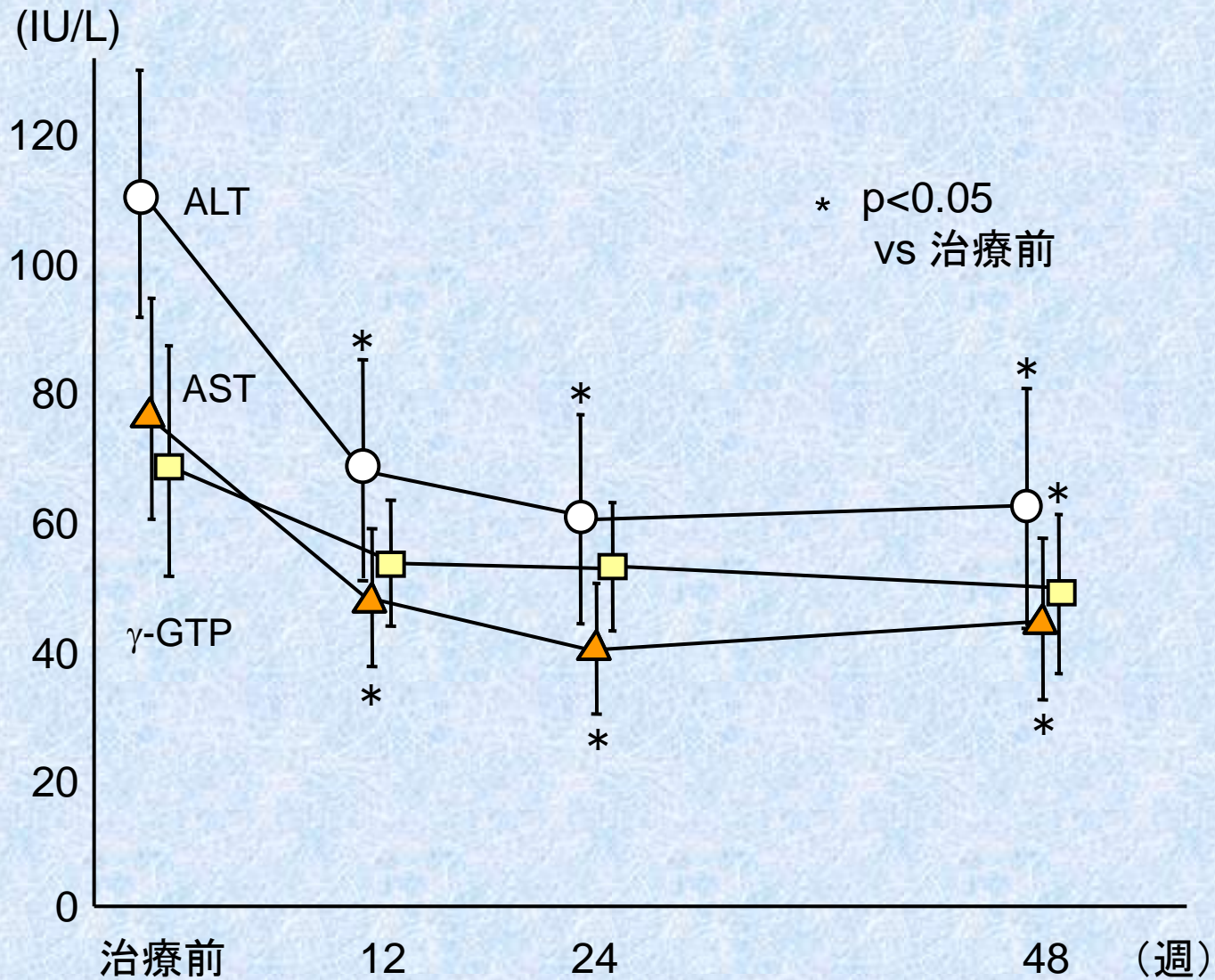
2011年と2016年にそれぞれlosartanとtelmisartanによるRCTが報告されており、それぞれの薬剤の投与により血液生化学検査だけではなく肝組織も改善することが示された。またACE阻害剤であるenalaprilを対象としたCross-Sectional Studyではenalapril投与患者においてNASHの肝線維化が抑制されていることが示され、さらに大規模なCross-Sectional Studyが2014年、2016年に公表されて、ARBかACE阻害剤を投与されているNASH患者の肝線維化が抑制されていることが明らかにされた。

(「NAFLD/NASH診療ガイドライン2014」、日本消化器病学会より改変)

肝の線維化



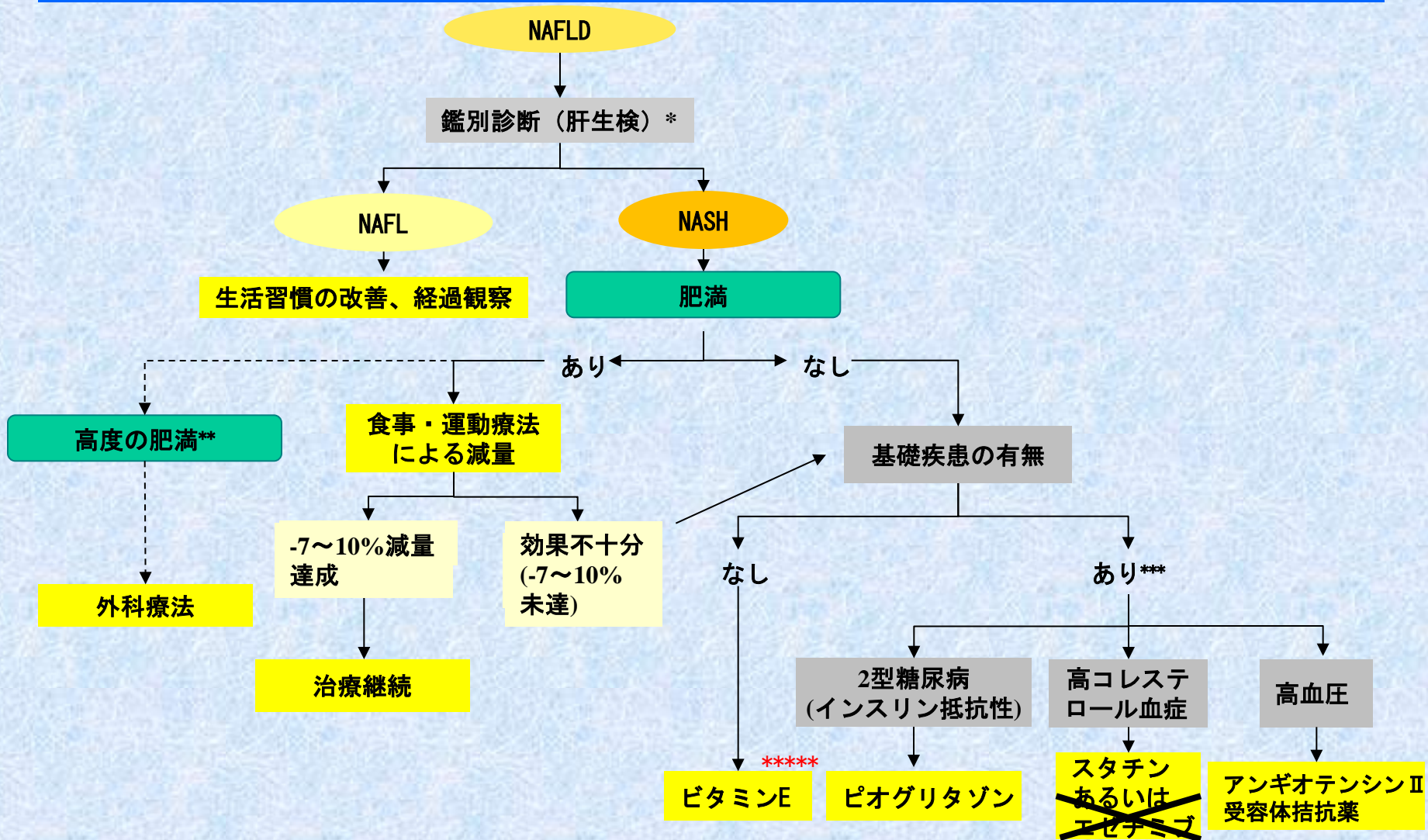
アンギオテンシンⅡ受容体阻害剤のNASHに対する効果



組織学的変化

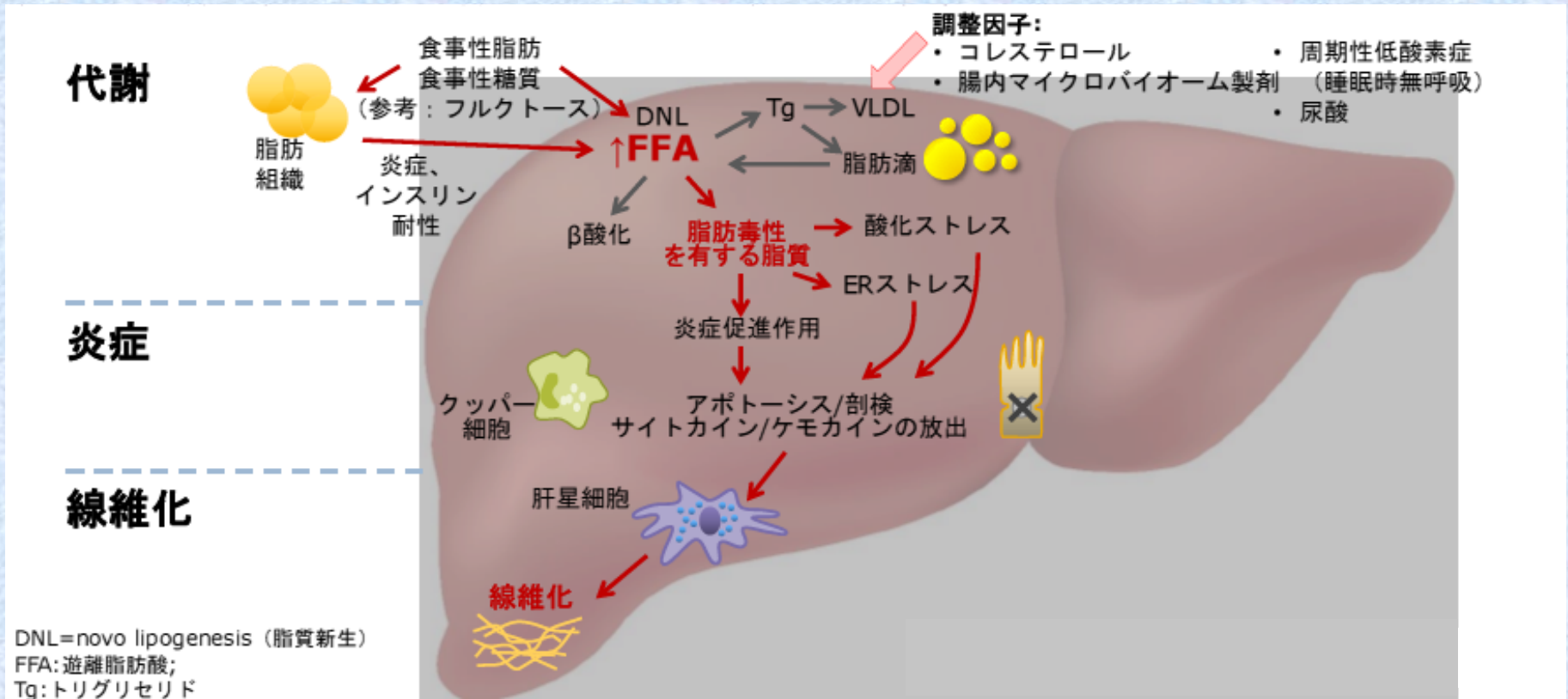
患者	炎症		線維化	
	前	後	前	後
1	1	1	2	1
2	1	1	2	1
3	2	1	1	1
4	2	1	3	2
5	2	1	3	2
6	3	2	4	4
7	2	1	3	3

NAFLD/NASH治療フローチャート



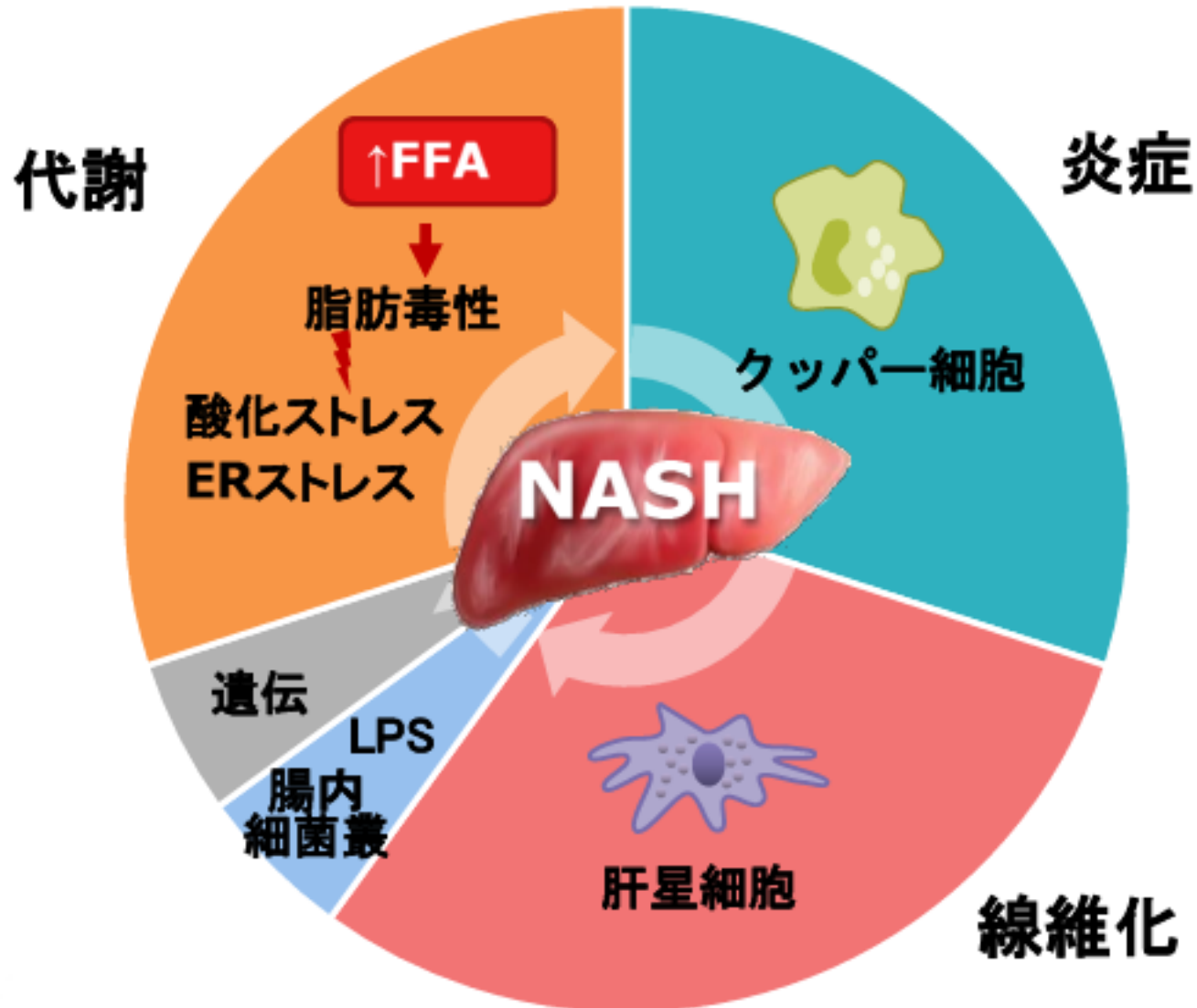
* 肝生検を施行していないNAFLDはNASHの可能性を検討し治療する
 ** (1) BMI>37 (2) BMI>32で糖尿病を合併するもの、または糖尿病以外の肥満に起因する合併症を2つ以上有する場合
 *** 基礎疾患それぞれに適応の薬剤にビタミンEを適宜追加する
 **** 各段階において各々の基礎疾患に準じた治療を適宜追加する
 ***** 本邦ではNAFLD/NASH治療として保険適応になっていない

NASHの病態生理



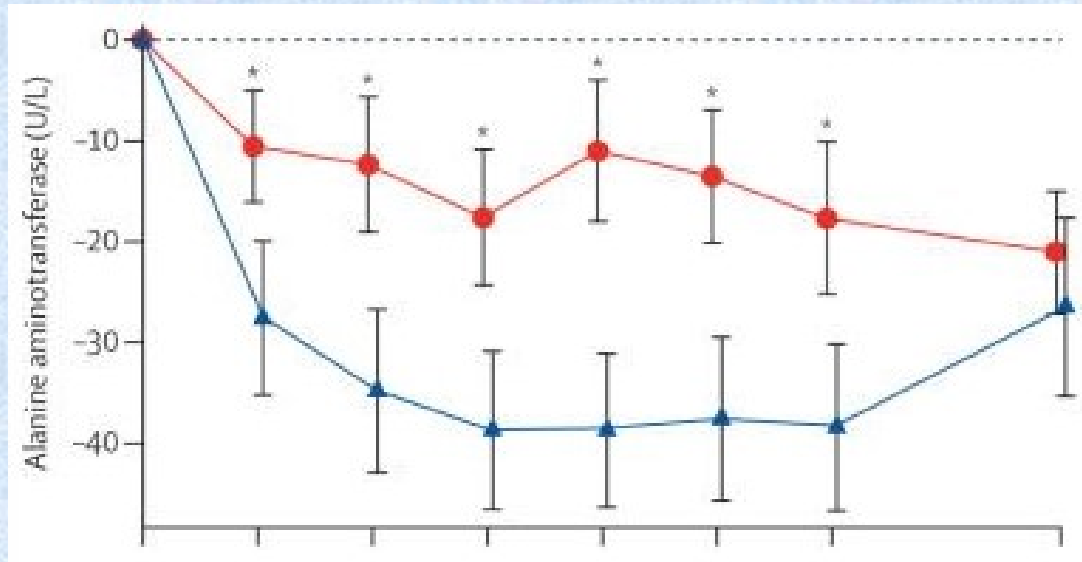
(Neuschwander-Terti BA, Gastroenterology & Hepatology 14:589, 2018)

NASHの病態生理



FXR agonist, Obeticholic acid (FLINT study)

- オベチコール酸 (25mg/day) を72週間投与。



- 200例の肝生検での改善率で評価
 - ✓ 脂肪化 (61 vs. 38%、 $p=0.001$)
 - ✓ 炎症 (53 vs. 35%、 $p=0.006$)
 - ✓ 線維化 (35 vs. 19%、 $p=0.004$)
 - ✓ 肝細胞風船様腫大 (46 vs. 31%、 $p=0.03$)

【オベチコール酸（DSP-1747）について】

本剤は、胆汁酸をリガンドとする核内レセプターであるFXR（Farnesoid X receptor）への作動薬です。

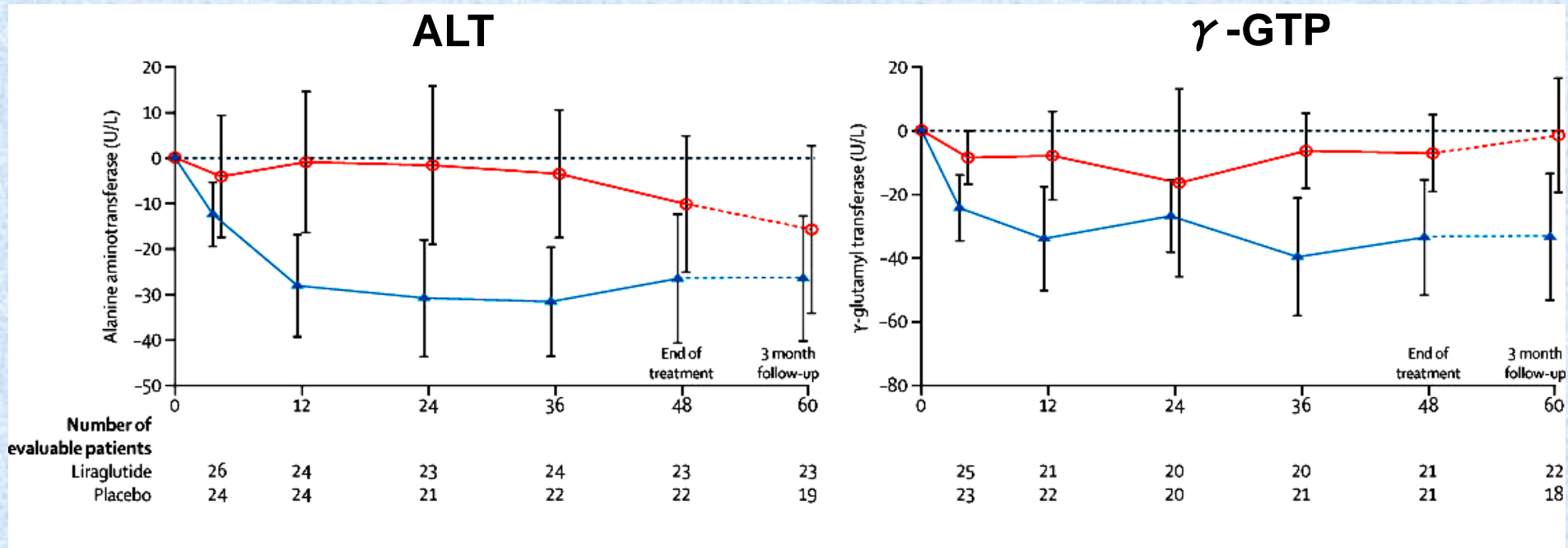
2011年3月に、当社はIntercept社より、日本および中国における非アルコール性脂肪肝炎（NASH）および原発性胆汁性胆管炎（PBC）を対象に本剤を導入し、その後、韓国をテリトリーに追加していました。

当社は、国内においてNASHを対象にフェーズ2試験を終了し、今後の開発計画を検討してきましたが、国内開発を行わないことを決定しました。

GLP-1 agonist (Liraglutide)

- Hepatocytesに結合してPPAR α とPPAR γ を誘導する
肝脂肪蓄積の抑制
炎症の抑制
- 消化管に対する作用として食欲低下に伴う減量効果がある
- Phase II studyが公表になった (Lancet. 2016 Feb 13;387(10019):679-90. doi)。

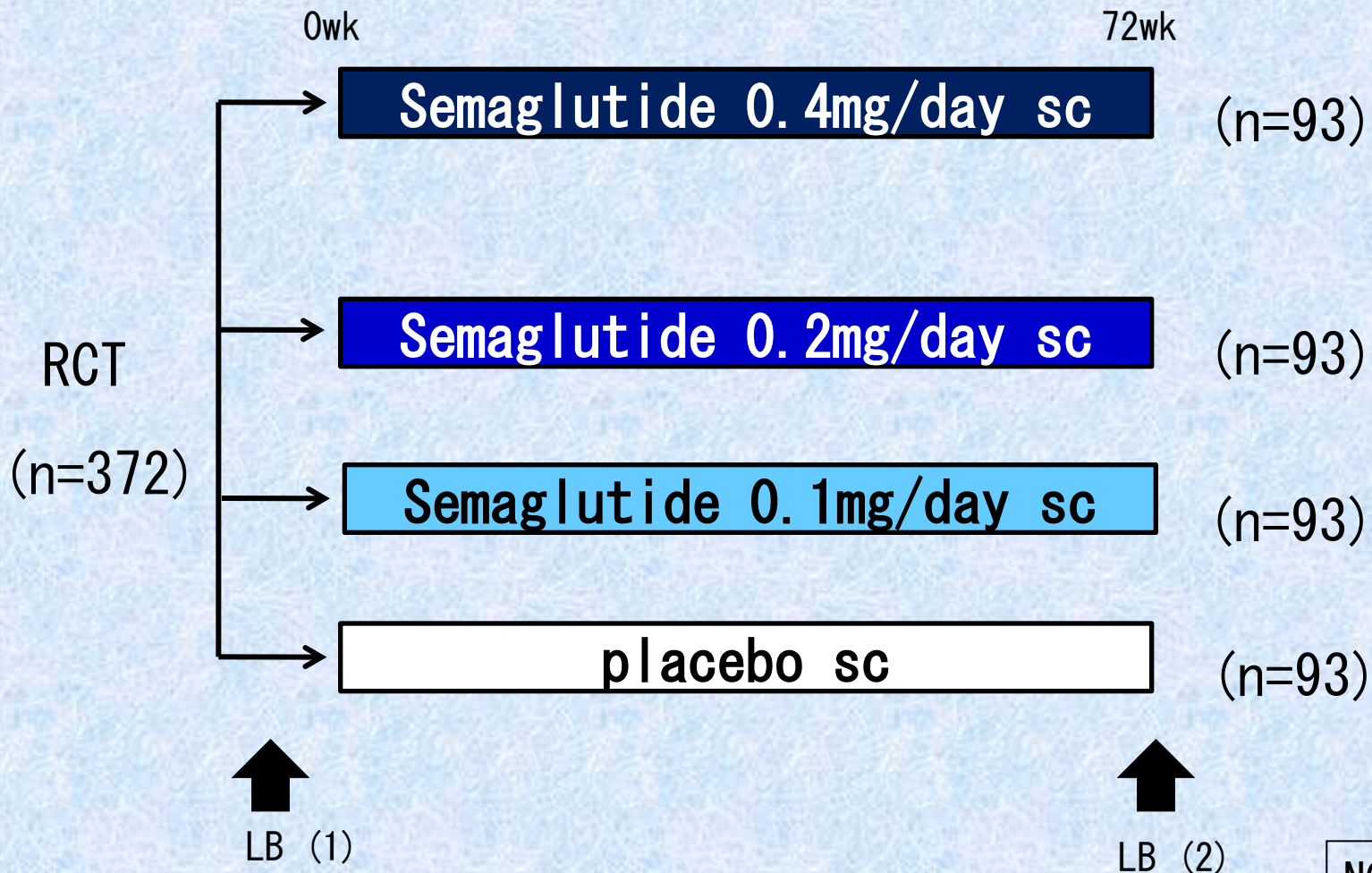
LiraglutideのNASHに対する効果 (LEAN Study)



(Lancet. 2016 Feb 13;387(10019):679-90.)

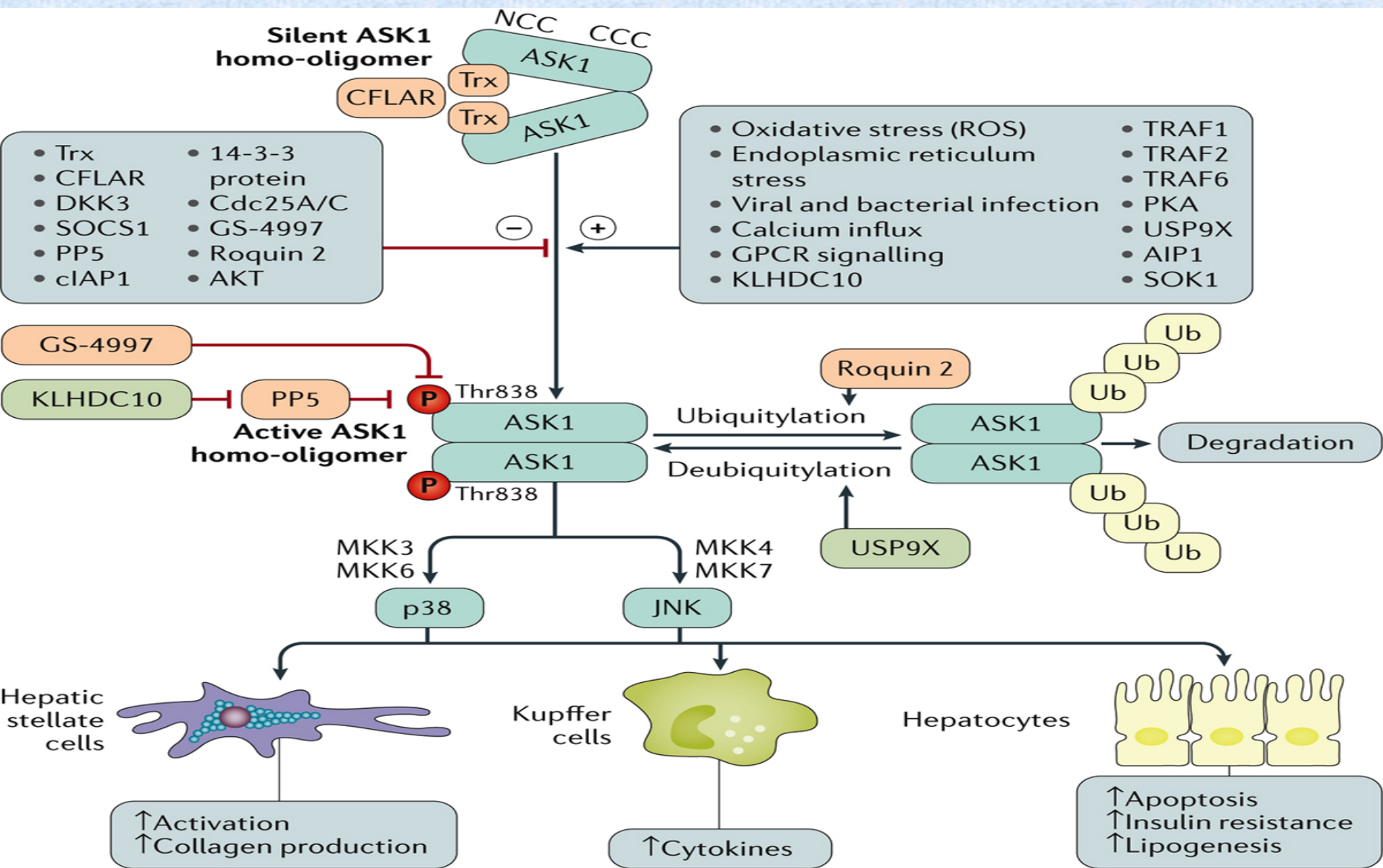
Semaglutide (Novo Nordisk, phase 2)

Primary outcome: NASH resolution
Treatment period w/o worsening of fibrosis



NCT02970942

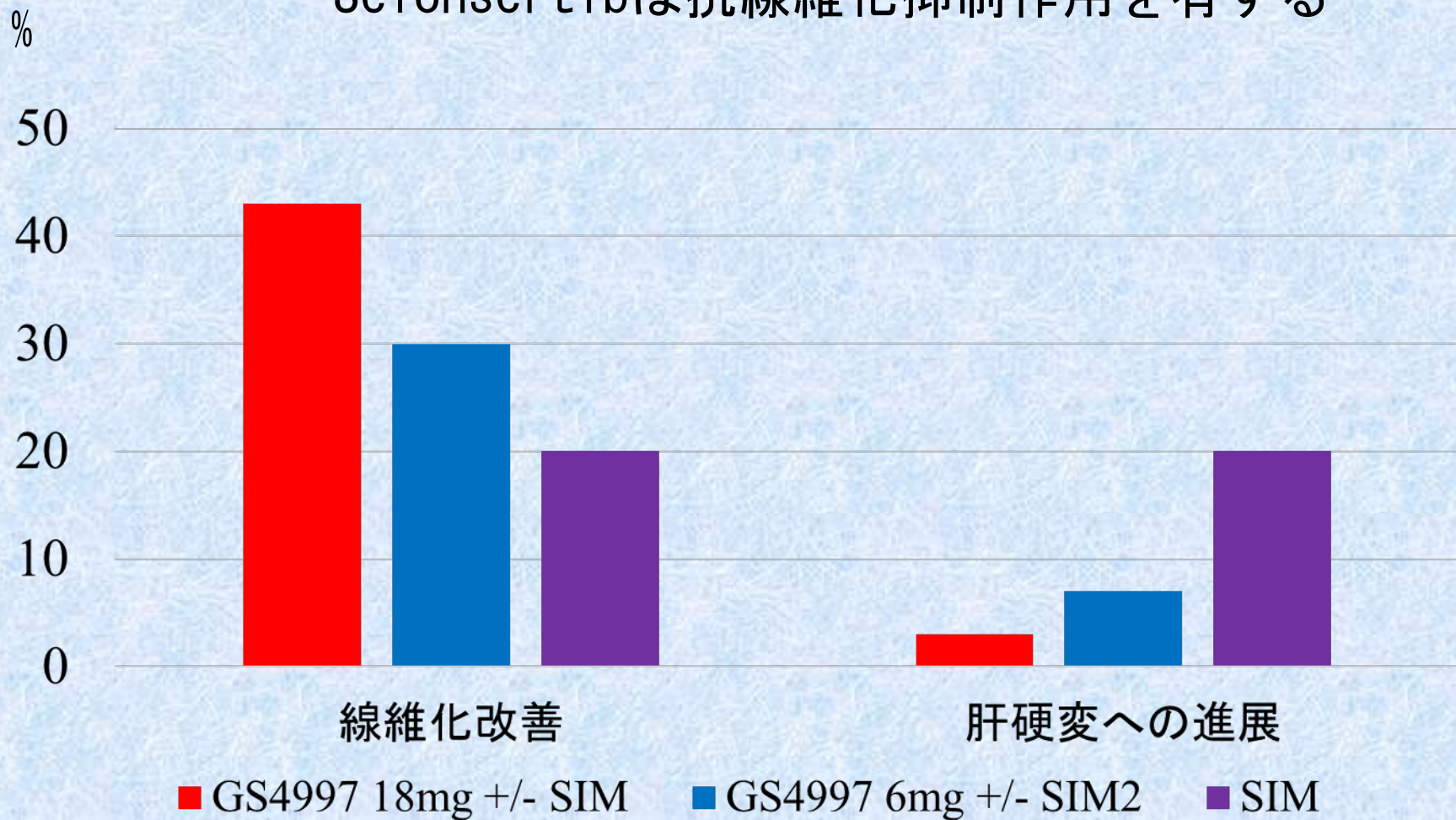
NASHにおけるASK1阻害薬 (Selonsertib) の作用機序





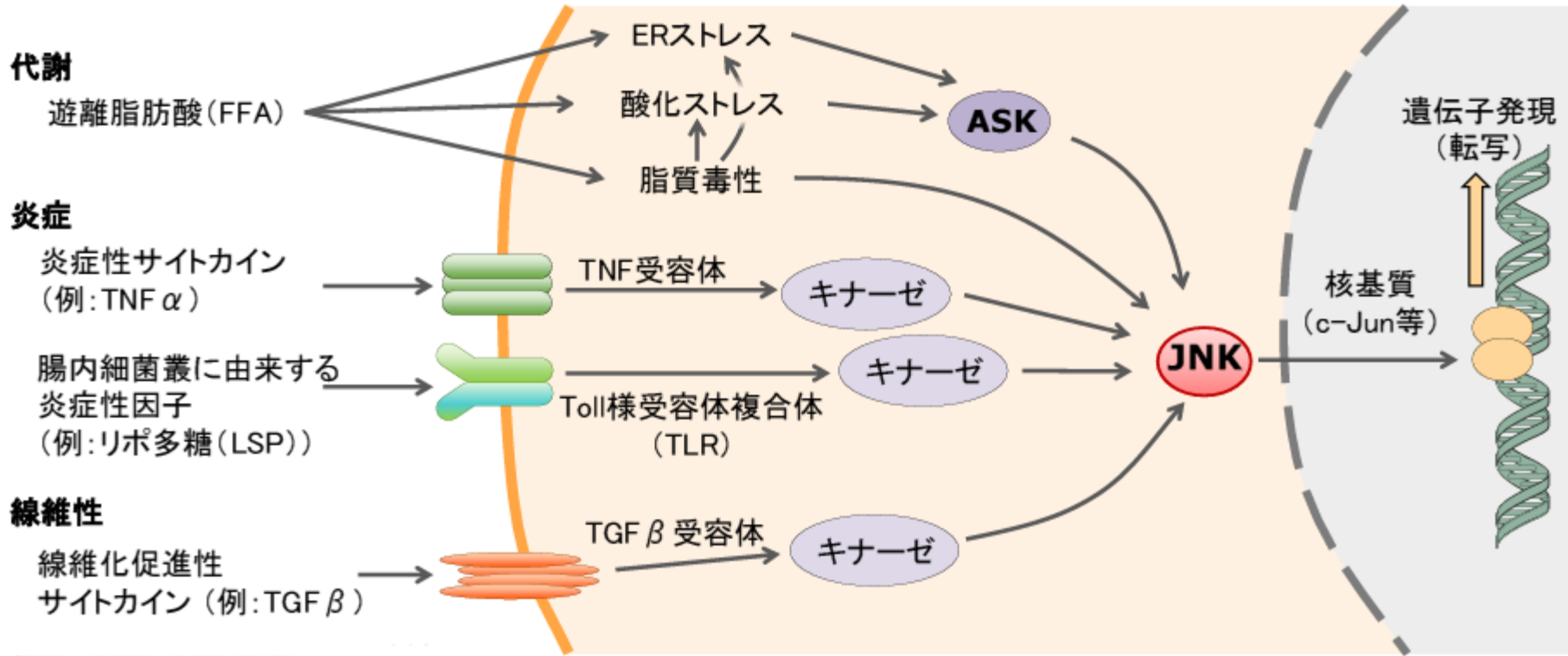
NASHにおけるASK1阻害薬 (Selonsertib)

Selonsertibは抗線維化抑制作用を有する



(Loomba R, et al. Hepatology 67(2):549-559, 2018)

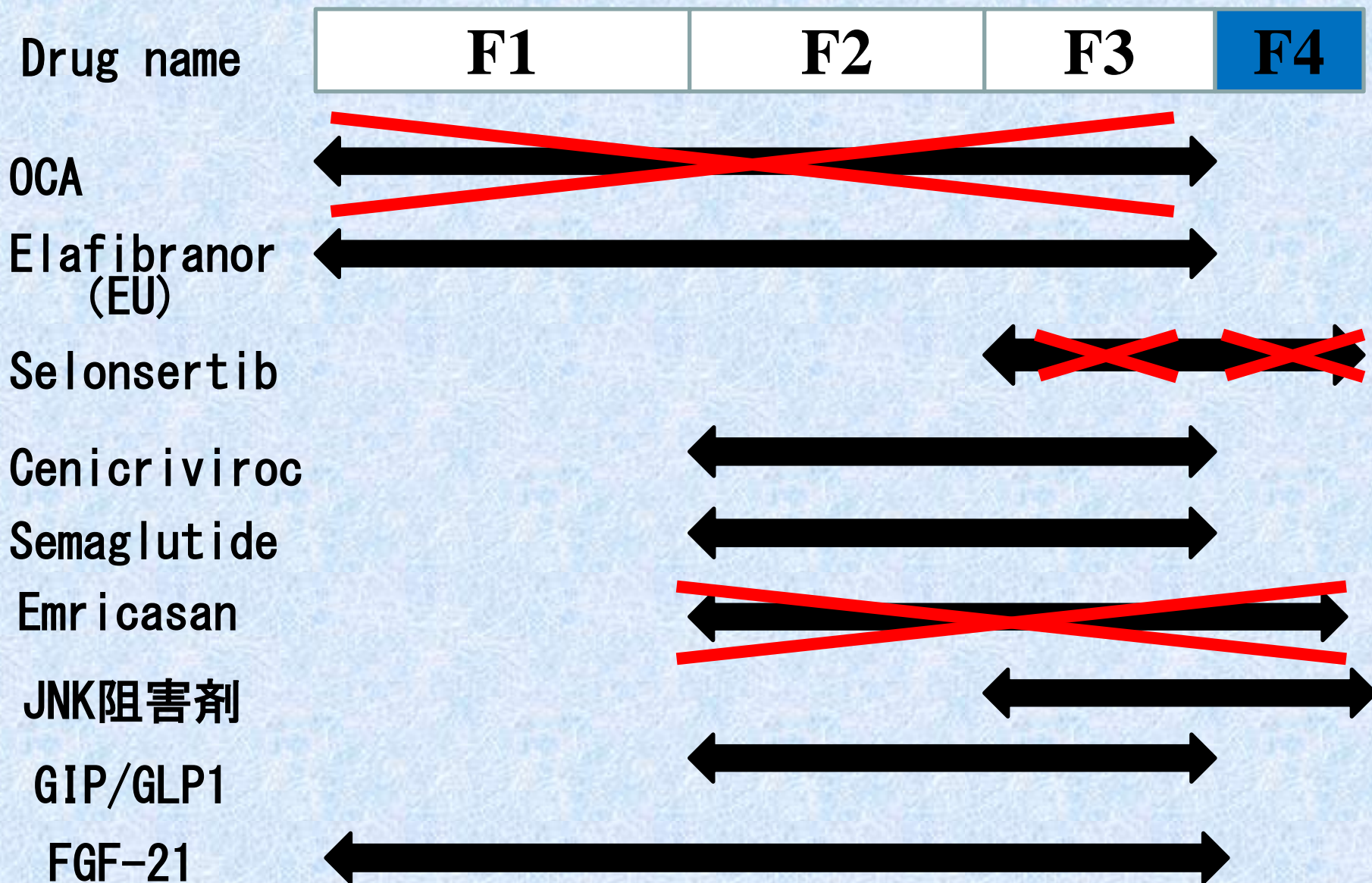
ASKとJNKの作用部位



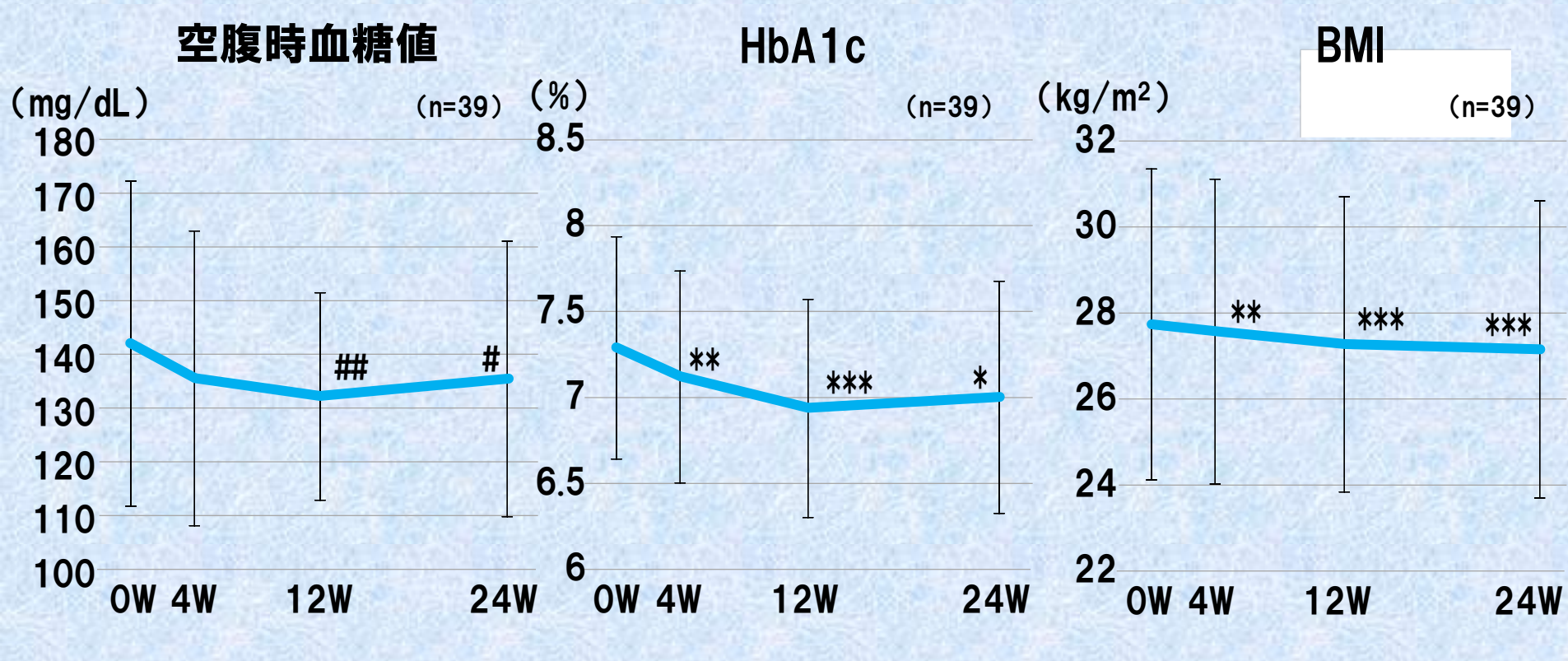
(Zeka, Microbiol Mol Biol Rev 80; 793, 2016)

治験中の薬剤

Targeted stage

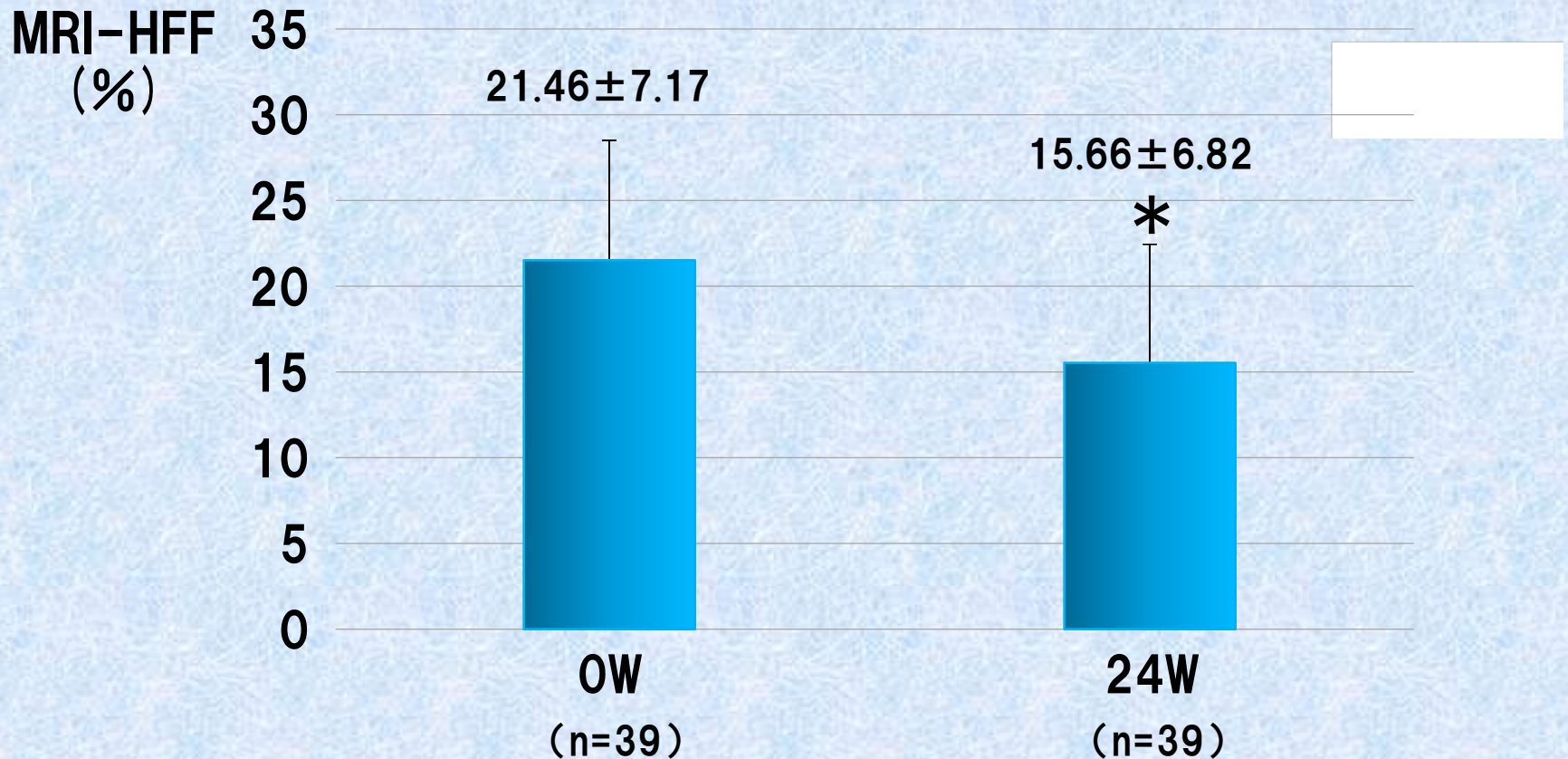


SGLT2阻害剤（ルセオグリフロジン）の NAFLDに対する効果：LEAD Study



平均±標準偏差、対応のあるt検定:p<0.001、** p<0.0001、*** p<0.00001、#p<0.05、## p<0.01(vs 0W)

SGLT2阻害剤（ルセオグリフロジン）の NAFLDに対する効果：LEAD Study

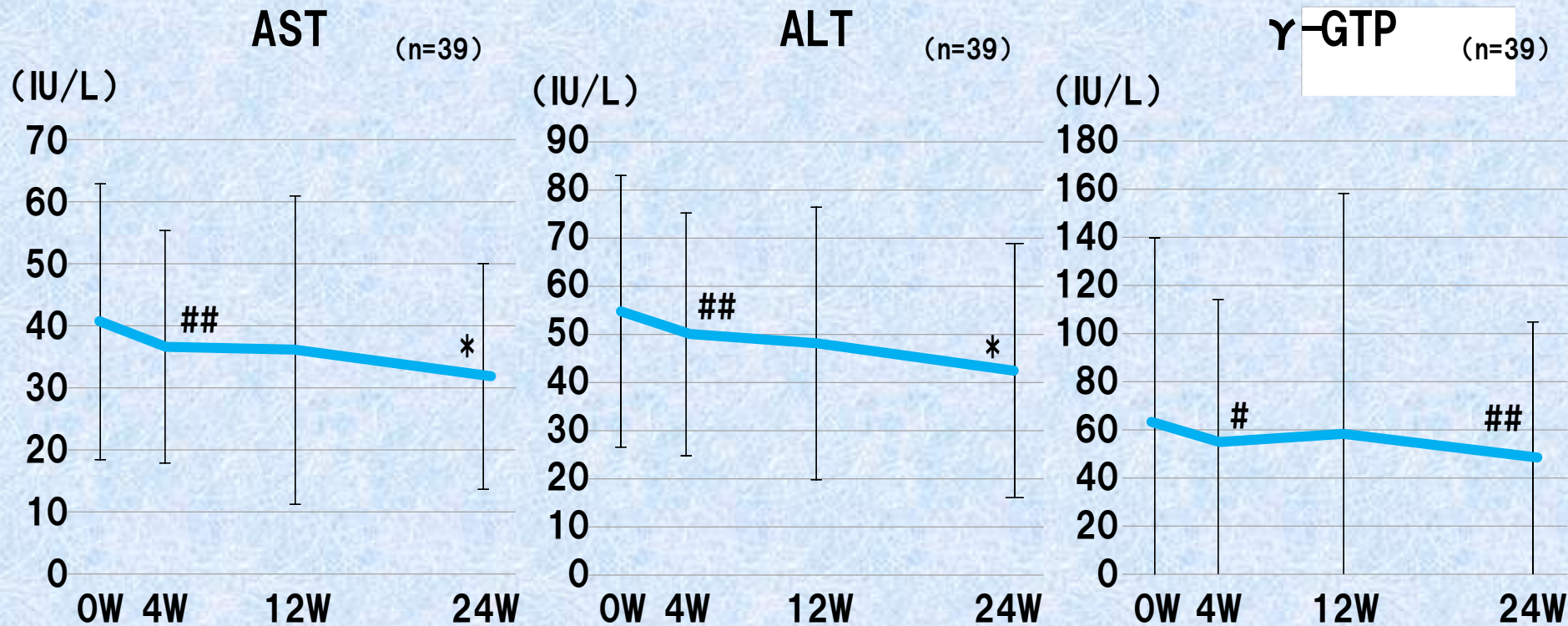


平均±標準偏差、対応のあるt検定、*p<0.001 vs OW

MRI-HFF: MRIを用いて定量したHFF (hepatic fat fraction: 肝内脂肪含有量)

(Sumida Y, Yoneda M, et al., Hepatol Res 49:64-71, 2019)

SGLT2阻害剤（ルセオグリフロジン）の NAFLDに対する効果：LEAD Study



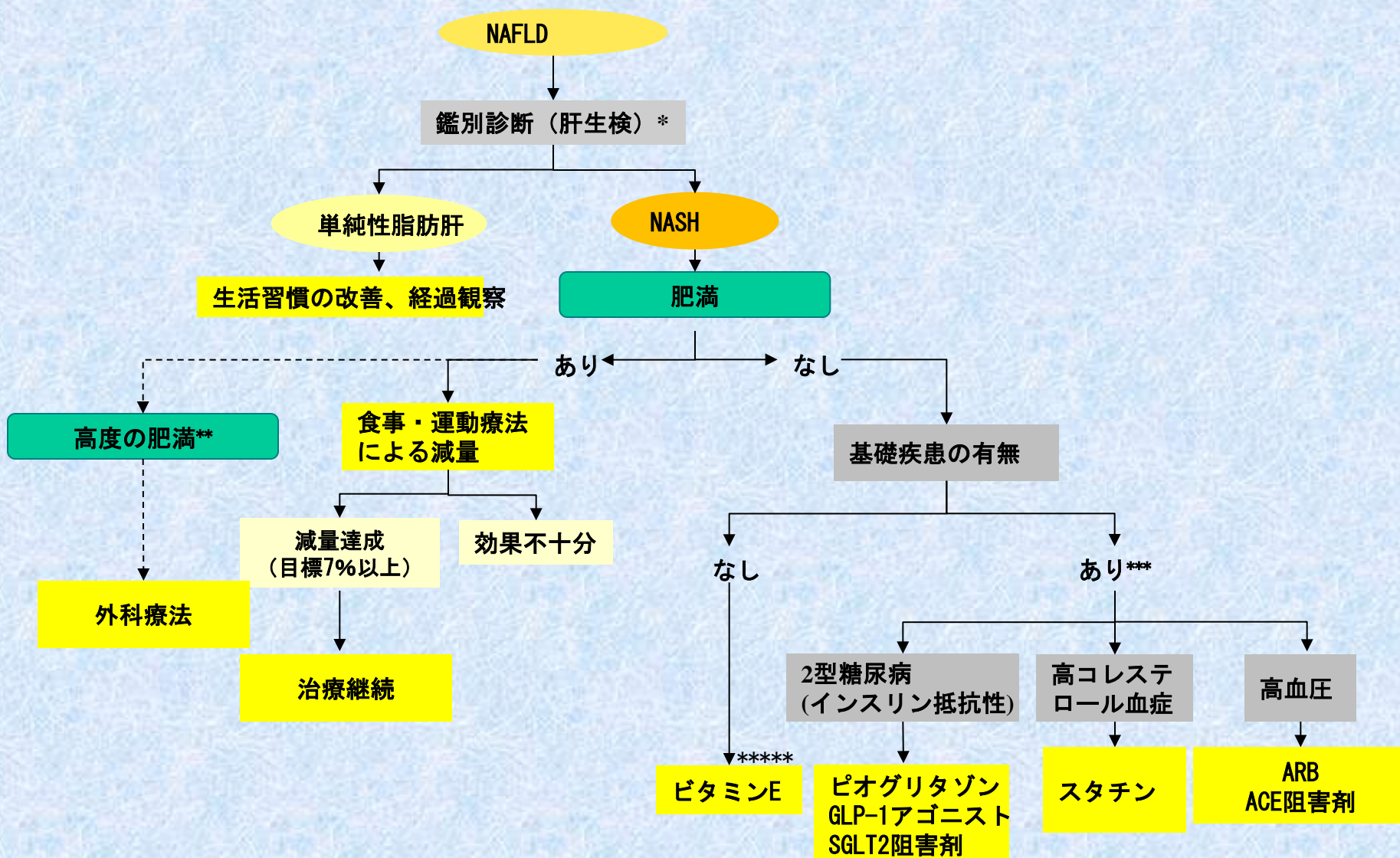
平均±標準偏差、対応のあるt検定：*p<0.001、#p<0.05、##p<0.01(vs 0W)

(Sumida Y, Yoneda M, et al., Hepatol Res 49:64-71, 2019)

新ガイドラインで加わる可能性のある Clinical Question

1. 2型糖尿病を有するNASH患者においてGLP-1アナログ薬の投与が肝機能と肝組織を改善させるため投与を提案する。
(またDPP4阻害薬のNAFLD/NASHに対する効果の報告は一定していない。)
2. 2型糖尿病を有するNAFLD/NASH患者においてsodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬の投与が肝機能と肝組織を改善させるため投与を提案する。

NAFLD/NASH治療アルゴリズム（2020私案）



* 肝生検を施行していないNAFLDはNASHの可能性を検討し治療する

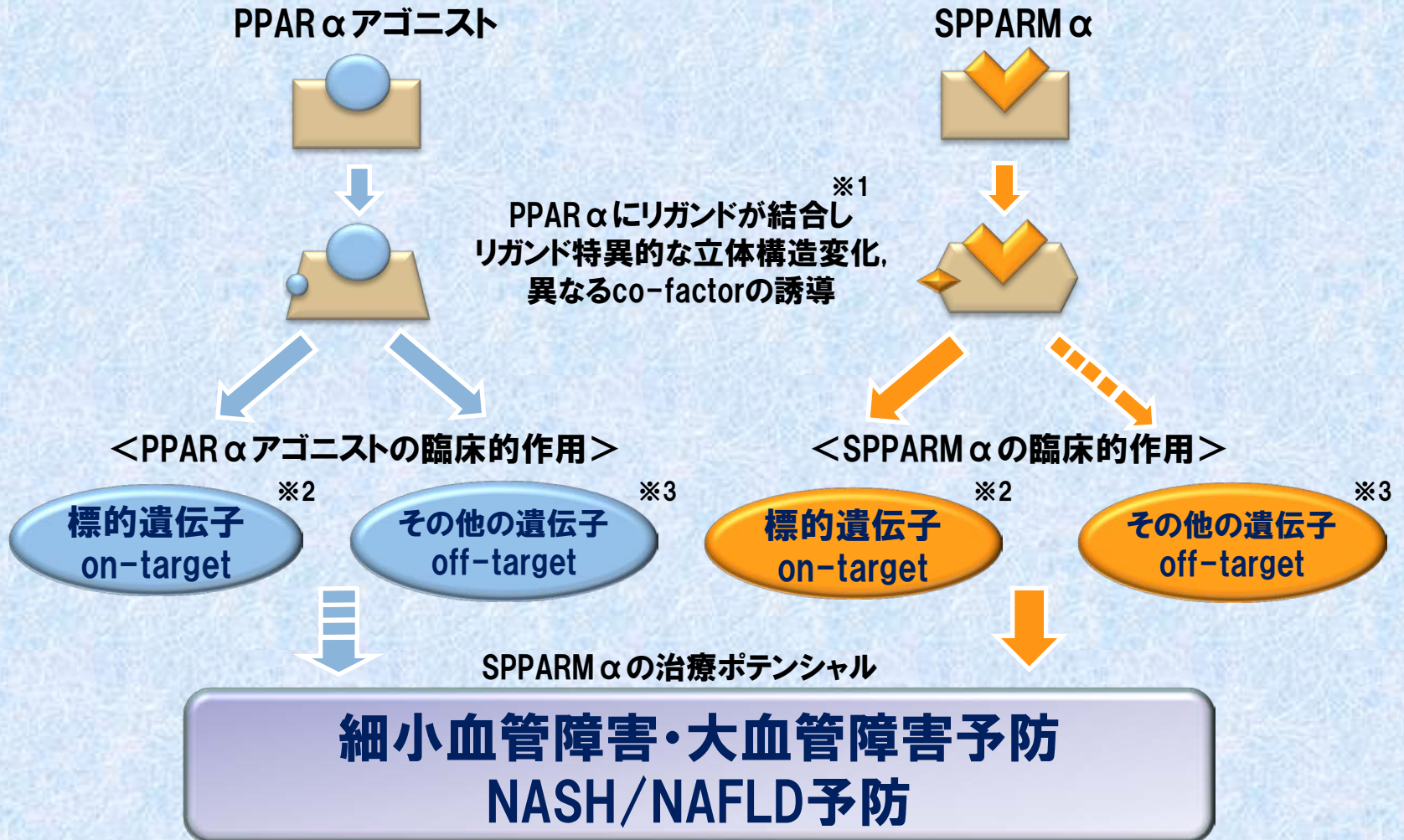
** (1) BMI \geq 35 (2) BMI \geq 32で糖尿病を合併するもの、または糖尿病以外の肥満に起因する合併症を2つ以上有する場合

*** 基礎疾患それぞれに適応の薬剤にビタミンEを適宜追加する

**** 各段階において各々の基礎疾患に準じた治療を適宜追加する

***** 本邦ではNAFLD/NASH治療として保険適応になっていない

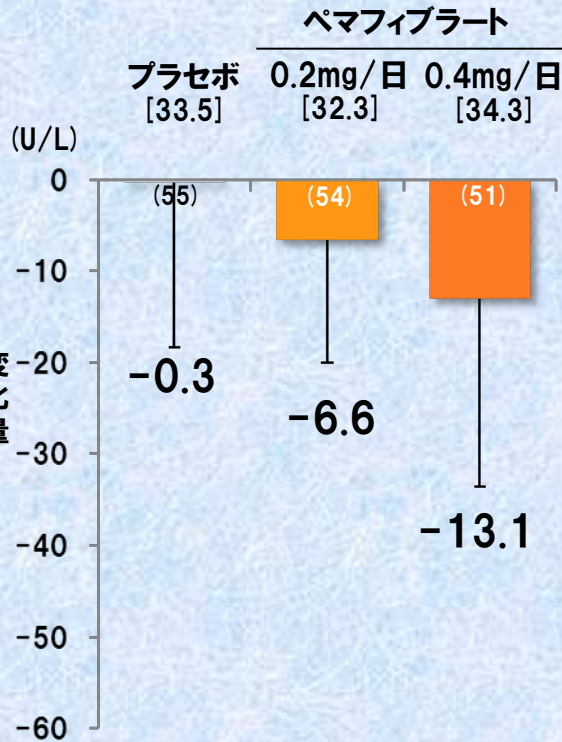
SPPARM α の概念



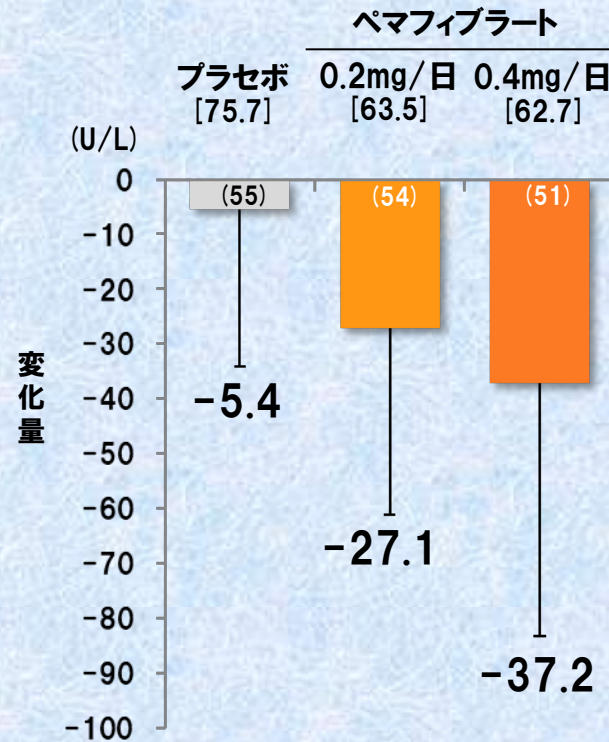
※1 PPAR α にリガンド結合→核内受容体の立体構造変化→コファクターの動員→リガンド特異的な遺伝子発現→発現する作用の増加/減少・沈静化
 ※2 TG低下、コレステロール低下、HDL-C上昇、アポA1上昇、FGF21上昇
 ※3 ALT/ γ -GTP (肝臓)、ホモシステイン (心血管)、クレアチニン (腎臓)

2型糖尿病合併の脂質異常症患者における ペマフィブラートの肝機能検査値への影響（24週）

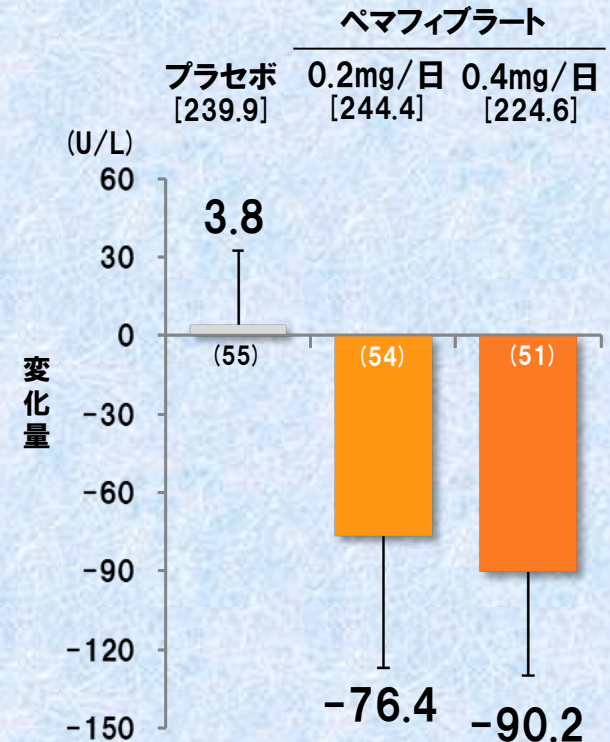
ALT変化量



γ-GTP変化量



ALP変化量



[] : ベースライン、平均値
平均値 ± 標準偏差

対象: 2型糖尿病を合併した脂質異常症患者 (150mg/dL ≤ TG ≤ 1000mg/dL, 6.2% ≤ HbA1c (NGSP値) < 8.0%)

対 法: プラセボ → ペマフィブラート 0.2mg/日 (24週時よりプラセボからペマフィブラート 0.2mg/日に切り替え)、ペマフィブラート 0.2mg/日又は 0.4mg/日を1日2回に分けて朝夕食前又は食後52週間投与し、
方 法: 治療期第1期の最終評価時 (LOCF (24週時又は中止時) における空腹時血清TGおよびHDL-Cのベースラインからの変化率、副作用発現率等を検討した。同意が得られた患者を対象として、
治療期24週時に食後のTG、RLP-Cを経時的に測定した。食事は、ミールテストC (脂質28.5g、糖質75.0g) で統一した。

NAFLD/NASH診療ガイドライン2020ではペマ
フィブラートは取り上げられないが、

日本肝臓学会の「NASH・NAFLD診療ガイド
で」効果が認められるとして掲載される可
能性がある。

ご清聴、ありがとうございました。

**愛知医科大学内科学講座
(肝胆膵内科)
米田 政志**