

教育講演

7. 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の診断と治療

大西 三朗 西原 利治

Key words : NASH, メタボリックシンドローム, インスリン抵抗性, 酸化ストレス

はじめに

脂肪肝は肥満によって生じる良性可逆性の病態で、糖尿病や高脂血症、高血圧の危険因子ではあるが、肝硬変や肝細胞癌に進展しないと信じられてきた。この医学常識に一石を投じたのが、1980年に提唱されたNASHである¹⁾。しかし、本症の疾患概念が当時の医学常識とかけ離れていたことや、アルコール性肝障害の増加に紛れて、本症が新しい疾患概念として確立されることはなかった。肥満が深刻な社会問題となった米国では、1998年のクリスマスに漸く新しい疾患概念として迎えられたが、すでに成人の2~5%が罹患する代表的な生活習慣病となってしまった。

NASHは10年ほど経過観察を行うと、半数の症例で肝臓の線維化が進展し、2割程度が肝硬変に移行すると欧米では報告されている²⁾。本疾患を取り巻く本邦における現状、および診断と治療について概説する。

1. 本邦におけるNASHの現状

高度成長が始まった'50年代より本邦では肥満

人口が徐々に増加を始め、経済が安定成長に入った70年代からグルメの時代に入るとbody mass index【BMI = 体重 (kg) ÷ 身長² (m)】が25以上の肥満者は年率約4%で増加を続けている。このため、15歳以上の日本人の肥満者はすでに男性1,400万人、女性900万人に上る。最近では、高度肥満者 (BMI > 30) は350万人と推計されており、われわれは100万人弱のNASH症例が潜在すると試算している。他方、本邦では検診受診者の25%に何らかの肝障害が合併しており、脂肪肝以外に肝障害をきたす原因を特定できない症例も検診受診者の7%を占める。そして、これらの症例の1割はNASHに罹患していると考えられる。

2. NASHの病理診断

まず、アルコール多飲とウイルス性肝疾患、自己免疫性肝疾患、既知の先天性代謝性肝疾患の症例を除外する。単純な脂肪肝と線維化と炎症を伴うNASHの鑑別は生化学検査等では困難であり、現時点ではNASHの診断は肝生検材料による病理学的診断がゴールドスタンダードである。

Bruntのstaging (線維化の程度) とgrading (肝細胞の風船化、炎症、Mallory体等) を組み合わせた診断基準が汎用されている³⁾。NASHでの線維化はperivenular fibrosis, pericellular fibrosisが特徴である。肝細胞のミトコンドリアの形

おおにし さぶろう, さいばら としじ: 高知大学消化器内科学

表 1. NASH の主要病理所見

1. 脂肪肝と関連する因子	4. 肝細胞変性
● grade (脂肪肝の程度)	● 風船様変性
● 局在	● 好酸性小体
2. 線維化	● 巨大ミトコンドリア
● stage	5. その他
3. 炎症	● マロリー体
● 小葉内炎症細胞浸潤	● 核糖原
● 肉芽腫	

表 2. NASH における高脂血症・高血圧・空腹時高血糖の頻度

1. 高脂血症	
高中性脂肪血症	40%
低 HDL- コレステロール血症	28%
2. 高血圧	73%
3. 空腹時高血糖	27%

態異常(膨化, paracrystalline封入体等)が見られ, NASHの病態に関わるフリーラジカルによる過酸化物のミトコンドリア膜への集積が見られる⁴⁻⁶⁾(表 1).

3. NASHは身近に存在する.

日常の診療でNASHを看過しないためには, メタボリックシンドローム症例での肝障害に注意する必要がある.

1) メタボリックシンドロームにおける肝障害
NASHとメタボリックシンドロームとの間には, 肥満やインスリン抵抗性等の共通する病態が存在し, NASHはしばしばメタボリックシンドロームの肝臓における表現型と称される.

2005年に提唱された心・脳血管障害の危険因子から構成される多因子複合疾患メタボリックシンドロームの本邦における診断基準⁷⁾では日本人の体型を考慮し, 内臓脂肪型肥満の簡便な指標である臍部の周囲径を診断の必須要件とし, 加えて, 高脂血症, 高血圧, 耐糖能異常の3因子の内, 2因子以上を満たすことが求められている

(表 2).

この診断基準に従えば, 職場検診受診における非飲酒者の10.9%がメタボリックシンドロームと判定され, その集団での肝機能障害の頻度は19.4%である. これらの成績はメタボリックシンドロームの症例の中に多くNASHが潜んでいることを示唆している.

2) NASHにおけるメタボリックシンドローム

われわれのNASH約200症例では, 内臓脂肪型肥満が極めて高頻度に見られ, メタボリックシンドロームを54%に合併している. 糖尿病型の症例, 高血圧の症例では肝臓の線維化の進行例(stage 3~4)が多い. NASH症例の大部分は空腹時血糖は正常値を示すが, 経口糖負荷試験では糖尿病型, 境界型, 正常型がそれぞれ3分の1を占める. 正常型, 境界型, 糖尿病型いずれにおいてもインスリン過分泌を示した(図1). これらの症例では空腹時および負荷後の高インスリン分泌により, 血糖値を正常域に保っている. すなわち, インスリン抵抗性が認められる. インスリン抵抗性は肝臓への脂肪沈着を促進する. 続いて, ミトコンドリアでの脂肪酸 β -oxidationの亢進に伴うフリーラジカルの過剰産生による酸化ストレスは病態の本質に深く関与している. 従って, メタボリックシンドロームの診断基準項目はNASHの病期進展の危険因子でもあり, メタボリックシンドロームの肝障害症例では肝生検によるNASHの診断に基づいて, 治療の必要性を検討する事が重要である.

4. NASHの遺伝的背景

NASHは脂肪肝を背景に酸化ストレス, 脂肪細胞から分泌される種々のアジポカインなどの関与により, 炎症, 線維化を来すと考えられている⁸⁾. 発症には過食等の生活習慣に加え, エネルギー代謝, 炎症, 酸化ストレスの防御などに関わる因子の遺伝的背景も関与している. われわれの症例における機能性single nucleotide poly-

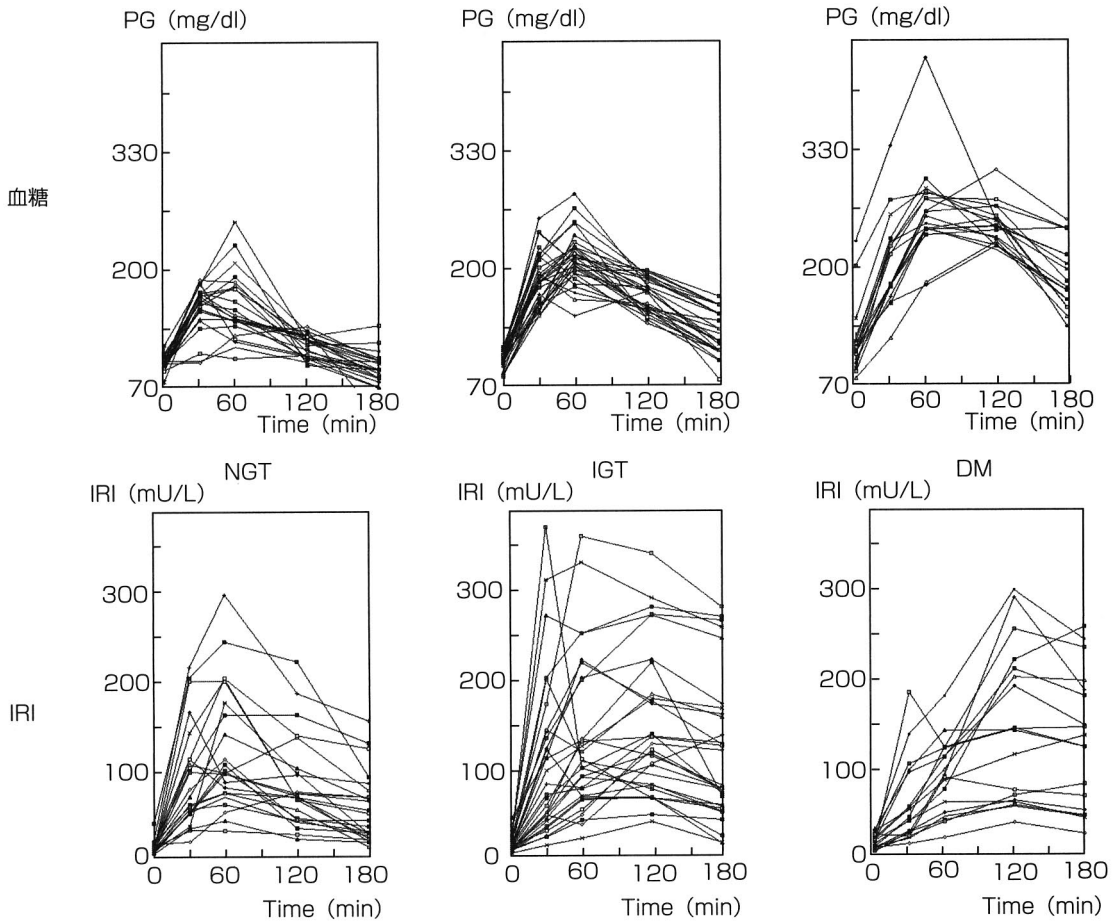


図 1. NASH におけるインスリン過分泌

表 3. NASH の遺伝的背景

遺伝子名	SNP	機能	Odds Ratio
β AdRc	W64R	俟約遺伝子	3.00
MTP	G-493T	中性脂肪移送関連蛋白	3.02
IL-1 β	T-511C	炎症惹起物質	4.73
resistin	C-420G	インスリン抵抗性惹起物質	2.31
MnSOD	T1183C	フリーラジカルスカベンジャー	2.38

morphism (SNP) の解析による変異遺伝子保有者のNASH発症に罹患し易くなる相対危険率 (odds ratio) を示した⁵⁾(表 3)。

日本人のNASHでは基礎代謝量が低い俟約遺伝子・変異型 β -adrenergic receptorの保有率は3割と、他の人種に比して高頻度であり、NASHでは

更に高い。microsomal triglyceride transfer protein (MTP) は中性脂肪をアポリポ蛋白Bに付加してVLDLを形成し、分泌に関わる。本症ではMTPのpromoter領域のSNP変異のホモ接合体の頻度が高く、中性脂肪の分泌が低下するホモ接合体では肝臓の脂肪沈着が高度である。炎症性

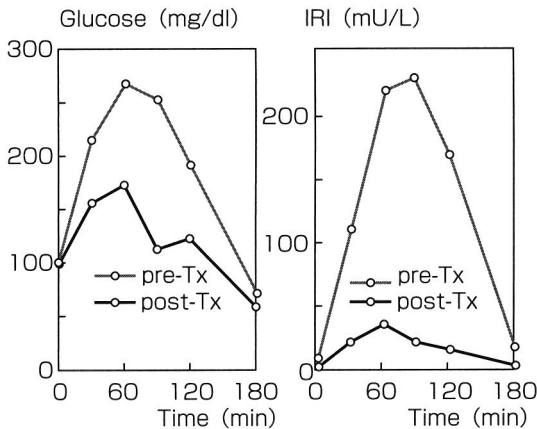


図2. 減量によるインスリン抵抗性の改善

サイトカインであるIL-1 β の高産生の変異SNPの保有率も高い。

レジスチンは110個のアミノ酸からなる脂肪細胞から分泌されるインスリン抵抗性惹起物質であり、肝臓におけるインスリン抵抗性を高める。内臓脂肪型肥満を基礎病態とするNASHではレジスチンの血中濃度が上昇し、その上昇の程度は遺伝子型によって規定されていた。

肝細胞のミトコンドリアでの酸化ストレスはミトコンドリアに局在するMn-superoxide dismutase (Mn-SOD) により消去される。酸化ストレスによるミトコンドリア障害を認める症例では、ミトコンドリアへの移送異常のあるMn-SODのSNP (T1183C) 変異ホモ接合体の保有率が高い。

5. NASHの治療

NASHには少なくとも5つの治療標的項目(肥満、高血圧、糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症)がある^{9,10)}。減量はそれらのすべてに好影響を与えるので、基本となる治療方策である。急激な減量はかえって悪影響を及ぼす場合があるので、1kg/週程度を目処に体重の5%減を目指す。この減量は食事療法を中心に行うことがポイントで、5%の減量に成功すれば、徐々に運

動量を増加させる。高度肥満者では減量のみにより、しばしば肝臓の組織学的改善とインスリン抵抗性の顕著な改善が見られる(図2)。

空腹時血糖が110mg/dlを超える症例の半数は線維化の進展した症例なので、糖質を中心としたカロリー制限が望ましい。NASHの病理診断を確認後は、インスリン抵抗性改善剤を積極的に使用して、インスリン抵抗性を改善し、糖尿病への移行を阻止することが重要である。高LDL血症を認める症例では、statin系薬剤を中心とした高脂血症の薬物治療を直ちに導入する。高血圧症例に対しても降圧剤を用いて積極的に血圧を130/85mmHg以下に保つように努める。

NASHでは儉約遺伝子、レジスチン、MTP、PPAR- α を介した脂肪酸 β 酸化誘導能の低下などの疾患感受性および病期の進展を規定する多様な遺伝的背景が関与している。不利な遺伝的素因を多重的に保有する症例では、一般的な治療だけでは十分な治療効果が期待できないと想定され、遺伝的欠損ないし機能低下を補完するような特殊な治療が求められる。例えば、脂肪酸 β -oxidationの低下例にはPPAR- α ligandの投与、酸化ストレスに脆弱な素因を持つ症例には抗酸化剤の投与、儉約遺伝子保有者に対しては一層のカロリー制限の強化などが求められる。

おわりに

検診受診者の1/4が肝障害を呈する今日では、脂肪肝を有する肝機能異常症例についてはNASHの合併を常に念頭においた診療が求められる事を認識する事が必要である¹¹⁾。肥満やインスリン抵抗性を疾患背景とする高血圧、高脂血症、耐糖能異常などの生活習慣病はNASHの発症に重要な意義を有するので、生活習慣改善指導で速やかな改善が得られない症例では薬物療法を通じた積極的なアプローチが不可欠であることを強調したい。

文 献

- 1) Ludwig J, et al: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55: 434-438, 1980.
- 2) Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH: Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 37: 1202-1219, 2003.
- 3) Brunt EM, et al: Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterology* 94: 2467-2474, 1999.
- 4) Kleiner DE, et al: Clinical Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41: 1313-1321, 2005.
- 5) 西原利治: 遺伝的背景. *肝臓* 45: 82-86, 2004.
- 6) 西原利治, 他: 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の最近の話題. *日内会誌* 92: 1104-1109, 2003.
- 7) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌* 94: 188-192, 2005.
- 8) Musso G, et al: Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology* 42: 1175-1183, 2005.
- 9) Sanyal AJ: Mechanisms of Disease: pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2: 46-53, 2005.
- 10) Farrell GC, Larter CZ: Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 43 (2 Suppl 1): S99-S112, 2006.
- 11) Kojima S, et al: Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol* 38: 954-961, 2003.