

トピックス

IV. 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)
2. インスリン抵抗性とNASH

西原 利治 小野 正文 大西 三朗

要 旨

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いわれる。これは本症の96%が内臓脂肪型肥満を有し、48%がHOMA-IR 2.5以上のインスリン抵抗性、66%が耐糖能異常を示し、73%が収縮期血圧130mmHg以上あるいは拡張期血圧85mmHg以上、40%が中性脂肪150mg以上、28%がHDL-コレステロール40mg/dl未満、27%が空腹時高血糖を示すことによる。

〔日内会誌 95:46~50, 2006〕

Key words : メタボリックシンドローム, 内臓脂肪型肥満, 脂肪肝, HOMA-IR, 75g o-GTT

はじめに

NASH (nonalcoholic steatohepatitis) は'80年にLudwigらにより提唱され、ようやく'98年に新しい疾患概念として認証された、原因不明の慢性肝障害である¹⁾。診断にはウイルス性肝疾患、自己免疫性肝疾患、既知の先天性代謝性肝疾患の除外が重要であり、飲酒歴に乏しいにもかかわらずその肝組織像では肝細胞の風船様腫大やMallory小体などのアルコール性肝炎に特徴的とされてきた所見を有する。本症の96%が内臓脂肪型肥満を有し、48%でhomeostasis model of insulin resistance (HOMA-IR) 2.5以上のインスリン抵抗性を示すことから、本症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みなされ、第五の生活習慣病とも呼ばれる^{2,3)}。

1. かつて、人類の悲願は肥満であった

脳はブドウ糖を主なエネルギー源とするため、常に血糖値を監視し、低血糖に陥らないようにする装置が生体の恒常性維持には必要である。生体で唯一そのような要請に応えることができるのは、グリコーゲンやアミノ酸から糖を新生して放出できる臓器、肝臓である。肝臓は1,300~1,500gという大きい臓器であるが、蛋白合成や解毒など多様な機能を持つことから、血糖の調節に割ける容量は必ずしも充分でない。実際、肝臓に貯蔵されたグリコーゲンは夜間には容易に枯渇するため、深夜から早朝にかけての糖の需要を満たすためには、血糖値を抑制する作用を有するインスリンの分泌を抑制すると同時にグルカゴンなどの刺激を得てアミノ酸から糖を新生して、血液に放出する必要が生じる。

人類の歴史は飢餓との戦いであり、毎夜、蛋白質の原料となるべきアミノ酸を大量に消費することは生存競争には不利な状況である。もし、余剰に摂取したエネルギーを脂肪として蓄積す

さいばら としじ, おの まさふみ, おおにし
さぶろう: 高知大学消化器病態学

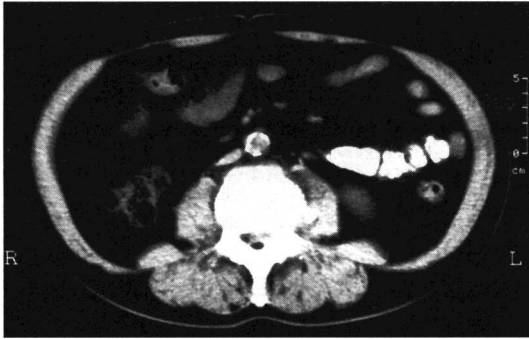


図 1. 腹部CTによる内臓脂肪型肥満の検出
 臍部のCT検査における内臓脂肪面積が 100cm^2 以上の場合、内臓脂肪型肥満と診断される。男性腹囲 85cm 以上、女性腹囲 90cm 以上に相当する。本症例では内臓脂肪面積 192cm^2 、皮下脂肪面積 83cm^2 である。

る機構を身につけ、毎夜、大量に消費されるアミノ酸の代替エネルギー源として脂肪酸を利用する技術を身につければ、生存競争には有利となることは間違いない。夜間における末梢組織からの脂肪酸分泌を可能にするインスリン抵抗性の獲得と肥満とはアミノ酸節約を実現するために長い年月をかけて人類が達成した絶妙の調節機構である。

2. 代替エネルギー源としての脂肪

エストロゲンはエストロゲン受容体と結合して核内の転写を調節するのみではなく、細胞質では第三の受容体と結合して脂肪酸代謝を多様な機序により調節し、皮下脂肪型肥満の達成に貢献する。しかし、男性にはそのような便利な機能がなく、脂肪の貯蔵では内臓脂肪蓄積をめざすことになった(図1)。

深夜から早朝にかけて肝臓からの糖の放出が減少するため、インスリンの分泌も減少する。インスリンは全身の脂肪組織からの遊離脂肪酸の放出を抑制する作用も有するため、インスリンの分泌が減少して遊離脂肪酸の放出を十分に抑制することができなくなると、末梢の脂肪組

織から遊離脂肪酸の遊離が始まる。脂肪組織から放出された遊離脂肪酸は肝細胞のエネルギー源となるのみならず、心筋の重要なエネルギー源となるケトン体産生のための基質となり、心筋における糖の消費については肝臓におけるアミノ酸消費を節約する。成人に比べてグリコーゲンの貯蔵量が少ない小児で、しばしば起床時に尿中ケトン体が検出されるのは、上記の調節機構を反映したものである。このような精妙なエネルギー源の切り替え装置が、飢餓との戦いに明け暮れた人類の生存に長く貢献してきたことは想像に難くない。

3. 貯蔵脂肪の維持を目的とした高インスリン血症

テレビでは毎日のようにグルメ番組が放映され、「飽食の時代」という言葉が現実のものとなったことが実感される。経済成長による食生活の変化により、わが国では20年ごとに肥満人口が倍増し、今日では350万人の成人が $\text{body mass index (BMI)} \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ を呈する高度肥満者となるに至った。本来、肥満は飢餓に明け暮れた人類が目指した理想の体型であるが、一旦、肥満を達成しても、生理的条件下で大量の内臓脂肪を維持し続けることは容易でない。脂肪細胞内におけるリパーゼの活性を抑制し、不必要な遊離脂肪酸の放出を抑える必要がある。そのような作用を有する因子の代表がインスリンであり、肥満を維持するためには少なくとも昼間、可能であれば夜間も、高インスリン血症を維持することが大切である。実際、NASH症例の47%は早朝空腹時でも $10\mu\text{IU}/\text{ml}$ 以上のインスリン濃度を保っている(図2)。

4. 高インスリン血症に伴う弊害

では、高濃度のインスリンの存在下で、どのようにして血糖を維持しているのであろうか。

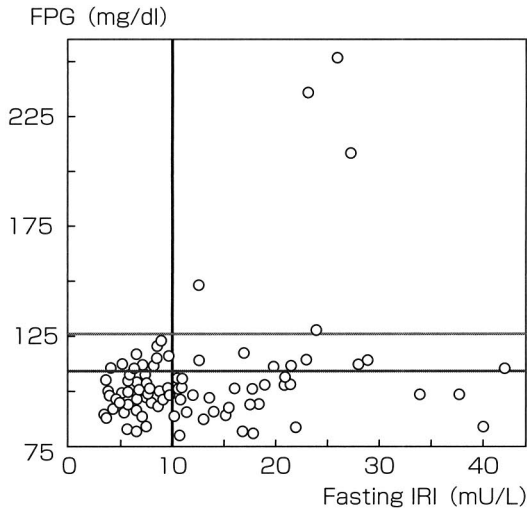


図2. NASHにおける空腹時血糖と空腹時インスリン値

NASHでは空腹時高インスリン血症が特徴であり、空腹時血糖が126mg/dlを超える頻度は高くない。

血糖を維持するためには、まず十二分に食事を摂取することが大切である。さらにレジスチンを始めとした高インスリン血症にもかかわらず低血糖を生じないように血糖を維持する装置を有効に作動させてインスリンによって惹起される一連の糖処理機構が十分に働かない状態を維持しなければならない。

十分な食事を摂取することにより日本人の栄養状態は大きく改善し、初期効果として体格の改善に寄与した。とくに、学童の栄養状態や体格は大きく向上した。しかし、生活環境の変化に伴い運動量が減少した結果、過食によりエネルギー摂取量が体格や筋力の向上に必要なレベルをしばしば大きく越えるようになり肥満をきたした結果、今度は運動能力低下が観察されるようになってきた。インスリン抵抗性を伴った肥満といえば、メタボリックシンドロームが当然のように想起される⁴⁾。学童における肥満の蔓延は糖尿病・高脂血症・高血圧などの生活習慣病・メタボリックシンドロームの裾野を広げることになるので、今日では一転して、肥満の抑制が社会的要請となっている。

表1. 本邦におけるメタボリックシンドロームの定義

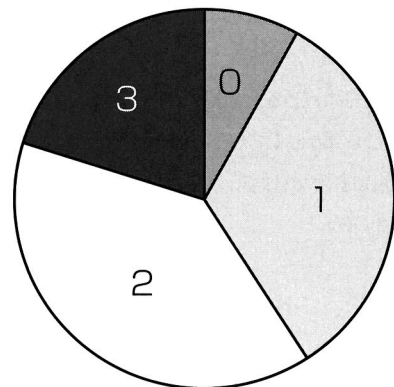
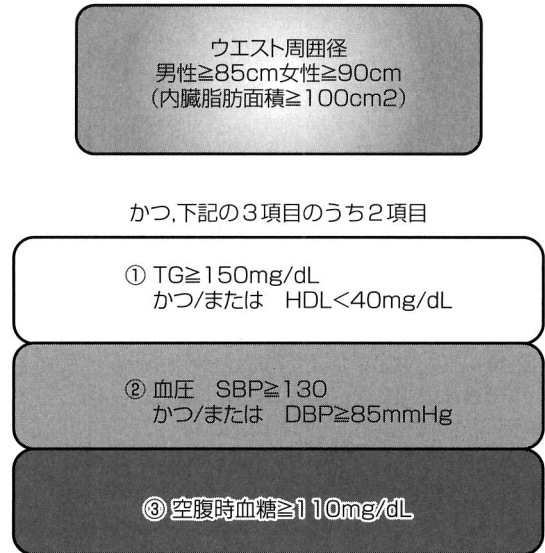


図3. NASHにおけるメタボリックシンドロームの合併率

メタボリックシンドロームは内臓脂肪型肥満に加えて、表に示す高血圧、高脂血症、空腹時高血糖の3項目のうち、2項目を満たすことが求められる。NASH症例が表に示す高血圧、高脂血症、空腹時高血糖の3項目のうち、項目を満たした数を表示した。

5. NASHとメタボリックシンドローム

本邦ではメタボリックシンドロームについて、内臓脂肪型肥満を有することを必須事項とし、

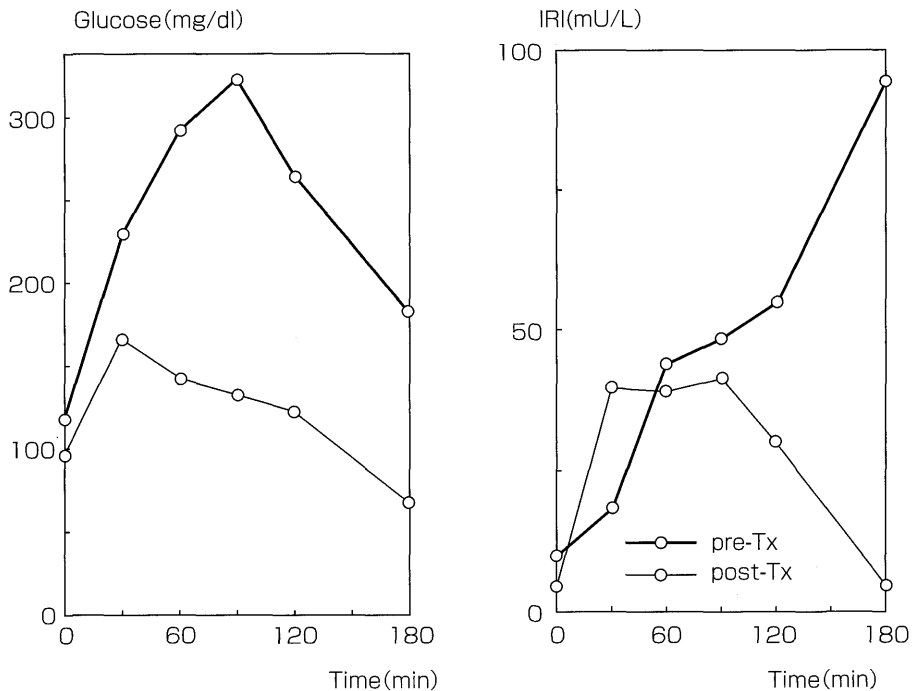


図4. 減量をもたらすNASHにおける耐糖能の改善
5%程度の減量によりNASHにおけるインスリン抵抗性は改善を始め、糖負荷後の高血糖は改善し、遷延していた高インスリン血症も短時間で終息する。

高血圧(収縮期血圧 130mmHg以上または拡張期血圧 85mmHg以上)、高中性脂肪血症 (150mg/dl以上)あるいは低HDLコレステロール血症 (40 mg/dl未満)、空腹時高血糖 (110mg/dl以上)の3項目の内、2項目以上を満たす病態であると定義されている (表)⁴⁾。

実際、NASHの96%は内臓脂肪型肥満を有し、73%が高血圧、40%が高中性脂肪血症、28%が低HDL-コレステロール血症、27%が空腹時高血糖を示すので、結果としてNASHの2/3はメタボリックシンドロームの診断基準を満たすことになる (図3)。ことに中心静脈と門脈域を繋ぐようなbridging fibrosisが観察されるような病期の進行した症例では、87%がメタボリックシンドロームの診断基準を満たすことは留意しなければならない。

ここでは特に、高血圧の合併が73%と群を抜いて高率であること (表)を強調し、高血圧で

年余にわたって通院中の肥満症例中にNASH症例が潜んでいる可能性につき指摘し、原因不明の慢性肝障害を伴う場合にはNASHの除外が不可欠であることに言及しておきたい。

おわりに

NASHは肥満に伴う脂肪肝を背景として発症する慢性肝疾患であり、肝硬変や肝細胞癌の発生母地となる病態である。このため、早期発見が望まれるが、日本人の1/3は肥満であり、脂肪肝症例が成人の1/3を占め、単純性脂肪肝でもしばしば肝機能異常が観察される状態では、確定診断に肝生検を必須とするNASHのスクリーニングは容易ではない⁵⁾。

日本人は遺伝的にNASHに高感受性の人種であることが知られており、肥満に伴うこのような高度のインスリン抵抗性の獲得は本症発症にお

ける最大の危険因子と考えられる。実際、本症では空腹時高インスリン血症が特徴であり、空腹時血糖はしばしば正常値を示すにもかかわらず、48%がHOMA-IR2.5以上の高度のインスリン抵抗性を示し、75g経口糖負荷試験を行うとその66%で耐糖能異常が観察される。そこで、非飲酒者における原因不明の肝障害を認めたら、空腹時インスリン値の測定を行い、NASHのスクリーニングとすることを推奨してきた³⁾。

今回、本邦におけるメタボリックシンドロームの診断基準が明確化され、NASHの96%で内臓脂肪型肥満が存在し、病期の進行したNASH症例では87%がメタボリックシンドロームの診断基準を満たすことが明らかになった。これを契機に、今後は糖尿病や高脂血症、高血圧などメタボリックシンドロームの背景を有する症例に原因不明の慢性肝障害が観察される際にはNASHの存在を考慮して頂くべく啓発を行うと共

に、インスリン抵抗性のNASHの治療に直結すると観点から、減量によるインスリン抵抗性の改善(図4)を軸として治療に努めたいと考えている。

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) 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: 174-1109, 2003.
- 4) 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: 794-809, 2005.
- 5) 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.