

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の最近の話題

西原 利治 大西 三朗 円山 英昭

要 旨

食生活の変化に伴う肥満人口の増加と共に、高度の脂肪肝に肝実質の炎症・壊死、線維化所見が加わった非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の増加が注目されている。本症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を除外した原因不明の慢性肝障害であり、飲酒歴に乏しいのに組織像はアルコール性肝障害に類似するのが特徴である。肥満や糖尿病、高脂血症を基礎疾患として有する場合には、発症頻度が増加するため生活習慣病の側面も有する。本症は遺伝的素因を背景に、脂肪肝とインスリン抵抗性を基礎病態として発症する症候群であり、しばしば肝硬変に進展し、米国では肝細胞癌の温床の一つとまでみなされている。予後良好との先入観が強い脂肪肝や高脂血症・糖尿病を準備状態とするため、日常診療において本症は看過されることが多いと懸念される。飽食の時代を迎えた今日、NASHの疾患概念の普及による早期発見と治療が求められる。〔日内会誌 92:1104~1109, 2003〕

Key words : 脂肪肝, BMI, インスリン抵抗性, TNF- α

はじめに

ウイルス性慢性肝炎とそれに伴う肝硬変・肝細胞癌はわが国の慢性肝疾患の中心課題である。しかし、日常診療ではウイルス性肝疾患と同様に、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、ウィルソン病、ヘモクロマトーシスなど肝硬変や肝細胞癌の原因になる主な非ウイルス性肝疾患に留意することも忘れてはならない。本稿ではようやく'98年に疾患概念が確立されたNASHの背景について述べると共に、本症における最近の話題についても紹介する。

1. 生活習慣病としてのNASH

画像診断の進歩により肝臓の脂肪化の診断は容易になった。例えば、腹部超音波検査はbright liver、肝腎コントラスト、深部エコーの減弱などを指標にすれば、軽度の脂肪沈着でも診断が可能で、簡便かつ非侵襲的なスクリーニング検査である。検診で腹部超音波検査を行うと、検診参加者の2割で肝臓に有意な脂肪沈着が指摘される。肥満者 (BMI>25kg/m²) では肝臓に脂肪沈着が5割で観察されるのに比し、非肥満者 (BMI<25kg/m²) の場合にはわずか1割であった (図1)。この成績は肝への脂肪沈着は肥満と密接に関連した現象であることを示している。

'80年Ludwigは脂肪肝を背景病変とし、飲酒歴が乏しいにもかかわらずアルコール性肝障害に類似する組織変化を呈する症例を集め非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) として提唱した¹⁾。これはアルコール性

さいばら としじ, おおにし さぶろう: 高知医科大学第一内科
えんざん ひであき: 高知医科大学第一病理

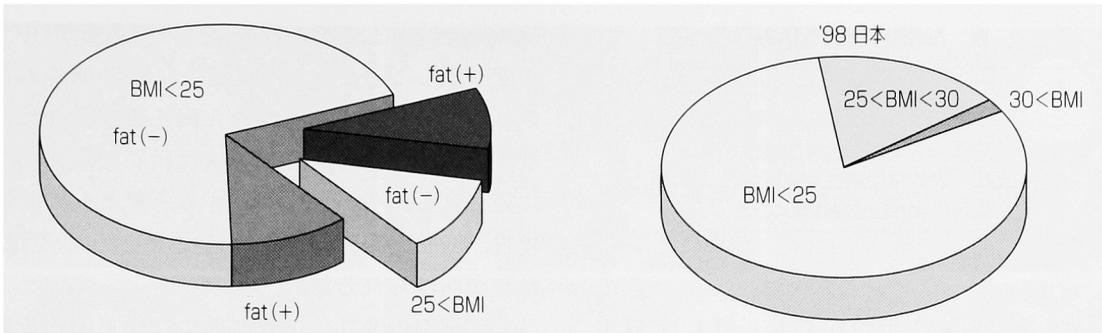


図1. 腹部超音波検査による会社検診での肝臓の脂肪化検出率
肥満者 (BMI>25) の約半数で肝臓の脂肪化が観察される

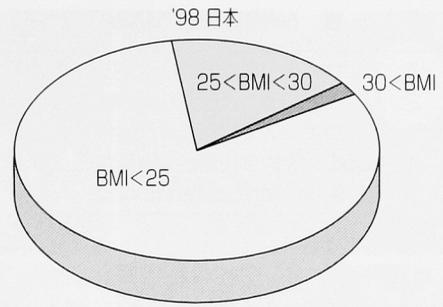


図2. 日本人における肥満人口
成人の約3割はBMI>25で、約250万人がBMI>30である

肝障害の肝組織像がしばしばsteatohepatitisと表現されることに基づくもので、それ以後NASHがアルコール性肝障害と同様に肝硬変・肝不全を引き起こす進行性慢性肝疾患であることや肥満や糖尿病を持つ人ではさらに有病率が高まることなども次第に明らかになった。このため、肥満が社会問題である米国では“脂肪肝を良性の疾患として看過してはいけない”との考え方が定着し、人口の3%前後が本症に罹患しているとの推計がなされるに至り、ようやく'98年に独立疾患であることが認証された。諸外国の成績ではNASHと診断された症例の半数は進行性であり、肝硬変に進展する頻度は10年間で約20%とされている²⁾。このため原因不明の肝硬変の一部は本症が原因で、肝細胞癌の温床として注目されている。

本邦でもこの20年間で肥満人口が倍増し、成人の30%以上が肥満者となった(図2)。若年者層でも肥満人口が増加傾向を示す社会情勢を考慮すれば、今後の脂肪肝患者数の増加は当然予想され、肥満者における脂肪肝・高脂血症・糖尿病が今後のNASH増加の温床と目されている。

2. NASHの診断

NASHは組織学的に診断される原因不明の症候群であり、肥満・糖尿病・高脂血症の他にも小

腸切除術、炎症性腸疾患、中心静脈栄養、薬剤など肝臓の脂肪化をきたす種々の病態が誘因となり、高血圧の合併頻度も高い。15歳以上の日本人の肥満者は男性1,300万人、女性1,000万人であり、高度肥満者(BMI>30)は250万人に上る(図2)。米国ではBMI>30の場合、10人に1人がNASHと想定されるので、本邦でも少なくとも数十万人の罹患が予想される。本邦でNASHの報告が少ないのは、単にNASHの疾患概念に対する認識の低い現況を反映している可能性が高い。また、われわれの経験したNASHの実に1割は10代の若年者によって占められていることにも留意する必要がある。

臨床的に最も大切なことは、肝硬変や肝細胞癌の温床となるNASHを予後良好な疾患である単純性脂肪肝から鑑別することである。しかし、脂肪肝が疑われるすべての症例に肝生検を行うことは臨床的には妥当ではない。腹部超音波検査で肝臓の脂肪化を認める場合には、本疾患の存在を念頭に鑑別診断やCTを用いた肝/脾比を調べ、肝臓の組織学的検索の必要性を検討することが大切である^{3,4)}。

肝臓のCT値を脾臓のCT値で除した値、肝/脾比が0.9以下であれば、肝小葉の30%程度の肝細胞に脂肪化のある病的な脂肪肝と診断できる⁴⁾。しかし、線維化の進行とともに肝臓における脂肪沈着は減少するので、CT値が正常であることを以て本症の存在を除外することは妥当で

表. NASHの絞り込み

-
1. アルコール摂取量が20g/日以下
 2. ALT>ASTで、6カ月以上異常変動
 3. 肝炎ウイルスや自己抗体が陰性
 4. 既知の代表的な代謝疾患を否定
 5. CT値のLiver/Spleen比<0.9
-

ない。また、単純性脂肪肝でもしばしばALTやASTの変動を認める一方、本症ではASTやALTの上昇が一般には軽度であり、ALTやASTが短期的には正常値を示すことがある。本症ではしばしば血清フェリチンが高値を示すが、特定の遺伝背景の存在が知られておりその診断的有用性は限られたものである。従って、病的な脂肪肝とASTやALT、フェリチンの高値を以て本症と診断することは妥当ではない。

補助診断にはこのような種々の限界があることを認識した上で、われわれは表に示すような方法によりウイルス性肝疾患やヘモクロマトーシス、Wilson病、アルコール性肝疾患など先天性代謝性肝疾患を除外し、肝生検を行う症例を絞り込んでいる。本症では線維化が進行しても肝硬変に到るまでは、線維化マーカーや血小板は正常または軽度の異常に留まるので、診断には肝生検を早期に積極的に行い、高度の脂肪肝に加えて種々の程度の炎症や線維化の進展を証明することが大切である⁵⁾。

3. NASHの病理組織像

NASHの病理組織像は①肝細胞の脂肪性変化 (steatosis) と、②肝細胞の変性・壊死および小葉内の炎症細胞浸潤ならびにKupffer細胞や肝星細胞の活性化(主にzone 3; lobular inflammation, hepatitis)を主像とし、②の結果像である線維化像を含む複合病変である(① steatosis + ② hepatitis = steatohepatitis)⁶⁾。

①肝細胞の脂肪性変化 (steatosis)

肝細胞の脂肪沈着はzone 3で目立ち、小葉内

びまん性沈着までその程度は様々であるが、中～高度であることが多い(図3A)。脂肪滴の大きさは肝細胞の核より大きな大滴性脂肪性変化が主像であるが、しばしば小滴性脂肪性変化が共に見られる。その他、関連する所見として脂肪囊胞、脂肪肉芽腫、肝細胞核内空胞(核糖原像)などがあげられる。

②肝細胞の変性・壊死、および小葉内の炎症細胞浸潤ならびにKupffer細胞や肝星細胞の活性化 (lobular inflammation, hepatitis)

主にzone 3で、脂肪性変化を示す肝細胞の近傍にballooning degenerationを示す肝細胞 (ballooned hepatocyte) が認められることがある(図3B)。この像は、産生した蛋白の分泌が障害され細胞質内に貯留した像と考えられており、周囲の肝細胞と比較して細胞質は強く腫大し、その性状は好酸性顆粒状ではなく、粗鬆化が目立つ。さらに、この風船状に腫大した肝細胞にMallory体が見られることがある(図3C)。Mallory体は好酸性に強く染色される小球状・棒状など形状不定の構造物で、核周囲に局在していることが多く、変性した中間径フィラメントの集塊よりなる。その局在がHE染色標本上疑われる場合には、サイトケラチン^{7,18,19)}やubiquitinの免疫染色により陽性像を示すMallory体を確認する。Mallory体を持つ変性したballooned hepatocyte周囲には、好中球を主としてリンパ球をまじえる急性・慢性炎症細胞浸潤が見られる(図3D)。その他に、肝細胞のsingle cell death像が散見される。関連するその他の所見として、zone 3のKupffer細胞の腫大と集簇、diastase抵抗性PAS反応陽性マクロファージの浸潤(小葉内を時間の経過と共に門脈域に移動)、肝星細胞の活性化、肝細胞への鉄沈着像(主にzone 1)、肝細胞内の巨大ミトコンドリア (giant mitochondria, megamitochondria) や脂肪肉芽腫 (lipogranuloma) (図3E)があげられる。先行した肝細胞の壊死や随伴した炎症反応の結果像である線維化像はNASHの場合には、慢性肝炎例で見られる

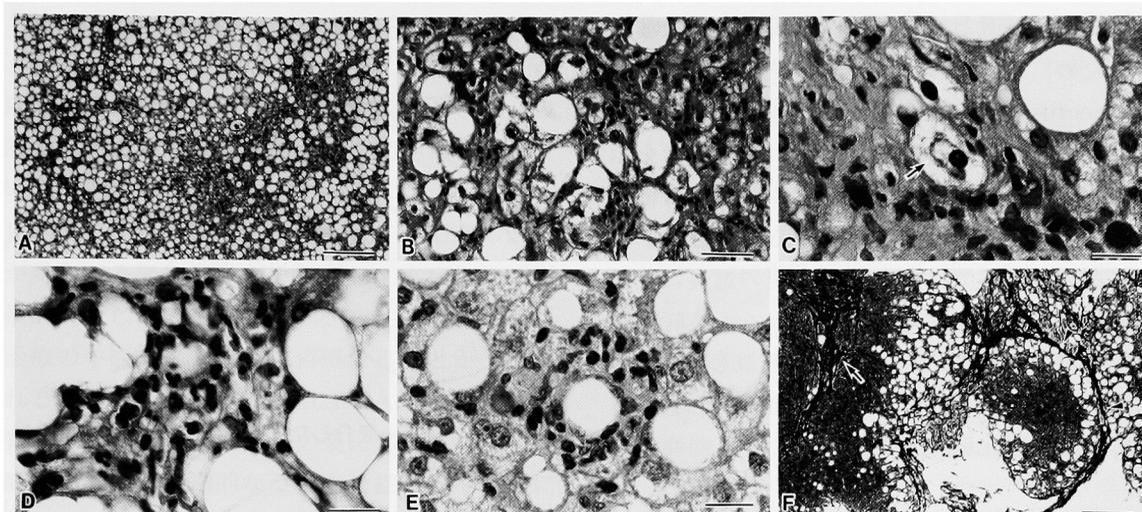


図3. NASHにおける肝組織像

- A. 肝細胞はびまん性に大滴性脂肪性変化を示し、小葉内には散在性に炎症細胞浸潤が見られる。HE染色, Bar=200 μ m.
- B. Ballooning degenerationを示す一群の肝細胞。HE染色, Bar=50 μ m.
- C. Ballooned hepatocyte内のMallory体 (矢印)。HE染色, Bar=20 μ m.
- D. 肝細胞の脂肪性変化が目立つ小葉内の好中球やリンパ球の浸潤。HE染色, Bar=20 μ m.
- E. 大滴性脂肪性変化を示す肝細胞の近傍のlipogranuloma。HE染色, Bar=20 μ m.
- F. Zone3のperisinusoidal fibrosisとC-C bridging fibrosis (▲)。矢印の部分はportal fibrosisを示す。鍍銀染色, Bar=200 μ m.

portal and periportal fibrosisが主像ではなく、zone 3のperisinusoidal (pericellular) fibrosisあるいはperivenular fibrosis (図3F)がより強く、門脈域の炎症細胞浸潤も小葉内の炎症細胞浸潤と比較すると軽度である。

NASHの病理像は基本的にはアルコール性肝炎 (alcoholic hepatitis)と同様であるが、肝細胞の脂肪性変化はアルコール性肝炎より高度であり、肝細胞の核糖原像もより目立つ。一方、肝細胞のballooning degenerationやMallory体の出現頻度、小葉内の好中球・リンパ球の浸潤など、“hepatitis”の像や線維化像はNASH例、無症状の外来アルコール性肝炎患者、入院アルコール性肝炎患者の順に高度となる。

NASH例は上述のように①と②の基本像を中心に多彩な組織像を示し、その程度も異なる。そして、“steatosis”を主像とするNASH群から、“hepatitis”像が目立つ群、さらに線維化像が強い群へと進展する。適切な治療が行われないと

緩徐ではあるが肝硬変にまで進展することから、NASH例についても慢性肝炎のstaging分類に倣って、NASHで特徴的なzone 3のperivenular perisinusoidal/pericellular fibrosisを示す例をstage 1とし、それにperiportal fibrosisやbridging fibrosisが加わった例をそれぞれstage 2とstage 3、さらに肝硬変像を呈するNASHをstage 4に分類する⁵⁾。NASH例のgradingは、①と②の像に門脈域の炎症像を加え、それぞれを総合評価してgrade 1 (mild), grade 2 (moderate), grade 3 (severe)と病勢を評価することが提唱されており⁵⁾、肝生検組織上ballooning degenerationやMallory体あるいは線維化像を示すNASH例はより進行性で予後不良されている。

4. NASHの最近の話題

- 1) 肝細胞傷害におけるTNF- α の関与
肝臓では門脈血流に含まれる腸管由来のエン

ドトキシン刺激と、これに伴う活性酸素に曝されるため、常にサイトカインの一種であるtumor necrosis factor- α (TNF- α)の産生が生じる。実際、高度の脂肪肝を来し高TNF- α 血症を示すob/obマウスではエンドトキシンによる肝細胞傷害の感受性亢進が知られている。他方、アルコール性肝障害ではTNF- α が病変の進展に重要な役割を果たす。従って、アルコール性肝障害もNASHもsteatohepatitisという酷似した進行性病変を示す^{7,8)}ことから、両者は共通の肝細胞傷害あるいは線維化促進の機構を有する可能性が高い。

2) インスリン抵抗性は脂肪肝の原因、それとも結果？

脂肪肝やNASHが肥満や糖尿病、インスリン抵抗性と関連することは周知の事実である。しかし、インスリン抵抗性には筋組織を中心とするインスリン抵抗性と肝臓を中心としたインスリン抵抗性の2種が知られており、いずれがNASH発症において重要な役割を果たすか明かでなかった。Sanyalらはこの点に着目し、脂肪肝やNASHでは筋組織のインスリン抵抗性が重要な役割を果たすことを明らかにした。

マウスとヒトでは大きな種差が存在するとしても、筋組織を中心とするインスリン抵抗性を示すinsulin receptor substrate-1 (IRS-1) 欠損マウスでは脂肪肝を発症しないので、筋組織を中心とするインスリン抵抗性がヒトの脂肪肝の直接的誘因である可能性は小さいと考えられる。

肥満者の脂肪細胞からのTNF- α 分泌は亢進している上に、NASHではTNF- α 高産生能を示す遺伝子多型の頻度が高い⁷⁾。この二つの因子の相乗効果でTNF- α 産生が亢進すれば、脂肪細胞や筋肉、肝臓のインスリン受容体レベルでシグナル伝達抑制が生じる可能性がある(図4)。すなわち、IRS-1のセリン残基が強く磷酸化を受けると、IRS-1に結合するインスリン依存性PI 3-キナーゼの活性化やインスリン受容体のチロシン残基の磷酸化が低下し、血中インスリン高値によるイ

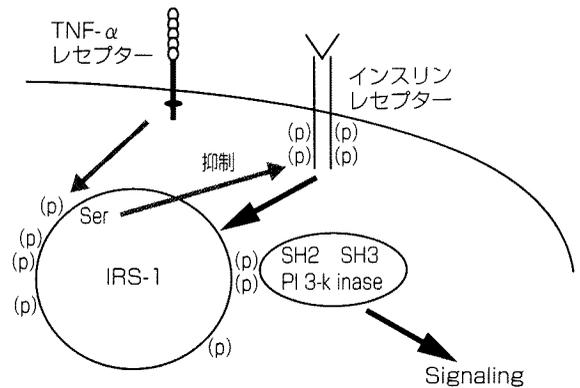


図4. TNF- α を介したインスリン刺激伝達抑制

ンスリン受容体の二次的な発現抑制と相まって相乗効果が生じる可能性が高い。

他方、TNF- α 産生が亢進すれば肥満により肥大化した脂肪細胞での脂肪分解も亢進して、遊離脂肪酸の脂肪細胞からの放出が増加する。血中遊離脂肪酸値の上昇はserine kinase IKK β の活性化や筋細胞内での長鎖acyl CoAなどの各種脂質の増加を介して、さらなるPI 3-キナーゼ活性の抑制を生じ、インスリンによる糖輸送を障害する可能性も考えられる。実際、過剰のTNF- α が血中に存在すると糖処理率 (glucose disposal rate) の低下や血中遊離脂肪酸の増加が*in vivo*でも生じる。このような理由から、NASHの発症には脂肪肝を背景としたインスリン抵抗性の関与が重要であると考えられる。

TNF- α や炎症性サイトカインが高値を示す遺伝的背景に、肥満という環境要因や β 3-adrenergic receptorの多型性という肥満誘発性の遺伝的素因が加わって発症の素地を形成すると考えられる。NASHの起点として高度の酸化ストレスによる肝細胞障害が想定されているので、CYP2E1活性の上昇、肝細胞のエンドトキシンに対する感受性亢進などに加えて、血清フェリチンの高値に示される肝細胞内の鉄過剰や肝細胞における脂肪酸 β 酸化の亢進が相乗効果を生み出している可能性が高い。

3) NASHの治療

肥満に伴う脂肪肝では、中性脂肪 130mg/dl 以下を目標に食事と運動療法を行うことが一般的で、体重の 5% 程度の減量を初期目標としている。経験的には 3~5kg の減量により、インスリン抵抗性の改善に先行して AST や ALT の改善が見られることが多い。しかし、本症が生活習慣病の新しいメンバーであることを考慮すれば、治療の中断により容易に再燃することが予想される。このため、単なる ALT や AST、CT 値の改善で満足することなく、必要に応じて反復して肝生検を行い組織的な改善を指標とした長期にわたる治療を継続し、肝硬変や肝細胞癌の発生を予防することが大切である。

肥満に伴う NASH では、食事と運動療法以外には確立された治療法がないのが現況である。しかし、上述したような NASH の成立機序を念頭にいくつかの治療のストラテジーが提唱されている。例えばインスリン抵抗性の解除には減量に加えてチアゾリジン系薬剤の PPAR- γ を介する TNF- α 拮抗作用や抗炎症作用⁹⁾、糖尿病を伴う症例には減量に加えてメトフォルミンの併用による肝臓での脂肪酸合成阻害¹⁰⁾、インスリン抵抗性の改善や食欲抑制作用、酸化ストレスの抑制という観点からは脂質の過剰な過酸化を防ぐ目的

で鉄の除去(瀉血)やビタミン C と E の併用療法、肝細胞保護作用を目的としたウルソデオキシコール酸の投与などの治療法が提唱されている。

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) Brunt EM, et al: Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histologic lesions. *Am J Gastroenterol* 94: 2467-2474, 2000.
- 3) Younossi ZM, et al: Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 35:746-752, 2002.
- 4) Bugianesi E, et al: Expanding the natural history of non-alcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 123: 134-40, 2002.
- 5) 西原利治, 他: 非アルコール性脂肪肝炎(NASH). *日本消化器病学会雑誌* 99: 570-576, 2002.
- 6) Brunt EM: Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Semin Liver Dis* 21: 3-16, 2001.
- 7) Valenti L, et al: Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 122: 274-80, 2002.
- 8) Crespo J, et al: Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 34: 1158-63, 2001.
- 9) Jiang C, et al: PPAR- γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 391: 82-86, 1998.
- 10) Zhou G, et al: Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 108: 1167-1174, 2001.