

2. NAFLD, NASHの病態と臨床

高知大学消化器内科学

大西 三朗 西原 利治

Key words : 非アルコール性脂肪肝炎, 非アルコール性脂肪性肝疾患, インスリン抵抗性

はじめに

近年の食生活の欧米化に伴って肥満人口の増加が顕著となっている。肥満は脂肪肝の最大の誘因であり、健診受診者の3~5人に1人は脂肪肝を伴うとすでに言われている。かつて、脂肪肝は進行性に乏しい、可逆性病態の最たるものであった。しかし、内臓脂肪型肥満・インスリン抵抗性、さらにメタボリックシンドロームという概念の出現とともに、肝硬変や肝細胞癌の発症母地となる非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) の存在が明らかになり、脂肪肝の予後は概して良好との思いこみは脆くも崩れ去った。しかし、NASHは生活習慣病の常として多くの場合に無症状で、その早期発見は容易ではない。本講演ではメタボリックシンドロームの肝臓における表現型と言われるNASH発症の分類や自然経過について述べるとともに、NASHの病態と治療のストラテジーについて我々の最新のデータとともに紹介する¹⁾。

1. NASHとは

脂肪肝炎 (steatohepatitis) とは病理学的診断名で、小葉中心性に炎症細胞浸潤を伴う中滴性~大滴性の高度な脂肪肝とともに、肝細胞の一つひとつを取り囲む線維化や風船様肝細胞、時に

マロリー体形成などの特徴的な変化が観察される。脂肪肝炎を呈する代表的な疾患は、常習的な飲酒を繰り返してきた栄養障害のある症例が集中的に飲酒をした際に、しばしば発熱や黄疸を伴って発症するアルコール性肝炎である²⁾。重症例の予後は不良で、1カ月以内に半数以上が死亡し、生存しても2割程度が10年間で肝硬変に進展する。

「脂肪肝炎=アルコール性肝炎」という考えは糖尿病性肝硬変が激減した1960年以降に生じたものと思われる²⁾が、このような流れに一石を投じたのがLudwigである。1980年、彼は脂肪肝炎の像を認める飲酒歴に乏しい剖検例20症例を呈示し、飲酒のない肥満症例でも、アルコール性肝炎と鑑別を要するような脂肪肝炎の像を呈することがあると報告し、NASHの疾患概念を提唱した³⁾。彼は脂肪肝炎を飲酒が誘因と推定される症例、肥満が誘因と推定される症例、薬剤や小腸バイパス手術など比較的誘因の明らかな症例に分類し、NASHはしばしば進行して肝硬変に至る疾患であるとした(表1)。しかし、「肥満を誘因とする脂肪肝炎症例の一部は肝障害を示すが、非進行性病態であり、治療を必要とすることはない」という当時の医学常識と余りにもかけ離れた彼の提唱に耳を傾ける医師はいなかった。

1990年にWanlessが多数の剖検例を用いて彼の主張を検証し、BMI 30以上の高度肥満の非飲酒者では18%、非肥満者でも2.7%の症例に脂肪肝

表 1. Ludwig による脂肪肝炎の分類

脂肪肝炎		
アルコール性	非アルコール性 (NASH)	
	原発性	二次性
	肥満と関連する病態	小腸バイパス手術 薬剤性・その他

炎の像が観察されると報告した⁴⁾。しかし、NASH が新しい疾患概念として認知されるにはなお 8 年の歳月を要し、米国における肥満人口は成人の 4 人に 1 人を超え、成人の 3% が本症に罹患していると推定されるようになった⁵⁾。

2. 本邦における肝障害

本邦でも検診受診者の 4 人に 1 人は肥満である。その半数は非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) と呼ばれる脂肪肝を伴う飲酒歴のない原因不明の肝障害に罹患している (図 1)。そこで、飲酒歴や薬剤・サプリメントの服用歴に乏しく、肝炎ウイルスの関与のない健診受診者を対象に、肥満と肝障害との関連を検討すると、BMI (body mass index) が 25 以下の症例では肝障害を認めるのは 2% に過ぎないが、BMI が 25 以上の症例では 20% と高頻度であり、肥満が肝障害の誘因と成っていることが分かる (図 2)。これらの事実から、1980 年代には検診受診者の 1~2% を占めるに過ぎなかった NAFLD が急増した原因として、肥満人口の急激な増加の関与が推測される⁶⁾。NAFLD の肝組織像は 9 割方、非特異的な軽度の炎症性細胞浸潤を伴った脂肪肝の所見を示すに過ぎない。従って、肝疾患としての NAFLD の予後は比較的良好である。しかし、肥満を合併することから高血圧や糖尿病、高脂血症など種々の生活習慣病を伴い易く、その対策が欠かせない。

他方、NAFLD の 1 割 (全国で推定 100 万人) が NASH の組織像を示す。NASH は NAFLD の中でも最も肝病変の進展が速やかであり、しばしば肝硬変に進展する。本邦における NASH の自然

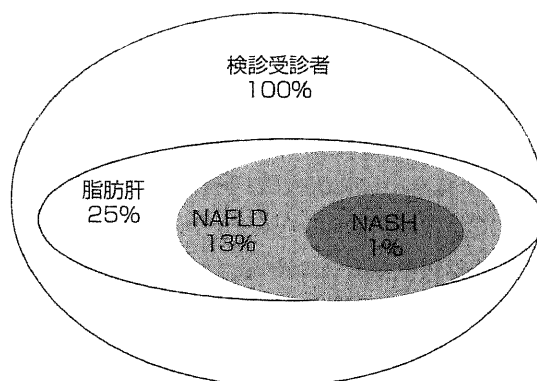


図 1. 健診における脂肪肝・NAFLD・NASH の頻度

経過は未だ明らかでないが、欧米と同じ自然経過を取るとすれば、何の対策も講じなければ 10 年後には 20 万人程度の NASH 由来の肝硬変が新たに発生すると推定される⁷⁾。現時点では肝硬変をきたす原因として、肝炎ウイルスの持続感染とアルコールの過剰摂取が重要であるが、今後、NASH 由来の肝硬変症例の占める割合が急速に増加すると考えられる。NASH における肝発癌は肝硬変を背景に有することが多いため、肝硬変症例の増加は NASH 由来の肝細胞癌の増加にも繋がると危惧される⁸⁾。

3. NASH 感受性の遺伝的背景

BMI 30 以上の高度肥満者は本邦成人の 3%、BMI 25 以上の肥満者は 25% を占める。このような肥満者は上述のように NAFLD の高危険群ではあるが、高度肥満者が必ずしも NASH を発症するというわけではない。これは生活習慣病でしばしば観察される現象であり、NASH の発症には肥満を代表とする環境因子に加えて、疾患感受性を規定する遺伝的素因の関与を示唆している。

そこで肝臓における糖質・脂質代謝に関連する遺伝子につき既知の機能性遺伝子多型を検索し、NASH の危険因子となり得るか検討した。例えば、基礎代謝量を低下させ肥満の危険因子となる俊約遺伝子である $\beta 3$ -アドレナリン受容体の

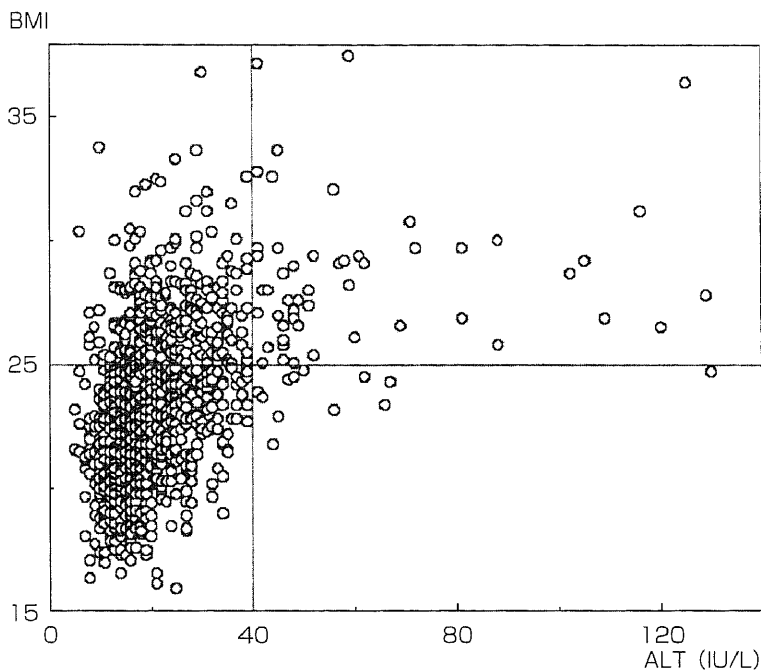


図 2. 健診における NAFLD —肥満と肝障害—

表 2. NASH の疾患感受性を高める遺伝子変異の例

遺伝子名	SNP	機能	Odds Ratio
β 3-AdRc	W64R	儉約遺伝子	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	V175M	フリーラジカルスカベンジャー	3.86
PEMT	T1183C	フォスファチジルコリン合成酵素	2.38

機能性遺伝子変異，あるいは超低比重リポ蛋白 (VLDL) の骨格であるアポリポ蛋白Bに中性脂肪を添加し，肝細胞からの中性脂肪を放出する過程に関与するミクロソーム中性脂肪転送蛋白の機能性遺伝子変異がNASHの危険因子として同定された (表 2)。また，脂肪肝炎の発症に関連する因子として，酸化ストレスに防御的に作用するMn-SODや炎症惹起性サイトカインであるIL-1 β の機能性遺伝子多型もNASH発症の危険因子として同定された。

4. NASH発症の環境因子

肥満に伴う最初の変化はインスリンの過剰分泌である。過食や運動不足により筋肉で脂肪酸を十分に消費できなくなると，筋肉に過剰の中性脂肪が蓄積して，糖の利用を阻害しインスリン抵抗性を生じる。過剰分泌されたインスリンは肝臓において糖を基質とする脂肪酸合成を高め，脂肪組織への中性脂肪沈着を促進し，更なる肥満を助長する。飲酒歴や薬剤・サプリメントの服用歴に乏しく，肝炎ウイルスの関与のない健診受診者を対象に，空腹時血清インスリン

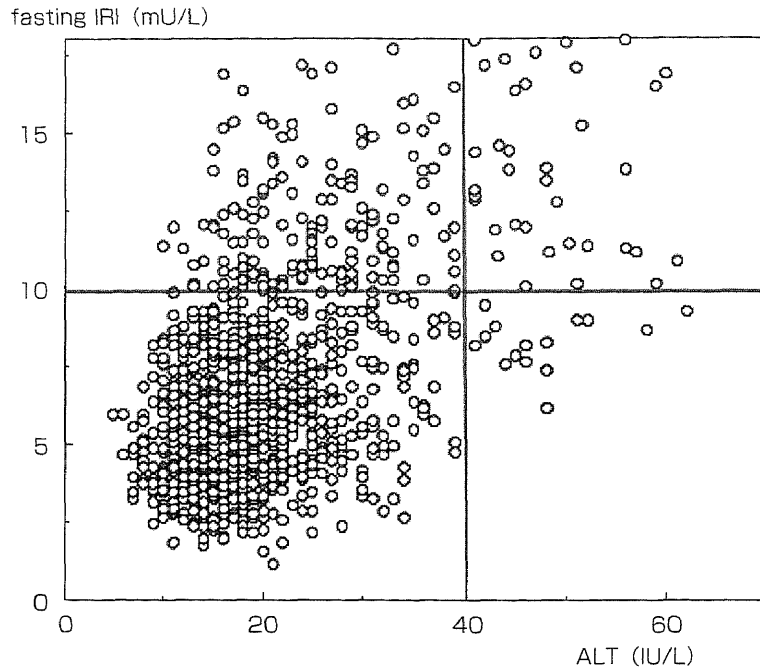


図3. 健診におけるNAFLD —高インスリン血症と肝障害—

表3. NAFLD に対する主な治療薬剤

<ul style="list-style-type: none"> ●インスリン抵抗性改善薬 <ol style="list-style-type: none"> 1) チアゾリジン誘導体 2) ビグアナイド薬 3) その他 ナテグリニド ●抗酸化療法 <ol style="list-style-type: none"> 1) ビタミン 2) エイコサペンタエン酸 3) ベタイン 4) N-アセチルシステイン 	<ul style="list-style-type: none"> ●高脂血症治療薬 <ol style="list-style-type: none"> 1) フィブレート系薬剤 2) HMG-CoA 還元酵素阻害薬 3) プロブコール ●肝臓用薬 <ol style="list-style-type: none"> 1) ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 2) タウリン ●その他 <ol style="list-style-type: none"> 1) アンジオテンシンII 1 型受容体拮抗薬 (ARB)
---	---

(文献1より一部改変)

値と肝障害との関連を検討すると、インスリン値が10mIU/L以下の症例で肝障害を認めるのは2%に過ぎないが、インスリン値が10mIU/L以上の症例では20%と高値であり、高インスリン血症が肝障害の誘因と成っていることが窺える(図3)。

NAFLDからNASHに進展する分子機構は未だ明らかでないが、インスリンをはじめとする肥満や脂肪肝の進展促進因子による脂肪酸合成亢

進と分解・分泌の抑制、TNF- α をはじめとする炎症惹起性サイトカインによるインスリン抵抗性誘導、脂肪酸代謝亢進に伴う酸化ストレスの増強とラジカル消去系の抑制などの関与が推測され、治療の標的となっている。

5. NASHの治療戦略

肥満は脂肪肝の最も重要な背景因子で、NAFLDやNASHの危険因子でもある。従って、

NAFLD・NASHに対する最適な治療は、インスリンの過剰分泌の原因となる肥満を解消することである。NASHの1/3は腹一杯食べることが習慣となっている症例である。このような症例では、日本人の平均摂取カロリー1,900kcal/日を目安値とした食事療法の導入が好ましい。瀉血療法や膝に加重を与えないプールでの運動に加えて、食事指導を最初の3カ月行っただけで5~6kgの減量が可能である。残り2/3の症例は3kg以上の減量に抵抗性を示すことが多い。高度のインスリン抵抗性によりインスリンの後期分泌が遷延して食間低血糖をきたす症例も認められるので、減量に従わないと嘆くのではなく、個別的に過食の原因を明らかにして食事指導を行う努力が求められる。また、早急な減量が求められる症例に対しては、運動療法に加えて食欲抑制剤の併用や外科的治療の適応を考慮する必要がある⁹⁾。

減量だけでは合併する糖尿病や高血圧、脂質異常などを早期に改善することはできない。従って、個々の合併症に対する薬物療法が不可欠となる。薬物療法は長期に亘る可能性が高いので、薬物の使用に際しては適応症に合致した安全性の高い治療薬を選択することがポイントとなる。体重増加や脂肪肝の助長、骨粗鬆症の誘発といった副作用が出現した場合には、漫然とした投与を避け、長期予後という観点から適切な治療法が再評価することが大切である。

6. 高インスリン血症に対する薬物療法

肥満に伴うインスリン抵抗性が生じると、代償性に高インスリン血症が誘発される。肝細胞は糖代謝に対してはインスリン抵抗性であるが、脂肪酸合成系は感受性を維持している。このために、糖新生と糖を基質とする脂肪酸合成が連結された肝細胞では大量の脂肪酸が合成され、更なる肥満や脂肪肝の増悪を誘発する。このよ

うな「まだらインスリン抵抗性」の持つ生理的意義は未だ不明であり、悪循環を断ち切る目的で肝細胞における脂肪酸合成系を直接抑制した場合にどのような変化が肝細胞に生じるか現時点では予想もつかない。

減量による高インスリン血症の軽減が「まだらインスリン抵抗性」に対する最良の治療と考えられる。しかし、肝臓の線維化が進展し肝予備能が低下したにもかかわらず減量が困難な症例については、インスリン抵抗性改善剤によるインスリン感受性の回復も治療の選択肢の一つとして考慮する価値がある¹⁰⁾。

文 献

- 1) 日本肝臓学会編：NASH・NAFLDの診療ガイド。文光堂，東京，2006。
- 2) Robbers H, et al : Differential diagnosis of diabetic and alcoholic fatty liver. *Studies on 171 diabetics and 100 patients with alcohol abuse.* *Dtsch Med Wochenschr* 93 : 112-113, 1968.
- 3) Ludwig J, et al : Nonalcoholic steatohepatitis : Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55 : 434-438, 1980.
- 4) Wanless IR, Lentz JS : Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity : an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 12 : 1106-1110, 1990.
- 5) Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH : Nonalcoholic steatohepatitis : summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 37 : 1202-1219, 2003.
- 6) 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.
- 7) Younossi ZM, et al : Nonalcoholic fatty liver disease : an agenda for clinical research. *Hepatology* 35:746-752, 2002.
- 8) Shimada M, et al : Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 37 : 154-160, 2002.
- 9) Tar SG, et al : Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg* 242 : 610-620, 2005.
- 10) Aithal GP, et al : Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008. [Epub ahead of print]