

図4 2型糖尿病患者における肝臓内脂肪含有量(L/S比)と血清アディポネクチン濃度との相関

当院での2型糖尿病患者120人の脂肪含有量を腹部単純CTを用いて客観的に評価したところ、血中アディポネクチン濃度との強い相関関係を認めた。

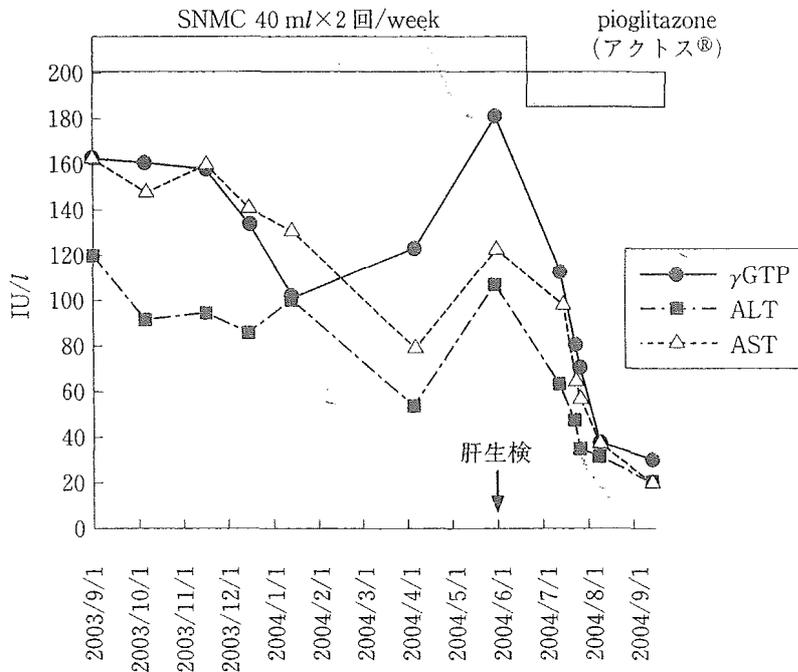


図5 Pioglitazone 投与により著明な肝機能の改善を認めたNASHの一例

肝機能障害が持続し、肝生検によりNASHと診断された54歳女性。確定診断後より強力ネオミノファーゲンシー®注射を中止し、pioglitazone 15mg/日の内服を開始したところ、肝機能は速やかに正常化した。

したがってNASHの治療におけるチアゾリジン誘導体の使用に関しては、将来の採用適用をにらんでそのメカニズムの解明と投与基準の策定が必要であろう。図5に当院で経験したトランスアミナーゼ高値で強力ネオミノファーゲンシー®静注によっても改善をみなかった肝障害の症例を提示する。本症例のようにその他のウイ

ルス肝炎などが除外診断されていて、肝生検により診断が確定している場合、pioglitazone投与によって極めて速やかにトランスアミナーゼの正常化を認める症例を多数経験する。線維化を抑制し、肝硬変への移行を阻止できるかは今後の課題である。

文 献

- 1) Ikezoe T, et al: Mutational analysis of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in human malignancies. *Cancer Res* **61**: 5307-5310, 2001.
- 2) Koga H, et al: Involvement of p21(WAF1/Cip1), p27(Kip1), and p18(INK4c) in troglitazone-induced cell-cycle arrest in human hepatoma cell lines. *Hepatology* **33**: 1087-1097, 2001.
- 3) Saez E, et al: Activators of the nuclear receptor PPAR γ enhance colon polyp formation. *Nat Med* **4**: 1058-1061, 1998.
- 4) Lefebvre AM, et al: Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ promotes the development of colon tumors in C57BL/6J-APCMin/+ mice. *Nat Med* **4**: 1053-1057, 1998.
- 5) Niho N, et al: Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation in Apc-deficient mice by peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands. *Cancer Res* **63**: 6090-6095, 2003.
- 6) Osawa E, et al: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands suppress colon carcinogenesis induced by azoxymethane in mice. *Gastroenterology* **124**: 361-367, 2003.
- 7) Girnun GD, et al: APC-dependent suppression of colon carcinogenesis by PPARgamma. *Proc Natl Acad Sci USA* **99**: 13771-13776, 2002.
- 8) Su CG, et al: A novel therapy for colitis utilizing PPAR-gamma ligands to inhibit the epithelial inflammatory response. *J Clin Invest* **104**: 383-389, 1999.
- 9) Desreumaux P, et al: Attenuation of colon inflammation through activators of the retinoid X receptor (RXR)/peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) heterodimer. A basis for new therapeutic strategies. *J Exp Med* **193**: 827-838, 2001.
- 10) Nakajima A, et al: Endogenous PPAR gamma mediates anti-inflammatory activity in murine ischemia-reperfusion injury. *Gastroenterology* **120**: 460-469, 2001.
- 11) Wada K, et al: Protective effect of endogenous PPARgamma against acute gastric mucosal lesions associated with ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **287**: G452-458, 2004.
- 12) Suzawa M, et al: Cytokines suppress adipogenesis and PPAR-gamma function through the TAK1/TAB1/NIK cascade. *Nat Cell Biol* **5**: 224-230, 2003.
- 13) Katayama K, et al: A novel PPAR gamma gene therapy to control inflammation associated with inflammatory bowel disease in a murine model. *Gastroenterology* **124**: 1315-1324, 2003.
- 14) Matsushashi N, et al: PPARgamma agonists for intestinal ischaemia. *Lancet* **358**: 75-76, 2001.
- 15) Anglulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* **346**: 1221-1231, 2002.
- 16) Robertson G, et al: Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **281**: G1135-1139, 2001.
- 17) Mofrad P, et al: Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* **37**: 1286-1292, 2003.
- 18) Promrat K, et al: A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **39**: 188-196, 2004.
- 19) Yu JG, et al: The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* **51**: 2968-2974, 2002.
- 20) Hotta K, et al: Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20**: 1595-1599, 2000.
- 21) Berg AH, et al: The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* **7**: 947-953, 2001.
- 22) Kamada Y, et al: Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology* **125**: 1796-1807, 2003.
- 23) Hui JM, et al: Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* **40**: 46-54, 2004.
- 24) Ricci C, et al: Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in human liver. *J Hepatol* **27**: 108-113, 1997.

2 型糖尿病と肝

米田正人* 藤田浩司* 前山史朗**
岩崎知之*** 寺内康夫*** 中島淳*

索引用語：糖尿病, NASH, C型肝炎, インスリン抵抗性, DNAチップ

1 肝臓における糖の取り込み

消化管から吸収された食事性のブドウ糖は、膵臓由来の高濃度のインスリンとともに門脈を介して肝臓に取り込まれる。摂食後において肝臓は、その解剖学的位置により、腸管から吸収された糖質の最初の受け入れ口となり、また膵臓から分泌されるインスリンの最初の標的器官ともなっている。空腹時には肝臓に貯蓄されたグリコーゲンが分解し、糖新生を行うことによって全身における血糖を維持する。また摂食時には消化管から吸収されたブドウ糖のうち、一部が肝臓に取り込まれ、残りは食後血糖として末梢血にはいる(図1)。

2 肝臓内の糖代謝

生体内における糖質の最も重要な役割は、生命活動に必要なエネルギー源を常に確保することであり、中枢神経系などでは脂肪酸を

エネルギーとして利用できないために、所蔵糖質であるグリコーゲンは必須のエネルギー源である。糖質の代謝は、肝臓、骨格筋、脂肪組織などさまざまな組織の相互作用と各臓器に対するインスリンの作用により厳密にコントロールされている。絶食時に生体が必要とするグルコースは、肝糖産生に依存する。肝は絶食時にはおよそ2 mg/kg/分のグルコースを産生しており、全身のグルコースを補っている¹⁾。空腹時において肝臓は肝臓内に蓄積したグリコーゲンを分解する経路と、脂肪組織や骨格筋より供給されたグリセロール、乳酸、ピルビン酸などの三炭糖を利用する糖新生経路によって得られたグルコースを血中に放出し血糖を維持する。摂食時には肝臓ではinsulin receptor substrate-2 (IRS-2)、GLUT 2 (glucose transporter 2, 糖輸送担体)を介する刺激により肝細胞への糖の取り込みが促進される。取り込まれたブドウ糖はグルコキナーゼによってリン酸化されGlucose-6-

Masato YONEDA et al : Regulation of hepatic metabolism and type 2 diabetes mellitus

*横浜市立大学附属病院消化器内科 [〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9]

北柏りハビリ総合病院, *横浜市立大学大学院医学研究科分子内分泌・糖尿病内科学

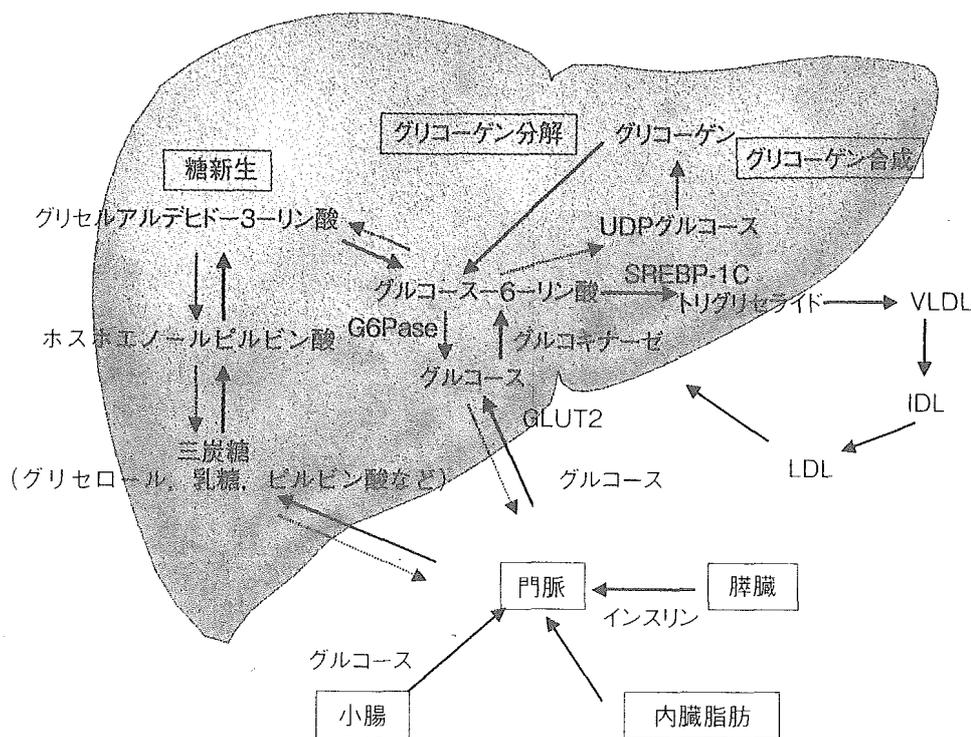


図1 肝臓における糖代謝、脂質代謝

phosphate (G6P)と形をかえ、一部は解糖系で処理されるとともに、グルコース1-リン酸、ウラジン2-リン酸グルコースを経てグリコーゲンの形で肝内に貯蓄される(図1)。肝内に十分グリコーゲンが存在している状態ではインスリンは肝臓に働きかけトリグリセライドの産生を促進する。図2に解糖により産生されたアセチルCoAがトリグリセライドに合成される経路を提示する²⁾。インスリンは脂質合成転写因子SREBP (sterol regulatory element binding protein) -1cの活性化をへてトリグリセライドの合成にかかわる種々の酵素の発現を促進させる^{3,4)}。つまり肝臓は糖の取り込みと放出による血糖の調節、低密度リポ蛋白(LDL)の取り込みや超低密度リポ蛋白(VLDL)の放出を介して全身の糖代謝、脂質代謝の恒常性を維持するのに重要な働きを担っている。VLDL、トリグリセライドの血中への放出の過程はミクロゾーム中性脂肪転送蛋白(microsomal triglyceride transfer protein; MTP)という分子が重要な働きを

し、インスリンは極めて迅速にこの分子に抑制をかける。体内での血糖の調節には筋肉による糖利用も重要であり肝臓の働きと相補的に働いている。

糖の代謝を考える際に筋肉は重要な役割を担う。筋肉は最大の糖利用組織でありインスリン依存性にIRS-1, Glut 4を介し糖の取り込みが行われている。骨格筋におけるGLUT 4は運動、インスリンの刺激により細胞膜の表面へ移行し、筋肉内にグルコースを取り込む(図3)。取り込まれた余分なグルコースは、グリコーゲンとして蓄積されるが骨格筋にはG6Paseが存在しないため、肝臓のようにグルコースを放出することができず、空腹時の血糖維持には直接関与しない。

3 インスリン抵抗性、2型糖尿病による肝臓

血糖の調節はインスリン分泌とその作用をうける臓器との協調作用によって調節されているが、このいずれかに異常をきたすと糖代

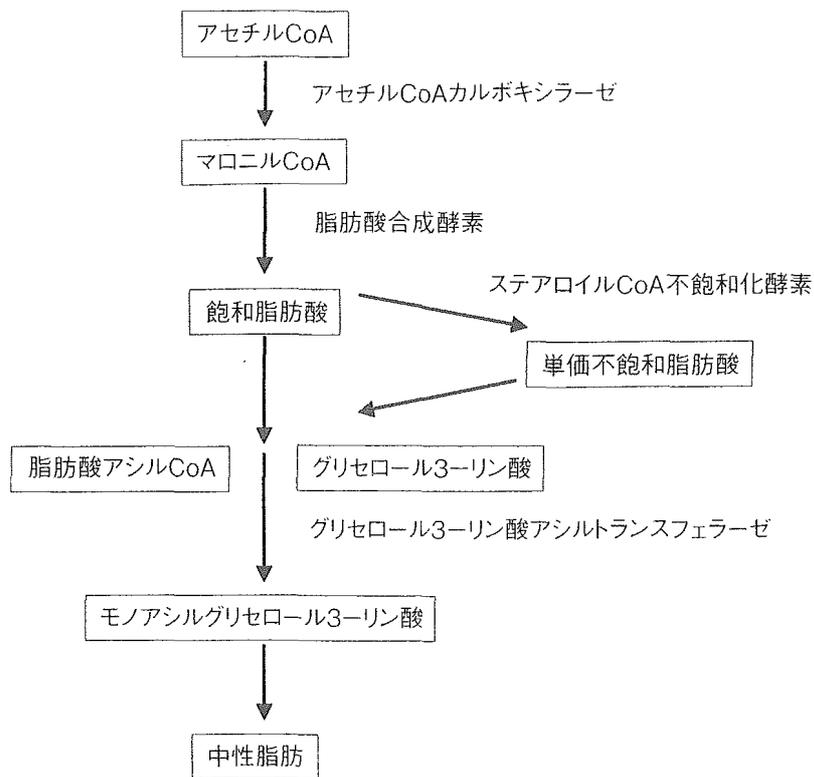


図2 肝臓内での中性脂肪の合成経路と諸酵素

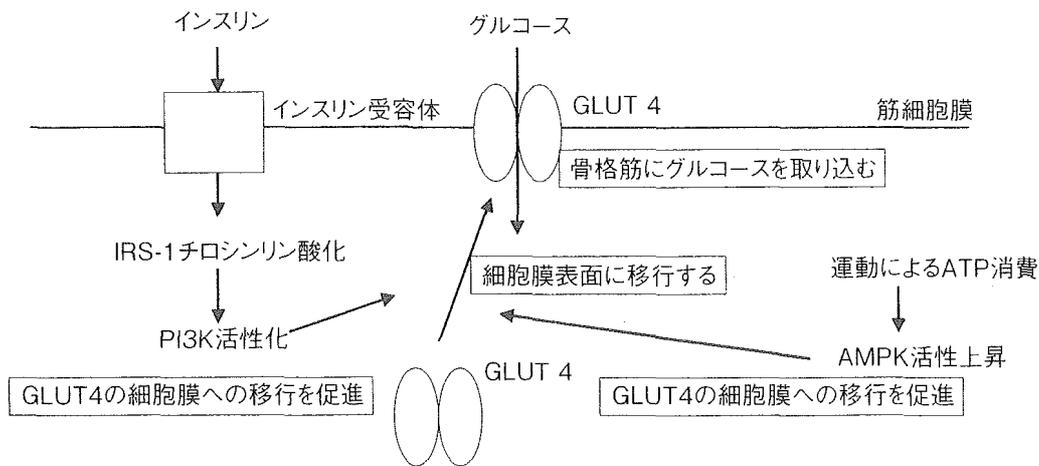


図3 骨格筋における糖の取り込み

謝異常をきたすこととなる。

肝臓においてインスリンの作用不足、すなわちインスリン抵抗性をきたすと、空腹時のインスリン作用不足のためグリコーゲン分解亢進や糖新生の亢進が生じる。摂食後のインスリンの作用不足によって、門脈を通じて流入するグルコースの取り込みが低下することにより血糖の上昇をきたす。さらに摂食後の

肝臓からの内因性の糖新生に対して、インスリンの作用不足によって十分な抑制がかからないことも寄与している。

また後述するが内臓脂肪型肥満によって引き起こされるインスリン抵抗性の状態では脂肪組織における糖輸送の抑制、グリコーゲン合成酵素活性の低下など脂肪組織自体のインスリン抵抗性だけではなく、脂肪細胞からさ

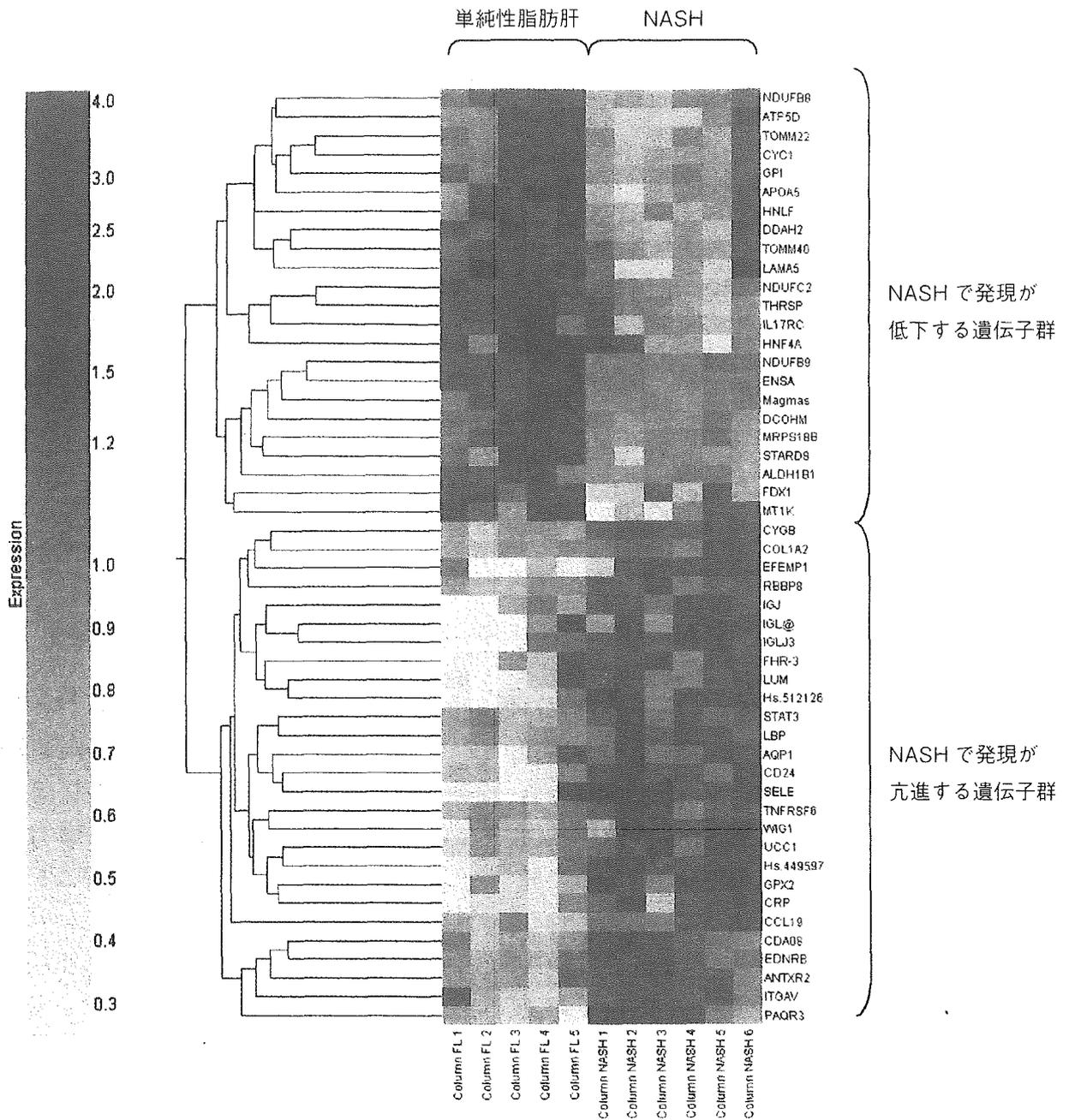


図4 Gene Spring ソフトによるクラスター解析での単純性脂肪肝, NASH 肝細胞内遺伝子の発現差異
 GeneChip : Affymetrix 社製を使用し, NASH6例, 単純性脂肪肝5例に対し 57676 遺伝子に対し解析を施行した。

さまざまな生理活性物質(アディポサイトカイン)の分泌を介し⁵⁾, 骨格筋, 肝臓に影響をあたえることが知られている。

4 2型糖尿病と肝疾患

1. ウイルス性肝疾患と2型糖尿病
 肝硬変, 肝癌, 肝炎からも2次的な糖代謝

異常, 糖尿病が起こりうる。特に肝硬変の場合は肝臓へのブドウ糖の取り込みが低下し, 肝臓を素通りしたブドウ糖が抹消の血糖を押し上げるため, 食後高血糖が著明となることが知られている⁶⁾。

また最近肝炎ウイルス感染, 特にC型肝炎ウイルス(HCV)と糖尿病の関連が注目され

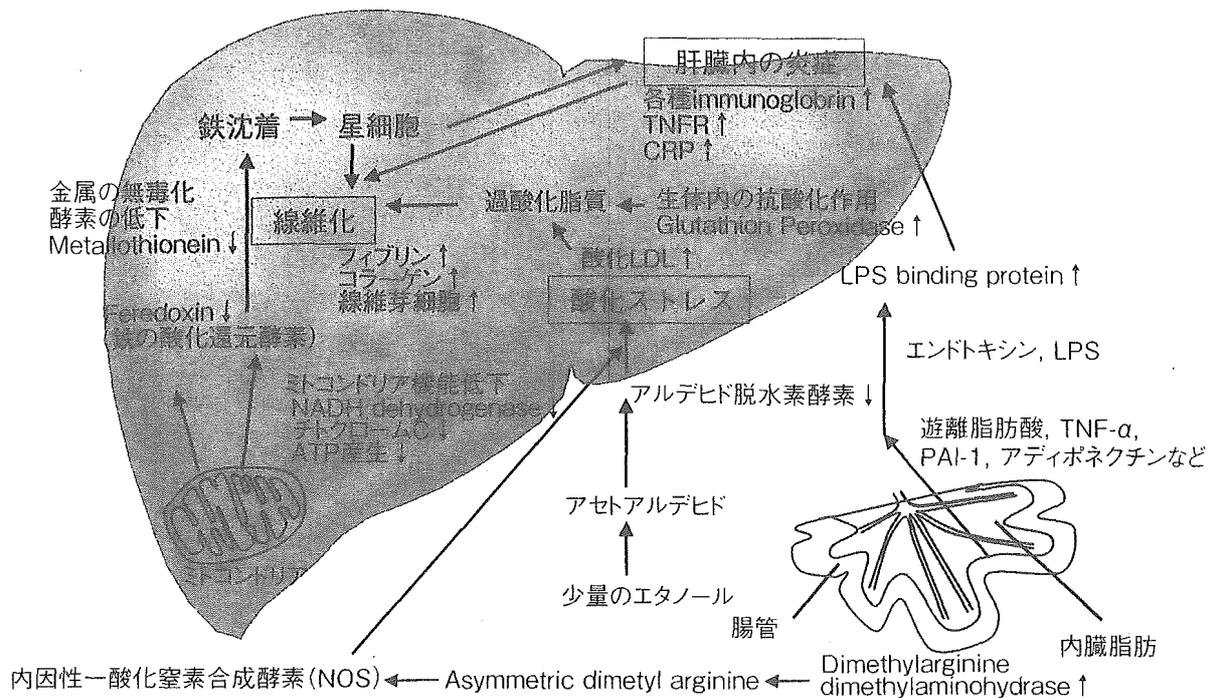


図5 単純性脂肪肝, NASH患者の網羅的遺伝子解析より推測するNASH進展への機序

ている。これまでに、HCVによる肝硬変はHBVによる肝硬変にくらべ糖尿病の合併頻度が高いこと⁷⁾、HCV感染が糖尿病発症の危険因子であること⁸⁾と報告があり、HCVの慢性・持続感染により自己免疫機序を介した肝障害と膵障害が同時に起こっている可能性が示唆されている⁷⁾。イタリアの統計ではHCV感染者の23.6%に2型糖尿病を認めておりHBV感染者の9.4%に対して効率であったことが報告されており⁹⁾、日本においてもHCV感染患者716人中20.8%に糖尿病を合併しており、HBV感染患者161人中11.8%の糖尿病合併率と比べ有意に多かったことが報告されている¹⁰⁾。HCVのgenotype別によってもインスリン抵抗性、糖尿病の合併頻度が異なることが知られている¹¹⁾。組織学的にも、糖尿病を合併した場合、肝炎活動性指数、線維化、脂肪変性について高値になることが報告されている¹²⁾。

2. 2型糖尿病と脂肪肝(NASHを含む)

肝臓の場合、糖尿病自体から起こる変化と

しては代謝異常からの脂肪肝が典型的である。脂肪肝は糖尿病患者には高頻度で見られ、インスリン抵抗性と密接に関連しており、糖尿病の代謝異常に拍車をかけている。1型糖尿病での脂肪肝の合併率は4～17%、2型糖尿病の脂肪肝発生率は21～78%と報告されている。1型糖尿病での脂肪肝形成はインスリン不足により末梢組織における脂肪の分解(lipolysis)が亢進し、血中の脂肪酸が増加する。その結果、肝に多量の脂肪酸が流入し、VLDLの合成や肝への脂肪蓄積が促進すると考えられている。2型糖尿病の脂肪肝発症の主原因は内臓脂肪量あるいはインスリン抵抗性の程度が関係している。糖尿病と脂肪肝との関係は以前より議論されていたが、1950年代後半より糖尿病を有する剖検例の約1割には肝硬変を伴うことが知られており糖尿病性肝硬変と呼ばれていた。また2002年に開催されたアメリカ肝臓学会のsingle topic conferenceでも紹介されているが日本の糖尿病患者は心疾患で死亡する率よりも肝

表1 メタボリックシンドローム診断基準(NCEP-ATPIII)

- ①腹囲：男性>102cm, 女性>88cm (日本肥満学会の内臓脂肪型肥満の基準では男性>85cm, 女性>90cm)
- ②空腹時HDLコレステロール：男性<40mg/dl, 女性<50mg/dl
- ③空腹時中性脂肪：>150mg/dl
- ④血圧：>130/85mmHg
- ⑤空腹時血糖：>110mg/dl

以上のうち3つ以上を満たすものをメタボリックシンドロームと診断する。

表2 メタボリックシンドローム診断基準(WHO)

高インスリン血症または空腹時血糖110mg/dl以上に加え、以下のうち2つ以上を持つもの

- ①内臓肥満:ウエスト/ヒップ比(WHR)：男性>0.9, 女性>0.85, またはBMI>30, または腹囲94cm以上
- ②脂質代謝異常：中性脂肪>150mg/dl, またはHDLコレステロール男性<35mg/dl, 女性<39mg/dl
- ③高血圧：140/90mmHg以上あるいは降圧剤内服中の高血圧症
- ④微量アルブミン尿(尿中アルブミン排泄率20 μg/分以上か尿中アルブミン/クレアチニン比30mg/g・Cr以上)

硬変で死亡する率の方が有意に高値であったとの報告がある¹³⁾。1980年にLudwigら¹⁴⁾が、飲酒歴がないにも関わらず肝組織がアルコール性肝障害に類似する疾患概念を非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis; NASH)として提唱し、1998年NIHのシンポジウムでNASHの疾患概念の重要性が宣言された。これにより従来まで良質な病変として認識されてきた脂肪肝は新しい局面を迎えたといえる。すなわち、肝細胞のゆるやかな融解壊死と考えられる炎症、あるいは線維化が進行することによる肝硬変へのルートに糖尿病性脂肪肝、過栄養性脂肪肝が関与するということである。NASHは10年間で約2割が肝硬変へ進展し、時に肝細胞癌に至る疾患であり¹⁵⁾、現在肥満人口の増加を反映し日本でも国民の約3%がNASHに罹患していることが想定され、生活習慣の欧米化により今後増加してくることが想定されている。現在、NASHの進展にはtwo hit theory¹⁶⁾の考えが支持されており、第1段階として肝臓の脂肪沈着、第2段階として酸化ストレス、脂質過酸化、エンドトキシンにより惹起されるサイトカインの放出、インスリン抵抗性などが肝

表3 メタボリックシンドロームの診断基準

| 腹腔内脂肪蓄積 | |
|---|--|
| ウエスト周囲径 (内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100 \text{ cm}^2$ に相当) | 男性 $\geq 85 \text{ cm}^2$ 女性 $\geq 90 \text{ cm}^2$ |
| 上記に加え以下のうち2項目以上 | |
| 高トリグリセリド血症 かつ/または 低HDLコレステロール血症 | $\geq 150 \text{ mg/dl}$ < 40 mg/dl 男女とも |
| 収縮期高血圧 かつ/または 拡張期血圧 | $\geq 130 \text{ mmHg}$ $\geq 85 \text{ mmHg}$ |
| 空腹時高血糖 | $\geq 110 \text{ mmHg}$ |

*CTスキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい

*ウエスト径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は肋骨下縁と前上腸骨棘の中点の高さで測定する。

*メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない。

*高TG血症、低HDL-C血症、高血圧、糖尿病に対する薬物療法を受けている場合は、それぞれの項目に含める。

(2005年4月8日第102回日本内科学会総会プレカンファレンスにて発表)

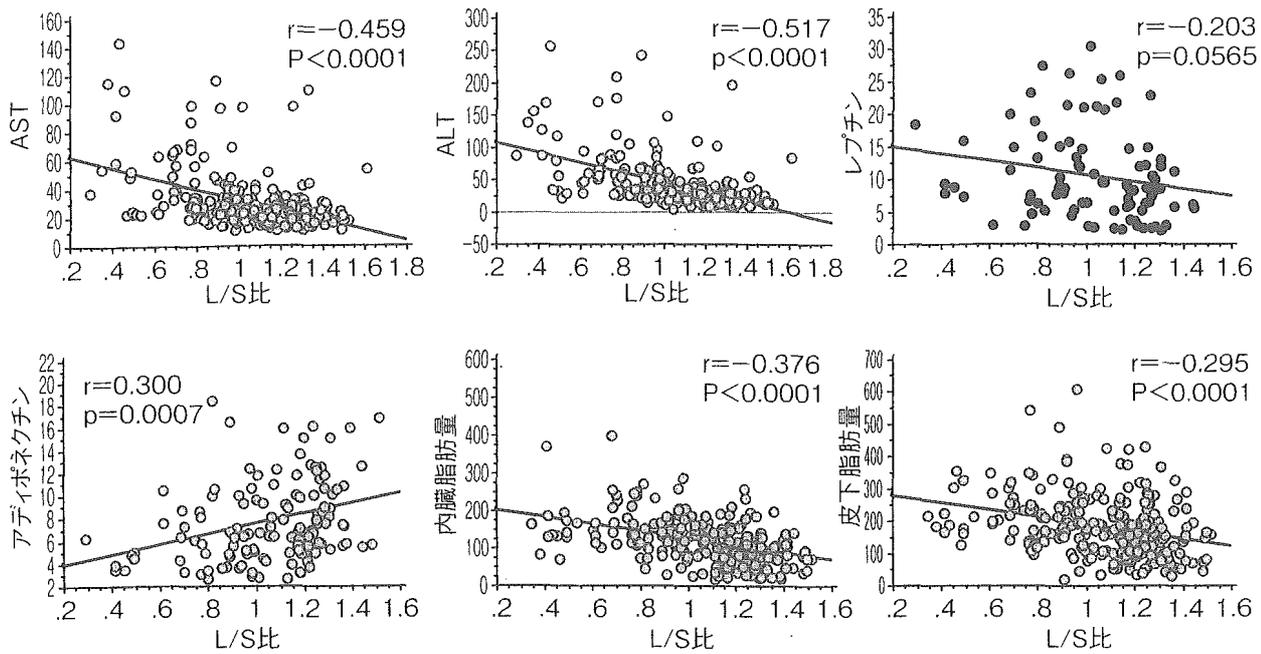


図6 肝臓内の脂肪化と相関する諸因子

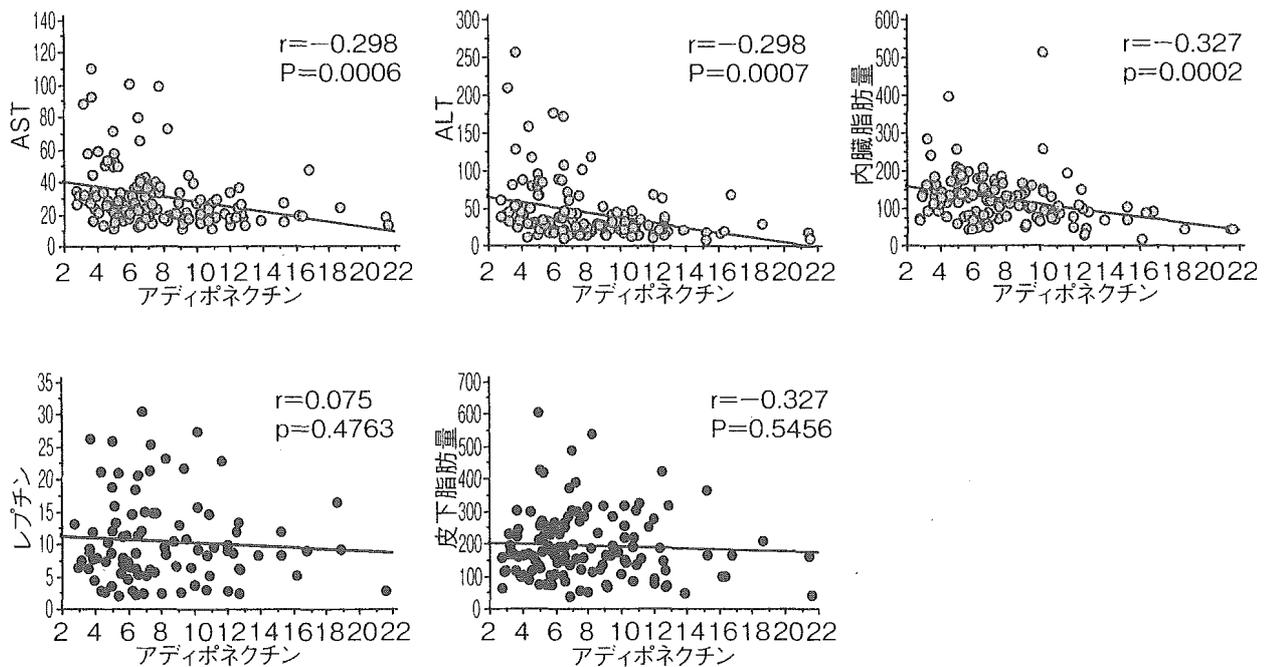


図7 アディポネクチンと関わる諸因子の解析

障害をさらに進展させ脂肪性肝炎に至るとい
う考えである。図4と図5は当院で施行した
単純性脂肪肝患者とNASH患者での肝臓内
での遺伝子発現変異をGeneChip (Affymetrix
社製)を用い網羅的遺伝子解析(57676遺伝
子)し検討したものだが、Dayらのtwo hit
の要因を良く反映していると考えられる。

3. 日本人の2型糖尿病, 内臓脂肪, アディ ポサイトカインをから検討した, 脂肪 肝

現在日本においても過食, 運動不足という
生活習慣の変化に伴って, 肥満, 糖尿病患者
が急増していることは周知の事実である。と
くに肥満の中でも内臓脂肪型肥満の場合はさ

表4 L/S比を規定する多変量解析

| 危険因子 | 回帰係数 | 標準回帰係数 | 標準誤差 | P値 |
|----------|----------|----------|--------|---------|
| 年齢 | 0.136 | 0.058 | 0.289 | 0.0225 |
| 性別 | 0.014 | 0.002 | 0.820 | <0.0001 |
| アディポネクチン | 0.019 | 0.008 | 0.321 | 0.0223 |
| 内臓脂肪 | 1.605E-4 | 3.755E-4 | 0.428 | 0.6704 |
| HOMA-IR | -0.001 | 0.006 | -0.115 | 0.9091 |

さまざまなメタボリックシンドロームと関連することが知られている。当初内臓脂肪の蓄積が糖、代謝能異常、高血圧などをいかに引き起こすのかは不明であったが、近年脂肪細胞が単なるエネルギーの貯蔵庫ではなく、さまざまな生理活性物質(アディポサイトカイン)を分泌する生体内最大の内分泌臓器として認知され¹⁷⁾、門脈を介して直接内臓脂肪由来の代謝産物、アディポサイトカインの作用をうける肝臓の役割に注目が集まっている。現在提唱されているメタボリックシンドロームの診断基準を表1¹⁸⁾、表2¹⁹⁾に、また日本で提唱されている診断基準を表3に示すが、内臓型脂肪型肥満に対してはウエスト周囲径とともに腹部単純CTを用い、臍レベルでのスライスでの内臓脂肪の面積を測定して100 cm²以上を内臓脂肪型肥満とする診断基準が提唱され臨床に用いられて、その有効性が確認されている²⁰⁾。

内臓脂肪、皮下脂肪、アディポサイトカインと脂肪肝の関係を検討するためにわれわれは2型糖尿病患者258人に対し臍レベルでのCT断面像より内臓脂肪計測ソフト(Fat Scan[®]: N2 システム株式会社製)を用い内臓脂肪、皮下脂肪の測定をし、肝臓の脂肪化に対する客観的な指標として肝臓と脾臓のCT値比²¹⁾(Liver to spleen ratio: L/S比)を用い比較検討を行った。図6、図7のように肝臓内に脂肪が蓄積する量が多いほど、トランス

アミナーゼ(AST, ALT)に相関し、また内臓脂肪、皮下脂肪が多く、アディポネクチン濃度が低いほど脂肪肝は強くなる傾向を認めた。アディポネクチン濃度の低下は内臓脂肪の増加と相関を認めたが、皮下脂肪の増加とは相関をみとめず(図7)、また肝臓の脂肪化に及ぼす影響は年齢性別を調節した多変量解析では血清アディポネクチン濃度は、脂肪肝の成立に関して、内臓脂肪量、インスリン抵抗性と独立した因子であった(p = 0.0223)(図8)。アディポサイトカインはメタボリックシンドロームを考えていく上で中心的な役割を担うことが考えられ、今後メカニズムのさらなる解析が望まれている。

5 まとめ

近年ライフスタイルの欧米化に伴い、日本でも2型糖尿病をはじめとしたインスリン抵抗性を背景とするメタボリックシンドロームは急増している。メタボリックシンドロームにおける肝臓の役割は重要であり、高血圧、高脂血症、糖尿病などの治療を考える上で肝臓を視野に入れた治療計画を行わなければならない。

文 献

- 1) DeFronzo RA : Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews* 5 : 177-266, 1997
- 2) Horton JD, Shimomura I : Sterol regulatory element-binding proteins: activators of cholesterol and fatty acid biosynthesis. *Curr Opin Lipidol* 10 : 143-150, 1999
- 3) Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M et al : Sterol regulatory element-binding protein-1 as a key transcription factor for nutritional induction of lipogenic enzyme genes. *J Biol Chem* 10 : 35832-35839, 1999
- 4) Shimano H : Sterol regulatory element-binding

- protein family as global regulators of lipid synthetic genes in energy metabolism. *Vitam Horm* 65 : 167-194, 2002
- 5) Fasshauser M, Paschke R : Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 46 : 1594-1603, 2003
 - 6) Monto A, Alonzo J and Watson JJ et al : Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 36 : 729-736, 2002
 - 7) Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR : Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 21 : 1135-1139, 1994
 - 8) Mason AL, Lau JY, Hoang N et al : Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 29 : 328-333, 1999
 - 9) Aronson S, Taylor K, Pagliaro L : Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 30 : 1059-1063, 1999
 - 10) 各務伸一, 他 : 慢性HCV感染と糖尿病との関連について - HBV感染との比較, 厚生省新興・再興感染症研究事業 非A非B型肝炎の予防, 疫学に関する研究 非A非B型肝炎の臨床総合研究, 平成11年度 研究報告書, 厚生省, pp154-157)
 - 11) Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H et al : Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 126 : 840-848, 2004
 - 12) Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A : Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* 75 : 355-359, 2000
 - 13) Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K et al : Mortality and causes of death in type 2 diabetic patients. A long-term follow-up study in Osaka District, Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 7 : 33-40, 1989
 - 14) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al : Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55 : 434-438, 1980
 - 15) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al : Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116 : 1413-1419, 1999
 - 16) Day CP, James OF : Steatohepatitis: a tale of two "hits" ? *Gastroenterology* 114 : 842-845, 1998
 - 17) 下村伊一郎 : Adipocytokines and life style-related disease. *臨床病理* 51 : 1090-1095, 2003
 - 18) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) . *JAMA* 285 : 2486-2497, 2001
 - 19) Alberti KG, Zimmet PZ : Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15 : 539-553, 1998
 - 20) 松沢祐次 : 肥満 - 肥満の質と量. *総合臨床* 53 : 219-221, 2004
 - 21) Wasnich R, Globler G, Hayashi T et al : Simple computer quantitation of spleen-to-liver ratios in the diagnosis of hepatocellular disease. *J Nucl Med* 20 : 149-154, 1979

* * *

糖尿病と肝臓死

米田正人・中島 淳・油谷浩幸*・前山史朗**

横浜市立大学附属病院消化器内科・*東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス部門・**北柏リハビリ総合病院
よねだ・まさと なかじま・あつし あぶらたに・ひろゆき まえやま・しろう

はじめに ●

糖尿病と脂肪肝との関係は以前より議論されていたが、1950年代後半より糖尿病を有する剖検例の約1割には肝硬変を伴うことが知られており糖尿病性肝硬変と呼ばれていた。また2002年に開催されたアメリカ肝臓学会のsingle topic conferenceでも紹介されているが日本の糖尿病患者は心疾患で死亡する率よりも肝硬変で死亡する率のほうが有意に高値であったとの報告がある¹⁾。1980年にLudwigら²⁾が、飲酒歴がないにもかかわらず肝組織がアルコール性肝障害に類似する疾患概念を非アルコール性脂肪性肝炎 non-alcoholic steatohepatitis (NASH)として提唱し、1998年NIHのシンポジウムでNASHの疾患概念の重要性が宣言された。これにより従来まで良性な病変として認識されてきた脂肪肝は新しい局面を迎えたといえる。すなわち、本稿のタイトル「糖尿病と肝臓死」は肝細胞のゆるやかな融解壊死と考えられる炎症、あるいは線維化が進行することによる肝硬変へのルートに糖尿病性脂肪肝、過栄養性脂肪肝が関与するということである。NASHは10年間で約2割が肝硬変へ進展し、ときに肝細胞癌に至る疾患であり、現在肥満人口の増加を反映し日本でも国民の約3%がNASHに罹患していることが想定³⁾され、生活習慣の欧米化により今後増加してくることが想定されている。本稿ではNASHについて概説する。

NASHの概念 ●

脂肪肝の原因は大きくアルコール性と非アルコール性に分類される。アルコール性では脂肪肝、アルコール性肝炎、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変へと進行していく。一方、非アルコール性は非アルコール性脂肪性肝障害 non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) という疾

表1 MatteoniによるNAFLDの分類

| | | |
|---------|----------------|--------|
| class 1 | 単純性脂肪肝 | } NASH |
| class 2 | 単純性脂肪肝+小葉内の炎症 | |
| class 3 | 肝細胞のballooning | |
| class 4 | Mallory体, 線維化 | |

患概念にまとめられ、飲酒歴がないにもかかわらず、アルコール性肝障害(アルコール性脂肪肝も含む)に類似した組織像を呈する病態である。NAFLDは単純性脂肪肝から脂肪性肝炎、肝線維症、肝硬変までを包含する概念である。Matteoniら⁴⁾はNAFLDを四つの群に分け(表1)、class 3, 4をあわせたものがNASHであると提言している。これは10年間の観察で、class 1, 2の症例は3.4%しか肝硬変に進展しなかったことに対し、class 3, 4の症例では24.7%が肝硬変に進展し、10年生存率も15%と59%と著明な差が認められたことに起因する。現在に至るまでMatteoniらの報告を超える検討はなく、今後の臨床的予後との検討のうえ正確な概念の確立が求められている。end-stageのNASH(肝硬変)では炎症像や脂肪化が消失した線維化像を呈することがあり、このときに肝生検を行った症例はburned-out NASH, cryptogenic cirrhosis(原因不明の肝硬変)と表現される。

現在、NASHの進展にはtwo hit theory⁵⁾の考えが支持されており、第1段階として肝臓の脂肪沈着、第2段階として酸化ストレス、脂質過酸化、エンドトキシンにより惹起されるサイトカインの放出、インスリン抵抗性などが肝障害をさらに進展させ脂肪性肝炎に至るという考えである。表2と図1は当院で施行した単純性脂肪肝患者とNASH患者での肝臓内での遺伝子発現変異を検討したものだが、Dayらのtwo hitの要因をよく

NASHは国民の約3%が罹患し、10年間で約2割が肝硬変へ進展する。
 NASHの進展にはtwo hit theoryの考えが支持されている。
 食生活の欧米化により、肥満、糖尿病、NASHは今後増加することが予想される。

表2 単純性脂肪肝，NASH患者の網羅的遺伝子解析

| NASHで発現上昇する遺伝子 | | | |
|------------------|---------|-----|--|
| Hs.166 | Gene | 倍率 | TITLE |
| Hs.449601,449592 | IGLJ3 | 4.1 | immunoglobulin lambda joining 3 |
| Hs.82359 | TNFRSF6 | 2 | tumor necrosis factor receptor superfamily, member 6 |
| Hs.76452 | CRP | 3.2 | C-reactive protein, pentraxin-related |
| Hs.154078 | LBP | 3 | lipopolysaccharide binding protein |
| Hs.76224 | EFEMP1 | 3.4 | EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 |
| | | 2.1 | collagen, type I, alpha 1 |
| Hs.449597 | | 2.5 | Homo sapiens clone P2-147 anti-oxidized LDL immunoglobulin light chain Fab mRNA, partial cds |
| Hs.2704 | GPX2 | 3 | glutathione peroxidase 2(gastrointestinal) |
| NASHで発現低下する遺伝子 | | | |
| Hs.437957 | Magmas | 0.6 | mitochondria-associated protein involved in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor signal transduction |
| Hs.274417 | MRPS18B | 0.6 | mitochondrial ribosomal protein S18B |
| Hs.198273 | NDUFB8 | 0.6 | NADH dehydrogenase(ubiquinone) 1 beta subcomplex, 8, 19kDa |
| Hs.289271 | CYC1 | 0.6 | cytochrome c-1 |
| Hs.418668 | ATP5D | 0.6 | ATP synthase, H+ transporting, mitochondrial F1 complex, delta subunit |
| Hs.188518 | MT1K | 0.5 | metallothionein 1K |
| Hs.744 | FDX1 | 0.6 | ferredoxin 1 |
| Hs.436219 | ALDH1B1 | 0.5 | aldehyde dehydrogenase 1 family, member B1 |
| Hs.405972 | HNLF | 0.6 | putative NFκB activating protein HNLF |

炎症

線維化

酸化ストレス

ミトコンドリア機能異常

金属代謝異常

アルコール代謝異常

アポトーシス関連

反映していると考えられる。

NASHの診断 ●

1. NASHの診断基準

NASHの診断基準として、Powellの診断基準

が広く受け入れられている。つまり、① 非飲酒者である、② 肝組織像が脂肪性肝炎を呈する、③ 他の肝障害の原因を認めない、ことである。また病理所見からアルコール性肝障害を鑑別することは困難であり、臨床医が十分にアルコール歴

- NASH と診断するには、他の肝障害の原因を否定することが重要である。
- アルコール摂取歴は本人のみでなく、周囲の人にも確認を行う。
- 単純性脂肪肝と NASH の鑑別は肝生検以外では困難である。

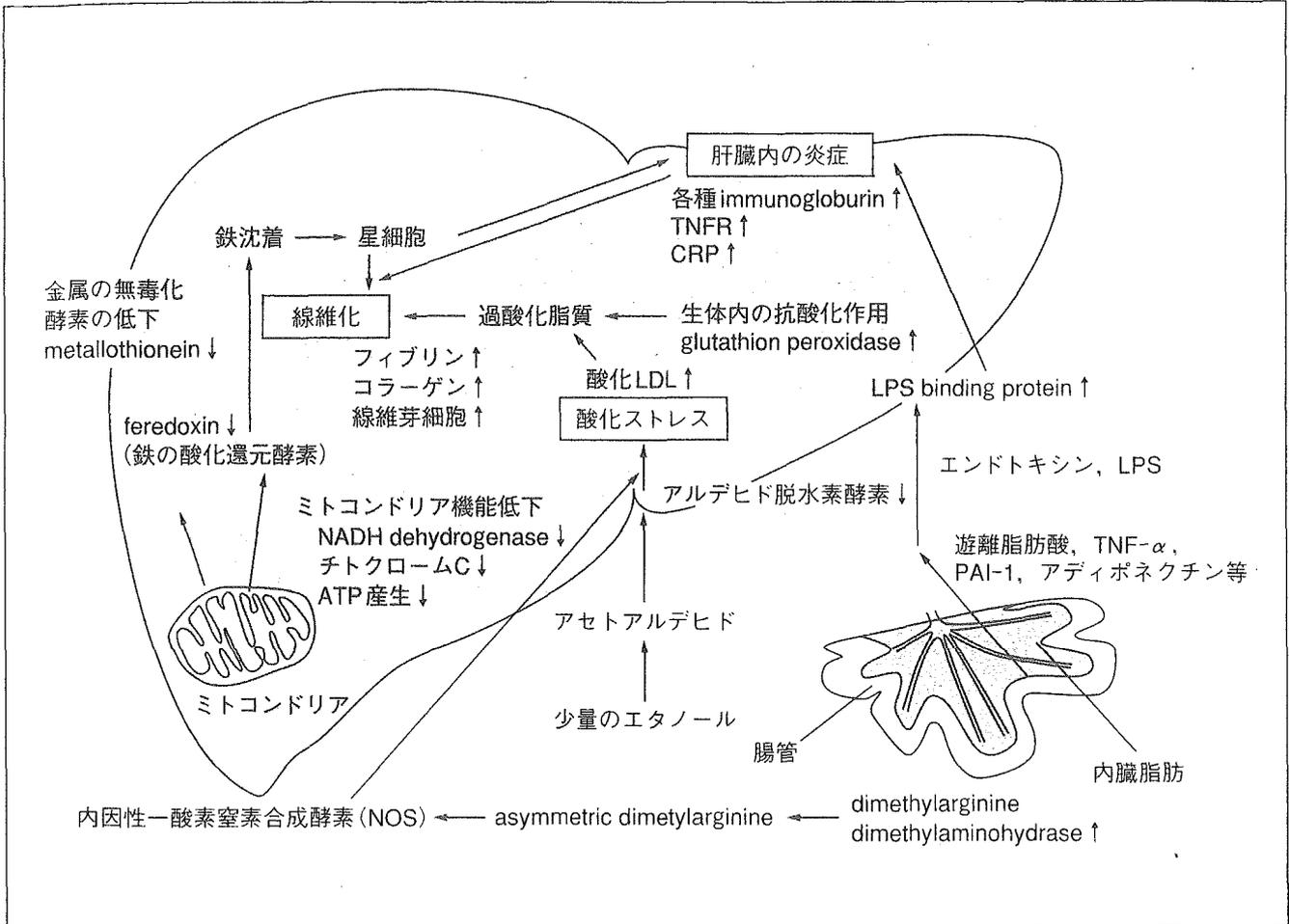


図1 単純性脂肪肝, NASH 患者の網羅的遺伝子解析より推測する NASH 進展への機序

を聴取することが肝心である。アルコール摂取量は純エタノール換算で 20 g/日以下とする報告が多い。

2. NASH の病理診断

NAFLD には、非アルコール性脂肪肝と NASH があり、NASH は NAFLD の約 1 割を占めている。NASH は進行性の病態であり、進行しない非アルコール性脂肪肝との鑑別が重要である(図 2)。NASH のリスクファクターを表 3 に提示するが、進行した NASH 以外では自覚症状、診察所見、採血データ、画像診断などは、同

様の病態を示し、肝生検以外での鑑別は困難である。NASH の病理組織学的重症度分類では、重症度を活動性(grading)と病期(staging)に分けて評価する Brunt の分類⁶⁾が広く用いられている(表 4)。臨床的に脂肪肝と診断され、トランスアミナーゼ異常が継続する症例や、肝機能障害が疑われる症例では、NASH を疑い、積極的に肝生検をする必要がある。

3. 糖尿病と脂肪肝

NASH のリスクファクターとしてはインスリン抵抗性状態を背景に持つ 2 型糖尿病、内臓脂肪

- NASH のリスクファクターとして肥満, 2 型糖尿病は特に重要である。
- 肥満だけでなく急激な体重減少も NASH の発症原因になりうるので注意をする。
- NASH の組織像の特徴は ZONE 3(中心静脈周囲)から進展していく。

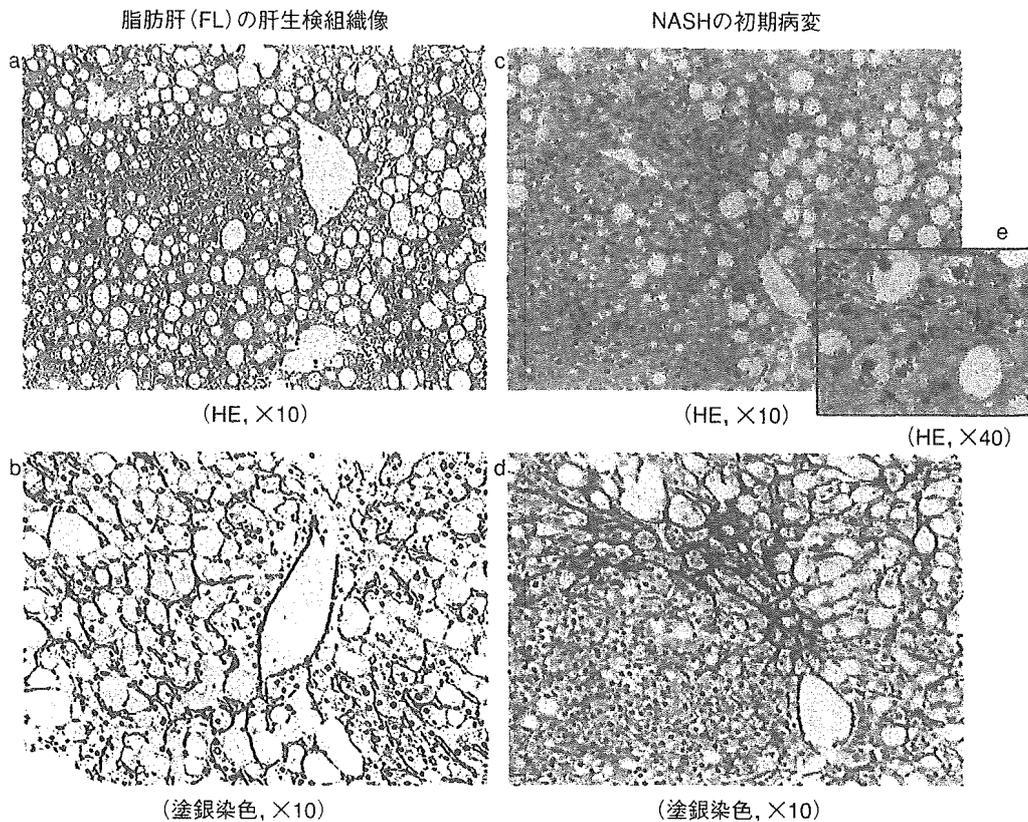


図2 単純性脂肪肝と NASH の肝組織像(初期～中期)

- 脂肪肝の肝生検像(対物レンズ 10 倍); 40 歳, 男性.
- 脂肪肝患者の塗銀染色(対物レンズ 10 倍), 中心帯にも門脈域にも線維化を認めない.
- NASH の初期病変像(対物レンズ 10 倍); 49 歳, 女性.
- NASH の塗銀染色(対物レンズ 10 倍), アルコール性脂肪肝に類似する線維化パターン. 肝細胞周囲線維化(pericellular fibrosis), 中心静脈周囲線維化(perivenular fibrosis)を示す.
- 肝細胞の風船様膨化と Mallory Body(矢印)(対物レンズ 40 倍).

表3 NASH のリスクファクター

肥満(特に内臓脂肪型肥満)
 2 型糖尿病
 高脂血症
 高カロリー輸液
 急激な体重減少, 飢餓
 外科手術(腸管バイパス術など)
 薬物(アミオダロン, ジルチアゼム, 副腎皮質ステロイド, タモキシフェン)

型肥満, 高脂血症などの生活習慣病が知られている。特に 2 型糖尿病では NASH に罹患する確率は 2~3 倍高いことが知られている。1 型糖尿病での脂肪肝の合併率は 4~17%, 2 型糖尿病の脂肪肝発生率は 21~78% と報告されている。1 型糖尿病での脂肪肝形成はインスリン不足により末梢組織における脂肪の分解(lipolysis)が亢進し, 血中の脂肪酸が増加する。その結果, 肝に多量の脂肪酸が流入し, VLDL の合成や肝への脂肪蓄積が促進すると考えられている。2 型糖尿病の脂

日本人は欧米人に比べ遺伝的に NASH を発症しやすい民族である。
 NASH は日常診療で多くみかける疾患であり、肝生検の適応を考慮する。
 NASH は肝硬変、肝癌に進展しうることを患者に理解してもらい、治療を行う。

表 4 Brunt の分類

| | 活動性(grading) | | |
|----------------|---|--|---|
| | grade 1 | grade 2 | grade 3 |
| 脂肪化 | 大滴性主体 小葉内 33~66% | 大滴性, 小滴性混在, さまざま程 度に認める | 小葉内の 66% 以上を占める. 大 滴性, 小滴性混在 |
| 風船様腫大 小葉内炎症 | 小葉中心性(zone 3)にときどき 散在性, 軽微. 多角球, 単核球 | zone 3 に明らかに認める 膨化した肝細胞に多核球浸潤, 慢 性炎症所見, 肝細胞周囲線維化 | zone 3 中心に高度 慢性および急性炎症性変化, 多核 球が zone 3 領域にあり, 肝細胞 周囲線維化 |
| 門脈領域炎症 | 認めない~軽微 | 軽度~中等度 | 軽度~中等度 |
| 病期(staging) | | | |
| stage 1 | zone 3 を中心として perivenular/perisinusoidal/pericellular fibrosis が部分的ないし広範に存在する | | |
| stage 2 | 上記に加えて, periportal fibrosis が部分的ないし広範に存在する | | |
| stage 3 | bridging fibrosis が部分的ないし広範に存在する | | |
| stage 4 | 肝硬変 | | |

脂肪肝発症の主要原因は内臓脂肪量あるいはインスリン抵抗性の程度が関係している。肝における脂質の代謝には ① 遊離脂肪酸の合成, ② 遊離脂肪酸→トリグリセライド→VLDLの生成→VLDLの血中への放出という二つの働きがある。VLDL, トリグリセライドの血中への放出の過程はミクロゾーム中性脂肪転送蛋白 microsomal triglyceride transfer protein(MTP)という分子が重要な働きをするが、日本人は欧米人に比べて低機能型の遺伝子多型をもつ割合が多く、NASH を発症しやすい人種であることが指摘されている。

4. 日常診療における NASH

NASH では進行した症例以外、血液データ、各種画像での診断は困難であり、発見時にすでに肝硬変である症例も少なくない。NASH のリスクファクターである肥満や糖尿病、高血圧、高脂血症などを有する例で肝機能異常を認めた症例では、他の疾患(ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎など)を除外する。アルコールを飲まず、各画像で脂肪肝を有する症例では NASH を疑い、肝生

検の適応を検討するべきである。しかし、超音波検査などで指摘される脂肪肝は人間ドック受診者の 20~30% にものぼり、肝生検は ① トランスアミナーゼ値が高い症例, ② 肝機能低下, 黄疸, 凝固能低下, アルブミン値低下, 血小板数低下, 線維化マーカー上昇などがあり病態の進行した NASH と予想される症例に限定されるのが現実である。肝生検で NASH と診断された場合は、放置すれば肝硬変, 肝不全, 肝細胞癌をきたす可能性があることを説明し, 2 型糖尿病, 肥満のコントロールも含め, 食事療法と運動療法を中心とした治療を徹底的に行う必要がある。

まとめ ●

NASH は自覚症状に乏しく, トランスアミナーゼ値の上昇も軽度で, 肝生検による評価のみが診断根拠となる。飽食の時代を迎え, NASH はわが国において今後さらに増加することが予想され, 日常診療においても遭遇する機会が増加すると考えられる。日常診療の場で NASH を正しく診断し, 適切な治療を行うことがきわめて重要で

ある。

文 献

- 1) Sasaki, A., Horiuchi, N., Hasegawa, K. et al. : Mortality and causes of death in type 2 diabetic patients. A long-term follow-up study in Osaka District, Japan. Diabetes Res Clin Pract 7 : 33-40, 1989
- 2) Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B. et al. : Nonalcoholic steatohepatitis : Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 55 : 434-438, 1980
- 3) 西原利治, 大西三朗 : 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
- 4) Matteoni, C. A., Younossi, Z. M., Gramlich, T. et al. : Nonalcoholic fatty liver disease : a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 116 : 1413-1419, 1999
- 5) Day, C. P., James, O. F. : Steatohepatitis : a tale of two "hits" ? Gastroenterology 114 : 842-845, 1998
- 6) Brunt, E. M. : Nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis 24 : 3-20, 2004

人に、環境に、やさしい医薬品づくり。

Hope for all people's health



たゆまぬ研究の歴史と
ミノファーゲン独自のノウハウが
生かされています。

肝臓疾患用剤
アレルギー用薬

グリチロン錠

グリチルリチン製剤 GLYCYRON® Tab. 薬価基準収載

包装 100錠(PTP)、300錠(PTP)、500錠(PTP)、1,000錠(バラ)
2,100錠(PTP)、5,000錠(PTP)

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等は、現品添付文書をご参照ください。
* 資料は当社学術部担当者にご請求ください。

株式会社 ミノファーゲン 製薬

資料請求先 〒107-0052 東京都港区赤坂8-10-22 TEL03(3402)6201(代)

03.12

トピックス

IV. 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)

5. 診断へのアプローチ

3) 病理診断

前山 史朗 米田 正人 中島 淳

要 旨

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の肝生検組織像を概説した。基本組織像は、中等度以上の大滴性の脂肪化に線維染色 (鍍銀像) でアルコール性肝線維症 (ALF; alcoholic liver fibrosis) の線維化パターンが加わったものが基本である。HE染色では実質の軽度から中等度までの壊死・炎症所見をみるが概して弱く、門脈-実質境界域で限界板のpiecemeal necrosisの顕著な例は少ない。その他には、肝細胞の風船様膨化、核空胞化、脂肪肉芽腫、胞体内凝集傾向が種々の程度で重複して観察され、約30%にマロリー小体 (MB) が出現する。〔日内会誌 95:76~81, 2006〕

Key words: 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH), 肝生検組織像, 脂肪化, 線維化, 実質諸変化 (マロリー小体)

はじめに

非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH) の診断は血液・生化学検査および各種画像では診断出来ず、唯一肝生検組織診断がその拠り所となる。臨床上、脂肪肝 (fatty liver; FL) の病因は大きくアルコール性 (ア性) と非ア性に二分される。ア性肝障害 (alcoholic liver disease; ALD) ではア性脂肪肝, ア性肝炎, ア性肝線維症, ア性肝硬変に細分される。一方、非ア性は非アルコール性脂肪肝障害 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) という疾患概念でまとめられ、飲酒歴を有さないにもかかわらずALDに類似する組織像を呈する病態で、非ア性では過栄養性や糖尿病性のFLからNASH

(脂肪性肝炎, 脂肪性肝線維症, 脂肪性肝硬変) までを包括する概念である。そのNASHの基本的な組織像は、脂肪化, 線維化, 実質に壊死・炎症所見, 肝細胞の諸変化, などである。NASHの組織学的診断はBruntら¹⁾の組織学的な重症度分類—活動性と病期分類 (表1)—や筆者の組織学的概要²⁾ (表2) を参照されたい。

1. NASHの組織学的特徴

1) 脂肪化

脂肪沈着の局在・程度としては、中心帯を主とする大 (~中) 滴性の脂肪化があげられる。線維化が軽度 (fibrosis, mild; F₁) ~中等度 (fibrosis, moderate; F₂) では小葉面積に占める割合でおおよそ30% ないしそれ以上の肝細胞に脂肪沈着をみる (図1)。癒合して脂肪嚢 (fatty cyst) を形成する例もみられ、次いで脂肪肉芽腫は約半数のNASH例に観察される²⁾。なお、線維

まえやま しろう: 北柏りハビリ総合病院
よねだ まさと, なかじま じゅん: 横浜市立大学消化器内科

表 1. NASH の grading と staging

| | | |
|-----------|-------------------------------|--------------------------|
| ■ Grading | ①脂肪化 (大滴性) | ⑥好酸体 |
| | ②脂肪肉芽腫 | ⑦鉄沈着 |
| | ③核空胞化 | ⑧ Ce-L |
| | ④風船様膨化 | ⑨小葉内炎症 |
| | ⑤ Mallory body | ⑩門脈域炎 |
| ■ Staging | Stage 1 : PVF, P Sinus F, PCF | Stage 3 : + Bridging F |
| | Stage 2 : 1 + Portal F | Stage 4 : Reorganization |

Brunt の病理組織学的な重症度分類:活動性 (grading) と病期 (staging)

に分けて評価. 下線は特に強調している組織変化

PVF : perivenular fibrosis, Psinus F : perisinusoidal fibrosis

PCF : pericellular fibrosis, F : fibrosis

表 2. NASH の組織学的概要 (私案・改定)

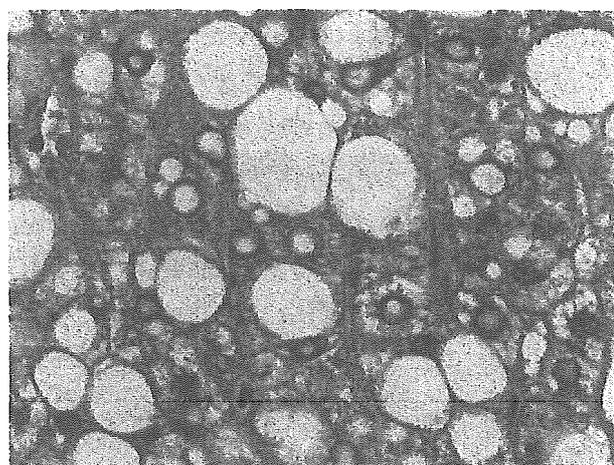
- (1) 小葉中心性の脂肪化で、かつ小葉の面積の約 30% 以上^{1*}の大滴性の脂肪化が主体の脂肪沈着.
- (2) 実質の壊死・炎症所見を有する例もみられるが、概して弱く、ときには急性実質炎をみる。^{2*}
- (3) アルコール性肝線維症に類似する種々の線維化をみる。^{3*}
- (4) 肝細胞の風船様膨化や核内空胞化を通常よく認め、次いで胞体内凝集傾向を、ときにはマロリー体の出現をみる.

^{1*}: 脂肪化の程度は初回肝生検で脂肪肝であれば、第 2 回目以降は少ない例もある.

^{2*}: 帯状壊死および架橋形成性壊死などの広範な壊死、並びにリンパ濾胞を形成するような門脈域炎は原則的に認めない.

^{3*}: 線維化とは、肝細胞周囲性線維化 (pericellular fibrosis), 中心静脈周囲線維化 (perivenular fibrosis), 星芒状線維化 (stellate fibrosis), などを指す.

前山史朗; 現代医療 33 : 2385-2394, 2001.



55yrs, 女性, 身長166cm, 体重69kg
BMI=25kg/m².

| | | | |
|---------|-----------|---------|-----------|
| T. Bil. | 0.4 mg/dl | ALP | 224 IU/l |
| AST | 81 IU/l | γ-GTP | 39 IU/l |
| ALT | 107 IU/l | T. Chol | 189 mg/dl |

図 1. 大滴性脂肪化と核空胞化 (核グリコーゲン)

化が増悪すると脂肪化は減少する傾向で、高度な線維化 (severe; F₃) になると局在は失われ (図 2), 硬変期 (liver cirrhosis; F₄) に至ると偽小葉ごとに脂肪化の程度も異なってくる³⁾.

2) 線維化

通常, 組織観察はHE染色が基本であるが、更にMasson-trichrome, 鍍銀などの染色法を加えるとその特徴的な線維化パターンが明瞭となる。特に鍍銀像で観察される線維化パターンでは、肝細胞周囲線維化 (pericellular fibrosis), 中心静脈周囲線維化 (perivenular fibrosis), 星芒状線維化 (stellate fibrosis), 噴水状線維化 (sprin-

kler fibrosis), など²⁾があげられる。

NASHの線維化の進展は、中心静脈周囲からはじまる (図 3 左)。その後 (あるいは同時) に細線維巣が実質内に出現し、伸長して結合してやがて門脈域と結合し (図 3-右), 小葉構造に歪みが生じてくる (図 2)。硬変期に至ると、せいぜい 4~5mm 単位の中結節性の偽小葉を形成し、原則として間質は狭い³⁾。

NASHの同義・類似語として alcohol-like disease in non-alcoholics, perivenular/pericellular

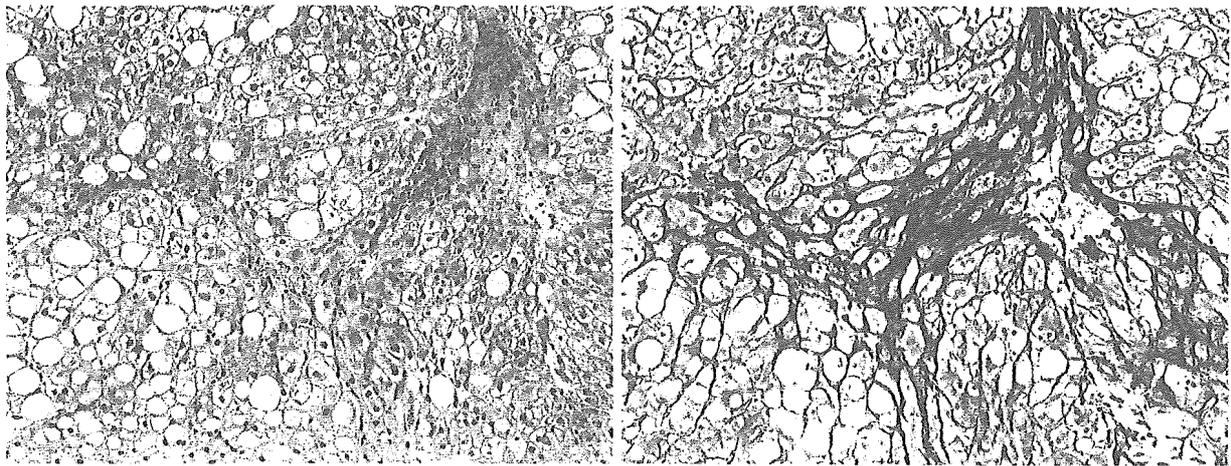


図2. 局在なくびまん性の大滴性脂肪化と細線維の伸長
脂肪化と共に肝細胞周囲性線維化 (pericellular fibrosis) と実質内への細線維の伸長 (fine fiber extension) を認める.
K.T., 74yrs. Female. Obesity, DM, H/T
Masson-trichrome, $\times 10$ Ag, $\times 10$

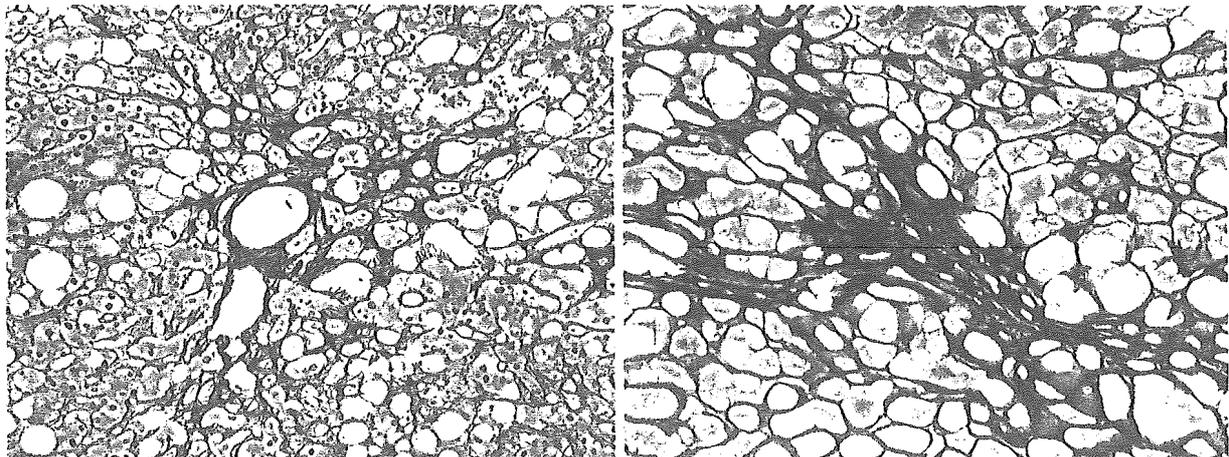


図3. NASHの初期病変から中等度線維化の鍍銀像 (Ag, $\times 10$)
左: 初期 NASH 例 (66 歳, 男性.) Perivascular and pericellular fibrosis 線維化の程度は中心帯 > 門脈域 Colon Ca. 術後 9 カ月; 過栄養 + 運動不足 BMI=24.6kg/m², GOT 68, GPT 235.
右: 中等度の線維化 NASH 例 間質-実質境界は細線維の伸長に依る不分明化をみる, ALD に酷似.

fibrosis with non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic steatofibrosis (NASF), などと称されているが, とりわけperivascular/pericellular fibrosis with non-alcoholic steatohepatitisはNASHにおける組織学的特徴のうちでは線維化の性状をよく言い表している.

3) 肝細胞の壊死・炎症所見

NASHは-itisであることが示すように実質の壊

死・炎症所見を伴うが, 概してその程度は弱い²⁾. 具体的には小葉内に巣状壊死が散在する程度で, 巣状壊死よりやや大きい癒合性壊死を呈する症例は少数に留まる²⁾. 帯状壊死, 架橋形成性壊死ならびに広範壊死などの大きな単位の肝細胞壊死は原則的にはみられない²⁾. ただし, ジアスターゼ消化PAS染色でceroid-lipofuscinosis (Ce-L)を観察すると, F₁~F₂の線維化症例の約半数に大