

Ⅲ. NASHの治療および管理

1) 生活習慣改善指導

メタボリックシンドロームに付随して見られるいわゆる狭義のNAFLD・NASHでは当然ながらその基盤となる肥満の解消が最も重視される。適切なカロリー摂取を心がけ、適度な運動を行うように生活習慣指導をする。食事指導では間食の制限、規則正しい食事時間、減塩、十分な食物繊維の摂取などを推奨する。NASHでは鉄分摂取制限が酸化ストレスの軽減に有効である可能性があるが、一般にはバランスの取れた食事を推奨することが望ましい。体重コントロールは必ずしも容易ではないが、急激な減量はかえって病態を悪化させる可能性もあることを説明し、徐々にかつコンスタントに続けることを推奨する。一般療法、薬物療法にかかわらず、NASHの管理上最も重要なポイントはいかに動機づけするかであり、その点で工夫を要する。また、一般療法においては医師以上に看護師、保健師や栄養士など・メディカルの果たす役割が大きく、その連携体制の確立が望まれる。

2) 薬物療法の実際

一般療法のみで改善傾向が得られない場合や、リバウンドによる増悪を繰り返す場合、またNASHの診断が確定するなど、進行性の肝病変と認識され

る場合には積極的な薬物療法の導入が必要になる。しかし、現時点で脂肪肝に対して保険適応を有する薬剤はきわめて限られている。とくにNASHに対する有効性の観点からは、いずれの薬剤もまだ十分なエビデンスが得られているとはいえない。NASHに対して試みられている薬物療法の一覧を示す(表1)。

メタボリックシンドロームに合併し、インスリン抵抗性を有するNASHにはインスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン系誘導体が有効である。チアゾリジン系薬剤は全身のインスリン抵抗性改善やアディポネクチン発現誘導に加え、肝局所においてもKupffer細胞活性化抑制に伴う微小炎症の改善や、肝星細胞活性化抑制に伴う線維化進展抑制などにより複合的にNASH進展を抑制する作用が期待される(図3)。わが国で臨床に用いられているピオグリタゾン(アクトス[®])は顕性糖尿病にのみ適応が認められており、NASHそのものには保険適応外であるが、糖尿病合併例には推奨で

表1 NASHの薬物療法

- ① チアゾリジン誘導体(pioglitazone, rosiglitazoneなど)
- ② ビグアナイド剤(metformin)
- ③ 抗酸化薬(Vit E, N-acetylcystein, betaine, s-adenosyl methionineなど)
- ④ ウルソデオキシコール酸
- ⑤ フィブラート系薬剤
- ⑥ プロブコール
- ⑦ ACE阻害薬、アンギオテンシン受容体拮抗薬
- ⑧ α -ブロッカー
- ⑨ エイコサペンタエン酸
- ⑩ ポリエノスファチジルコリン(EPL)

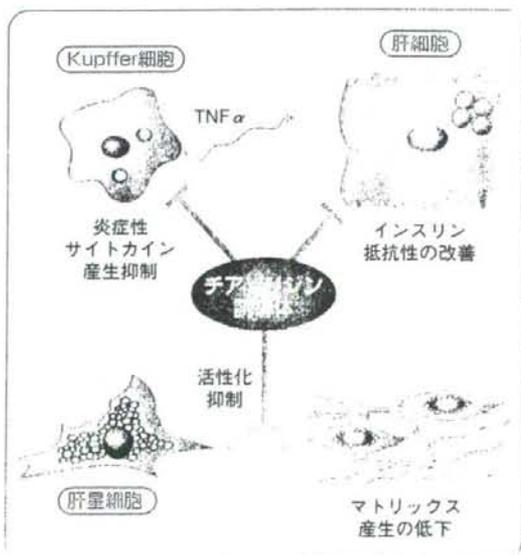


図3 NASHに対するチアゾリジン誘導体の作用

きる。また、高血圧を有する際には、肝病変進展抑制の観点からもレニン・アンジオテンシン系および交感神経系亢進の制御が重要であり、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) や ACE 阻害薬が推奨される。

3) 長期フォローアップと肝発癌スクリーニングの重要性

従来、脂肪肝は病的意義が少なく予後良好であると考えられていたが、NASHの概念が浸透するにつれ、その予後についても問題視されるようになってきている。NASHの予後については不明の点が多いが、欧米の報告をもとに5~10年の経過観察で5~20%が肝硬変に進行するとされる。しかしながら、NASHの発症、病態進展にも人種差

や環境因子などが大きく影響することから、わが国のNAFLD・NASHの長期予後についてプロスペクティブな大規模疫学調査が望まれる。

また、NASHにも肝癌が発生することがあるので、NASHの進行が疑われる際には定期的な画像診断などでの確認を忘れずに受けるよう勧めることが望ましい。現在、ウイルス性慢性肝炎は肝発癌高リスク群として定期的なスクリーニング検査が行われているが、NASHははまだ見過ごされていることが多く、その結果かNASHに見られる肝癌はサイズも大きく進行した例が多い。NASHの場合、腹部超音波では十分な観察ができないこともあり、腹部CTやMRIなどを取り入れたスクリーニング対策を講じる必要がある。

おわりに

今年4月からメタボリックシンドロームをターゲットにした特定健診・特定保健指導が実施されることから、NASHが疑われる症例も一層増加することが予想される。NASHが疑われる場合には的確な治療方針決定のため肝生検などの精査を積極的に受けるとともに、長期に渡る地道な生活習

慣改善や薬物治療が必要であることを説明する必要がある。一方、肝病変の増悪・進展もさることながら、メタボリックシンドロームの一部分症として動脈硬化性疾患の発症・増悪の危険因子になることをしっかり理解してもらうことが肝要である。



参考文献

- 1) Day CP, James OF: Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*, 114: 842-845, 1998.
- 2) Ikejima K, Okumura K, Lang T, et al: The role of leptin in progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*, 33 (2): 151-154, 2005.
- 3) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al: Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*, 94: 2467-2474, 1999.
- 4) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, 116: 1413-1419, 1999.
- 5) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al: Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 41: 1313-1321, 2005.

NASH/NAFLDの 成因と病態

Pathogenesis of NASH/NAFLD

今 一義・池嶋 健一・渡辺 純夫

順天堂大学医学部消化器内科



今 一義 (こん かずよし)
1996年順天堂大学医学部卒業。2002年
米国ノースカロライナ大学チャペルヒル
校留学。'05年順天堂大学医学部消化
器内科助手。'07年同助教。研究テ
マ：メタボリックシンドローム・酸化
ストレスと肝疾患

Key Words:

NASH, metabolic syndrome,
oxidative stress

■ Abstract ■

NASH/NAFLDの発症には様々な因子が関与するが、最も重要な鍵になるのはメタボリックシンドロームと、その背景にあるインスリン抵抗性である。これまでインスリン抵抗性は肝脂肪化を引き起こす1st hitとして認知されてきたが、ラジカルの産生、アディポカイン、炎症性サイトカインなどの多数の因子を介して、単純性脂肪肝からNASHに至るいわゆる2nd hitとも密接に関与していることが明らかになってきた。NASHは肝線維化、癌化をも合併し、そのメカニズムはまだ不明な点が多いが、注目度が高く、研究が進められているジャンルでもある。

■はじめに

NAFLDの成因に、メタボリックシンドロームで代表されるようなインスリン抵抗性を背景としたエネルギー代謝異常が、密接にかかわっていることは広く認知されている。しかしながら、NAFLDの病態には多数の因子が関与しており、病態の解明を困難にする原因になっている。特に、肝心の単純性脂肪肝とNASHを分ける決定的因子は何かということになると、不明な点が多い。NASHの治療法が確立されていないこともあり、病態の解明は極めて重要であるといえる。ここでは、これまでにNASHの成因とし考えられてきたものを取りあげ、病態形成・進展における臨床的・基礎的

知見がどこまで進んできたかについて概説したい。

■NASH/NAFLDの背景因子

NASHないしはNAFLDの背景因子としてまず挙げられるのは、いわゆるメタボリックシンドロームに含まれる肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症がある¹⁾。その他にも、ステロイドやテトラサイクリン系の抗生物質による薬剤性のNASH、小腸短絡術後によるものやクワシオコル (kwashiorkor) など栄養障害に起因するものがある (図1)。NASHの概念が提唱された初期のころはNASHは女性に多いとされていたが、その後の検討では性別の関与は否定的な報告が多くなっている。

急性妊娠性脂肪肝とReye症候群も脂肪性肝炎を生じるが、その他の原因による脂肪性肝炎とは臨床経過が大きく異なることから、別のカテゴリで扱われるケースが多いようである。逆に、C型慢性肝炎はNASHには該当しないが、高い頻度で脂肪肝を生じる。インスリン抵抗性を有するC型慢性肝炎の症例では病期の進行がはやく、インターフェロンなどの治療に対して抵抗性を有するとの報告があり、NASHと共通した機序が病態の増悪に関与している可能性が考えられ、注目されている。

■Kazuyoshi Kon, Kenichi Ikejima and Sumio Watanabe

The Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine



図1 NASH / NAFLDの原因疾患

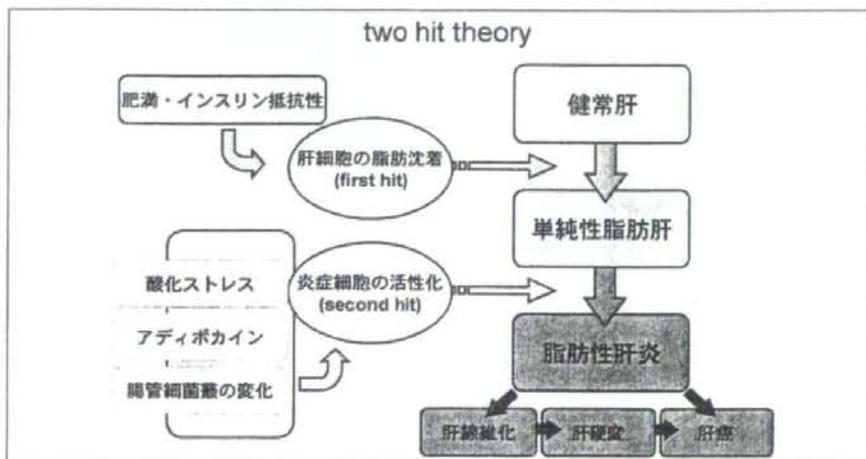


図2 two hit theory

■NASH/NAFLDの発症メカニズム

1) 脂肪肝の形成

NAFLDの特徴的な所見である肝細胞の脂肪蓄積は、肝細胞における脂質の取り込みもしくはトリグリセリド合成による脂質の供給と、 β - ω 酸化、VLDLによる脂質の代謝・放出の均衡が崩れることによって生じる。腸管で吸収された中性脂肪は、遊離脂肪酸 (FFA) の状態で筋組織および肝臓に輸送される。また、脂肪細胞からもFFAが供給される。肝細胞内に取り込まれたFFAは β - ω 酸化を受けてアセチルCoAになってエネルギー源として消費される。そして、余剰のFFAは肝細胞内で中性脂肪に再合成されるか、 β リポ蛋白とVLDLを形成し、肝外に排出される。供給過剰、排泄の低下が起こると中性脂肪への再合成が促進し、肝細胞内に中性脂肪が貯留することになる。インス

リン抵抗性の状態では血中のFFAが増加しており、肝臓への供給過剰な状態になっている。

また、ミトコンドリアの機能障害が生じると、 β 酸化による脂質代謝機能が低下すると考えられる。また、小腸短絡術後ではアミノ酸や必須脂肪酸の吸収低下、クワシオコルではアミノ酸、ビタミンの欠乏によってリポ蛋白合成障害が惹起され、肝細胞からのトリグリセリドの放出が阻害されるために脂肪肝を生じると考えられている。

2) 2 hit theory

NASHの病態形成がされる際のプロセスとして、まず肥満、インスリン抵抗性によって単純性脂肪肝が形成され(1st hit)、その上で酸化ストレス、炎症性サイトカインといった2次的なストレス(2nd hit)がかかることによって炎症、線維化が惹起されるといういわゆる2 hit theoryが提唱され、広く認知

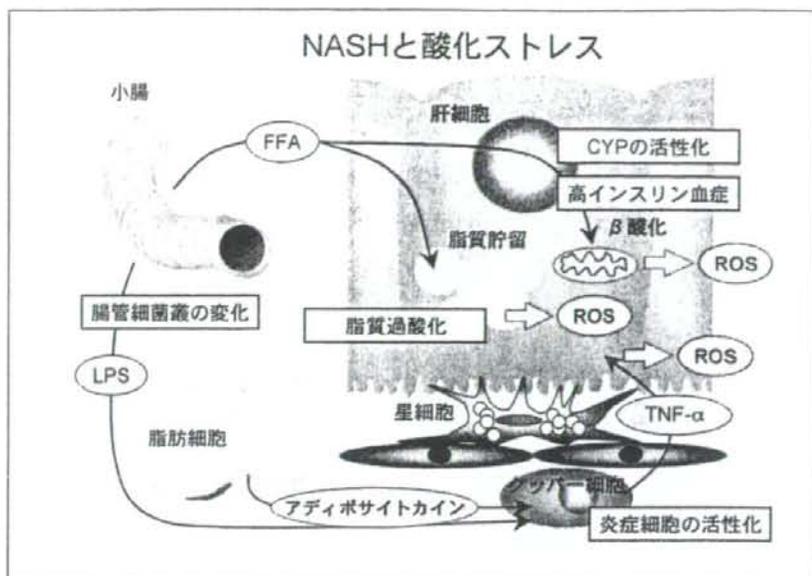


図3 NASHと酸化ストレス

されている(図2)。2nd hitの原因としては複数の因子が指摘されているが、有力な候補としてはまず脂肪細胞から分泌されるサイトカイン(アディポカイン)が挙げられる。アディポカインのひとつであるアディポネクチンは肝細胞の保護作用、炎症細胞の抑制作用を有するが、肥満の症例ではアディポネクチンの分泌が低下していることがわかっている^{2, 3)}。

NASHではアルコール性肝障害と酷似した病理像を呈することから、アルコール性肝障害に類似した病態生理を有するのではないとも考えられている(図3)。アルコール性肝障害の発症に、マイクロソーム内の代謝酵素CYP2E1の活性亢進が関与していることは以前より知られているが、肥満患者ではCYP2E1の活性が亢進しており、体重減少によって活性が低下したとの報告がある⁴⁾。CYP2E1は主にマイクロソームに発現するが、その代謝過程でラジカルを産生する。また同様に、アルコール性肝障害では腸管透過性が亢進し、腸管由来のエンドトキシンが門脈を介して肝循環に流入することによって、クッパー細胞をはじめとした肝炎症細胞を活性化させることによって肝障害を惹起するが⁵⁾、NASHでも似通ったメカニズムが病態に関与している可能性がある。肥満患者では腸管

細菌叢の変化を認める。また、NASHの患者では内因性のエタノール濃度が増加しているとの報告もある⁶⁾。

鉄の関与も指摘されている。過剰な遊離鉄イオンはFenton反応を介してラジカル産生の触媒となる。欧米では、遺伝性ヘモクロマトーシスの責任遺伝子であるHFE遺伝子のC282YおよびY63Dの変異がNASHの線維化進行例で有意に多かったとの報告がある。本邦ではHFE遺伝子の変異は稀であり同様のメカニズムの関与は考えにくい。NASHの患者では血中フェリチンが上昇しており、鉄が何らかの形でNASHの病態に関与している可能性が考えられる。

遊離脂肪酸(FFA)もNASHの病態に重要な因子である。FFAはinsulin receptor substrate 1(IRS-1)の発現を低下させ、インスリン抵抗性を惹起する。また、FFAは脂質過酸化を誘導し、細胞膜障害を引き起こす。また、FFAは肝細胞内のリソソームからカテプシンBを遊離させ、肝細胞にアポトーシスを誘導する可能性が指摘されている⁷⁾。

ミトコンドリアはATP産生の中心的役割を担っているが、酸化的リン酸化の過程でラジカルを生じる。NASHの肝組織ではクリステの消失や巨大ミトコンドリア、ミトコンドリアDNAの変異が認

められる。ミトコンドリアの機能異常はATP産生の低下、ラジカルの産生増加を引き起こし、酸化ストレス増加の原因となっている可能性がある。

ただし、NASH自体が多種の因子によって引き起こされる症候群ともいえるものであり、まず単純性脂肪肝ありきという2 hit theoryがどの症例でも当てはまるかとなると、異論も多い。

■NASHにおける肝線維化と癌化

NASHが一躍注目されるようになった背景として、これまで予後が極めて良好と考えられていた脂肪肝が、肝線維化の進展による肝硬変、そして最終的に肝不全もしくは肝細胞癌に進展しうることが示されてきたことがある。

NASHにおける肝線維化メカニズムを考慮する上で、インスリン抵抗性と活性化肝星細胞の関連を考察することが重要である。肝星細胞はDisse腔に存在し、活性化すると線維芽細胞様の形態に変化し、コラーゲンを大量に産生し、肝線維化の過程において中心的な役割を担う。まず、アディポカインのひとつであるレプチンが重要である。レプチンは中枢神経に作用して摂食を抑制させる働きを有するが、肥満患者では血中レプチン濃度が上昇している。これは肥満患者ではレプチンの作用が低下しレプチン抵抗性の状態になっていると考えられる。

一方、レプチンは星細胞の活性化に関与しており、レプチン欠損マウスでは肝線維化刺激に対する応答性が低下している。また、活性化星細胞自体もレプチンを産生する。NASHの患者において、高レプチン血症が肝線維化の促進因子となっていることが示唆される⁹⁾。また、核内レセプターのPPARも肝線維化にかかわる因子として重要である。ピオグリタゾンをはじめとしたチアゾリジン誘導体は糖質・脂質の代謝に密接にかかわる核内レセプターのPPAR- γ のリガンドであるが、活性化肝星細胞ではPPAR- γ の発現が低下している。PPAR- γ リガンドはPPAR- γ の発現を維持し、肝星細胞の活性を低下させる働きを持つ⁹⁾。

NASHの発癌にいたる機序はまだ十分には解明できていない。前述したNASHにおけるラジカルの産生亢進が肝細胞のDNA障害を惹起し、癌化に至ると考えられている。また、NASHの発癌にはphosphatase and tensin homolog (PTEN)の関与が考えられる。PTENは癌抑制遺伝子のひとつであり、ホスホイノシチド3-キナーゼ経路を介するシグナル伝達を低下させることによりAktキナーゼの活性を低下させる働きを有する。実験的にマウスで肝特異的にPTENをノックアウトすると、NASHに酷似した肝病理像を呈する。NASH患者由来の肝癌組織では、肝癌に隣接した部位でPTENの発現が低下している¹⁰⁾。PTENの発現低下が肝脂肪化・肝発癌の両面に関与している可能性が考えられる。

■おわりに

NASH/NAFLDの病態生理には多数の因子が関与しており、今後の研究が期待される。

参考文献

- 1) Yeh MM, Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol.* 2007 Nov;128(5):837-47.
- 2) Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Faga E, et al. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology.* 2005 Nov;42(5):1175-83.
- 3) Kamada Y, Matsumoto H, Tamura S, Fukushima J, Kiso S, Fukui K, et al. Hypoadiponectinemia accelerates hepatic tumor formation in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model. *J Hepatol.* 2007 Oct;47(4):556-64.
- 4) Emery MG, Fisher JM, Chien JY, Kharasch ED, Dellinger EP, Kowdley KV, et al. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2003 Aug;38(2):428-35.
- 5) Enomoto N, Ikejima K, Bradford B, Rivera C, Kono H, Brenner DA, et al. Alcohol causes both tolerance and sensitization of rat Kupffer cells via mechanisms dependent on endotoxin. *Gastroenterology.* 1998 Aug;115(2):443-51.
- 6) Nair S, Cope K, Risby TH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Apr;96(4):1200-4.
- 7) Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi ME, Bronk SF, Rydzewski R, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology.* 2004 Jul;40(1):185-94.
- 8) Ikejima K, Okumura K, Lang T, Honda H, Abe W, Yamashina S, et al. The role of leptin in progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2005 Oct;33(2):151-4.
- 9) Kon K, Ikejima K, Hirose M, Yoshikawa M, Enomoto N, Kitamura T, et al. Pioglitazone prevents early-phase hepatic fibrogenesis caused by carbon tetrachloride. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 Feb 15;291(1):55-61.
- 10) Watanabe S, Horie Y, Suzuki A. Hepatocyte-specific Pten-deficient mice as a novel model for nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2005 Oct;33(2):161-6.

脂肪肝から肝癌へ—NASHの病態を考える

柳沼礼子* 池嶋健一 渡辺純夫

要旨

- ・非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver diseases; NAFLD)はメタボリックシンドローム患者の肝機能障害の主要な原因である。
- ・非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)は、有意な飲酒歴がないにもかかわらずアルコール性肝炎様の肝組織像を呈し、脂肪沈着・壊死炎症細胞浸潤・pericellular/perivenular fibrosis を特徴とする。
- ・NASH 症例のうち 20~40%は進行性で最終的には肝硬変・肝癌を合併する。
- ・欧米の NAFLD 罹患率は約 30%, NASH は 2~3%といわれている。
- ・NASH 形成のメカニズムとして、肝細胞の脂肪沈着を first hit、炎症細胞の活性化を second hit とする two hit theory が提唱されている。
- ・インスリン抵抗性・脂質代謝異常・炎症性サイトカイン/アディポカインの分泌異常が NAFLD/NASH の病態形成に関与する。
- ・C 型慢性肝炎は脂肪性肝炎像を呈し、肝脂肪化は肝線維化の進展やインターフェロン治療効率の低下と相関する。
- ・脂肪肝は放置せず、NASH を念頭に精査することが望まれる。

はじめに

近年、過食や運動不足により、肥満・糖尿病・脂質代謝異常・高血圧の罹患率は増加している。これらの代謝性素因の重複により動脈硬化性疾患のリスクが高まることから、メタボリックシンドローム (MetS) の概念が提唱されており、その基盤病態としてはインスリン抵抗性が特に重要視されている^{1,2)}。

一方、肝臓は消化・解毒・産生・貯蔵にかかわる重要な臓器の一つであるが、NAFLD (nonalcoholic fatty liver diseases) は血清トランスアミナーゼ高値の原因としてもっとも多いもの^{3,4)}、長い間、肥満患者に認められる比較的良性的疾患

として軽視されてきた。Ludwig ら⁵⁾が提唱した NASH (nonalcoholic steatohepatitis) は、近年の肥満人口の急激な増加とともに注目を集めるようになった。NASH の 20~40% は進行性で最終的には肝硬変・肝癌を合併することが明らかになり、NAFLD はもはや単なる良性的疾患ではなく、むしろ適切な注意を払うべき重要な疾患であることが示された。

本稿では、まず実際の日常診療において役立つポイントを提示し、そのうえで NASH の病態形成にかかわる諸因子について概説する。

日常診療における NASH 診断の手掛かり

NASH とは臨床病理学的な概念であり、十分な

* YAGINUMA Reiko, IKEMURA Kenichi, WATANABE Sumio 順天堂大学医学部消化器内科
[〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1]

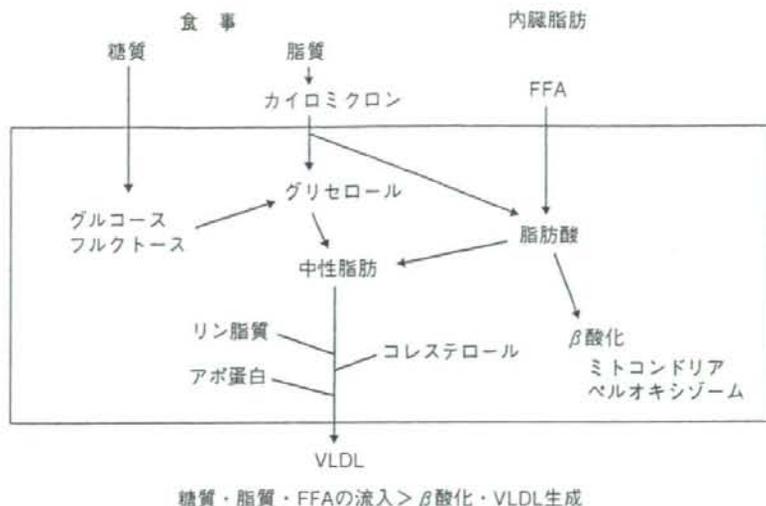


図2 脂肪肝の発生機序

いえるであろう。

3. NASH 進展のメカニズム

NASH 進展のメカニズムとして “two hit theory” が有名であるが、“first hit” といわれている肝細胞への脂肪沈着は、食事由来の糖質や脂質に加えて、内臓脂肪蓄積とも密接に関連している。肝に過剰な糖質・脂質・FFA が流入し、これがミトコンドリアにおける β 酸化や、VLDL による脂質代謝能を上回ると、肝臓に脂肪が沈着する(図2)。また、過剰な糖質が、脂質合成転写因子 SREBP(sterol regulatory element binding protein)-1c の活性化を引き起こし、肝細胞の脂肪集積を促進し、その一方で SREBP-1c はインスリン受容体の基質である IRS-2 のリン酸化を抑制し、インスリンの作用を阻害する。

FFA・TNF- α ・レジスチンなどのインスリン抵抗性を増悪させる物質の作用と、内臓脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンなどのインスリン感受性を改善させる物質の作用とを比較し、前者がより優位となった場合にインスリン抵抗性が惹起され、肝に脂肪が蓄積される。つまり、インスリン抵抗性や肝脂肪化を惹起するようさまざまな背景因子が、NASH 形成において重要な役割を担っていると考えられる。

最近、肝選択的にインスリンレセプターをノックアウトしたマウスは、著明なインスリン抵抗性

および耐糖能異常を示し、このマウスの肝細胞は脂肪滴の集積や巨大ミトコンドリアといった異常像を呈しており¹⁷⁾、またミトコンドリアの酸化リン酸化の遺伝的な低下がインスリン抵抗性の生起に関与することも示された¹⁸⁾。これらの報告により、ミトコンドリアの機能異常が NASH の病態形成に寄与していることが推察される。

次に、“second hit” といわれている酸化ストレスによって引き起こされる炎症細胞の活性化について述べるが、肝への脂肪沈着の機序と同様に、実際には “first hit” あるいは “second hit” というように単純明快に区別するのは難しい。

まず、ミトコンドリアへの過剰な FFA などのさまざまな基質の負荷が、活性酸素種(ROS)の産生に大きな役割を果たしており、ミトコンドリアにおける酸化ストレスをもたらす。肝細胞では、ミトコンドリアやペルオキシゾームにおいて脂肪酸が酸化を受け、生じたアセチル CoA はミトコンドリアの TCA サイクルに入り ATP を産生するが、過剰な脂肪酸負荷によって、ミトコンドリアでの酸化の過程において ROS を過剰産生する。

また、高濃度の ROS は、ミトコンドリアの DNA 損傷や細胞膜脂質過酸化を引き起こして酸化ストレスをもたらす。さらに、NF κ B の活性化などを介して、TNF α をはじめとする炎症性サイ

トカインや Fas リガンドの発現誘導を引き起こし、細胞障害と炎症が生起される。そして、ROS は肝星細胞を活性化することで肝線維化を促進させる。

4. NASH と発癌

近年、NASH から発症した肝細胞癌(HCC)の報告が散見されるようになったが、NAFLD/NASH 患者が定期的な経過観察をされていることは依然として少なく、進行した HCC として突然発見されることが多い。一方、欧米の報告によると、NASH 由来の肝硬変患者と C 型肝炎ウイルス由来の肝硬変患者の予後を比較すると、有意に NASH 患者の方が死亡率は低く、肝癌発症率も低い結果であった¹⁹⁾。ところが、本邦では NASH 由来の HCC と C 型肝炎ウイルス由来の HCC の発症率に有意な差がないという発表もあり²⁰⁾、今後のさらなる臨床的検証が必要である。

現時点では、NASH からの発癌のメカニズムに関しては不明な点も多いが、種々の要因によってもたらされたミトコンドリア由来の酸化ストレスによる DNA 障害が、HCC 発癌に関与しているものと考えられている²¹⁾。また、癌抑制遺伝子 Pten を肝細胞特異的にノックアウトすると、脂肪性肝炎の発症とともに肝発癌を認めたことから、NASH と発癌を結ぶ因子として Pten の関与が示唆されている²²⁾。

C 型慢性肝炎と肝脂肪化

C 型慢性肝炎では、他のウイルス性肝炎と比較しても肝脂肪化の合併が高頻度であることが知られており、欧米の報告によると約 30~70%といわれている。また、C 型慢性肝炎における肝脂肪化の程度は肝線維化の進行に関連するのみならず、インターフェロン(IFN)治療の奏効率に影響を与える因子としても注目されている(表、図 3)。

C 型慢性肝炎における MetS の合併は、インスリン抵抗性や酸化ストレスの増大に伴い NASH と同様の病態がオーバーラップすることにより、肝の病態進展を加速する可能性が考えられる。C 型慢性肝炎で IFN 治療抵抗性の症例では、肝組織や単球における TNF- α の発現レベルが高く、さ

らに TNF- α の活性を抑制するキメラ蛋白である etanercept を併用することで IFN・リバビリン療法の奏効率がより改善することが示されている²³⁾。

NAFLD/NASH の治療

現在、NASH の治療法は確立しているとはいえ、予防が大切である。過食や高脂肪食を避け、運動不足となるような生活習慣を改善することが重要である。しかしながら、急激な減量は脂肪肝を悪化させるという報告もあり注意を要する。

薬物治療としては、以前より、ベザフィブラートによる acetyl coenzyme A carboxylase の抑制による中性脂肪合成抑制による抗脂肪肝作用や、タウリンの胆汁分泌促進、膜安定化、過酸化脂質抑制作用、ursodeoxycholic acid(UDCA)による免疫調節作用、胆汁分泌促進、膜安定化作用、polyenephosphatidylcholine(EPL)による膜安定化、肝線維化抑制、酸化ストレス改善による肝保護作用が知られている。

また、インスリン抵抗性改善薬である pioglitazone は、インスリン感受性を増強することによって脂肪肝を改善するといわれている。ビッグアニド薬の metformin は肝からの糖放出抑制、末梢での糖の取り込み亢進、糖吸収抑制、インスリン抵抗性改善により脂肪肝を改善する。さらに、抗酸化作用としてビタミン E が“second hit”を抑制する可能性が示唆されており、またアンジオテンシン II 型受容体拮抗薬(ARB)はインスリン抵抗性の改善や肝線維化の抑制作用があることも興味深い。

現在、国内で保険適用とされているのはこの一部であり、さらなる臨床試験の実施が望まれる。

おわりに

NASH を形成する因子は一つではなく、さまざまな因子が相互に絡み合って影響を与えている。その代表的な因子として、過食や運動不足によってもたらされる糖・脂質代謝異常が重要視され、生活習慣の改善が切に求められている。肝臓は代

表 肝脂肪化の C 型慢性肝炎 IFN 治療奏効率の関与

文献	患者数 (Study Design)	治療方法	Genotype(%)			脂肪肝 (%)		SVR rate(%)	
			1	2	3	Overall	脂肪肝あり	脂肪肝なし	
Poynard, et al Hepatology 2003	1428 (retrospective)	48W IFN α -2b or 48W pegIFN α -2b plus Riba	68	15	15	65	54	35	57
Sanyal, et al Am J Gastroenterol 2003	137 (retrospective)	IFN plus Riba or PegIFN alone or plus Riba	90	4	3	47	25	14	35
Romero-Gomez, et al Gastroenterology 2005	159 (prospective)	Peg IFN plus Riba	71	23	6	No data	52	18	53.7
Harrison, et al Clin Gastroenterol Hepatol 2005	315 (retrospective)	IFN or pegIFN plus Riba	76	24		100	40	28	44 (>33% steatosis)
Thomopoulos, et al J Gastroenterol Hepatol 2005	116 (retrospective)	IFN or pegIFN plus Riba	41	8	34	45	52	39	66
D'Souza, et al Am J Gastroenterol 2005	59 (prospective)	PegIFN α -2a plus Riba	63	37		83	55	55	56
Gamma, et al Hepatology 2006	291 (prospective)	PegIFN plus Riba	100			57	36	25	50 (>1% steatosis)
Yaginuma, et al Hepatol Res 2006	80 (retrospective)	24W IFN α -2b plus Riba	84	16		66	50	30	58 (>33% steatosis)
Jian, et al Liver Int 2006	98 (prospective)	24W or 48W pegIFN α -2a plus Riba	39	45	13	14	58	29	62
Soresi, et al Liver Int 2006	112 (prospective)	48W PegIFN α -2a plus Riba	72	14	13	64	41	33	55

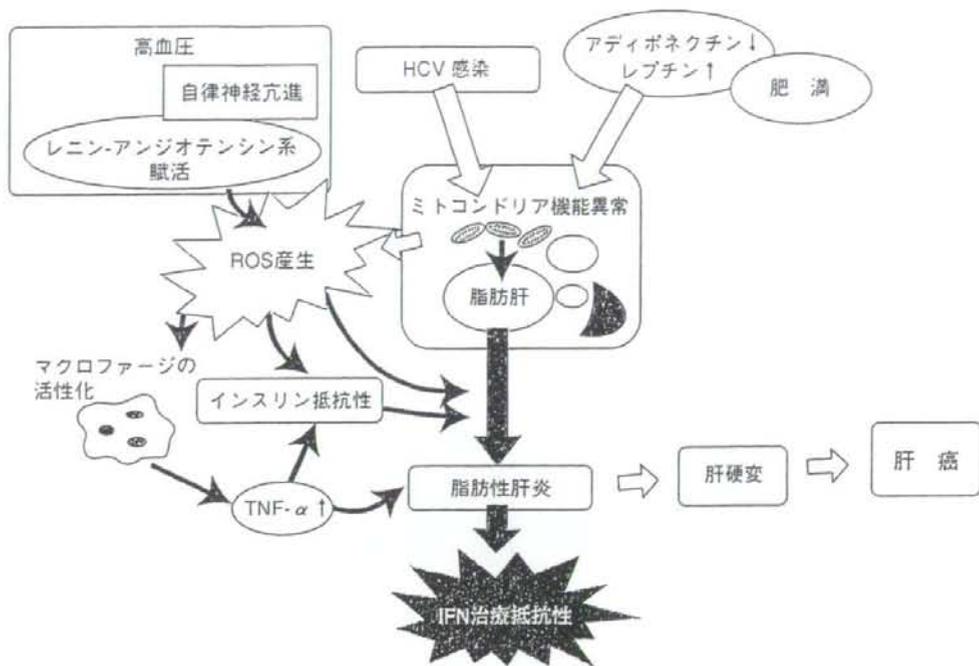


図3 メタボリックシンドロームとC型慢性肝炎の治療抵抗性

謝の中心的役割を担っており、肝脂肪化がインスリン抵抗性や脂質代謝異常、高血圧に関与している事実は重要である。このような観点から、脂肪肝を軽視することなく、NASHの存在を念頭に精査加療されることを期待する。

..... 文 献

- 1) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285 : 2486-2497, 2001
- 2) Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ : The metabolic syndrome. Lancet 365 : 1415-1428, 2005
- 3) Angulo P : Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 346 : 1221-1231, 2002
- 4) Clark JM, Brancati FL, Diehl AM : Nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 122 : 1649-1657, 2002
- 5) 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
- 6) Day CP, James OF : Steatohepatitis : a tale of two "hits"? Gastroenterology 114 : 842-845, 1998
- 7) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al :

- Nonalcoholic steatohepatitis : a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 94 : 2467-2474, 1999
- 8) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al : Nonalcoholic fatty liver disease : a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 116 : 1413-1419, 1999
- 9) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al : Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 41 : 1313-1321, 2005
- 10) Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al : Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States : impact of ethnicity. Hepatology 40 : 1387-1395, 2004
- 11) Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al : The natural history of nonalcoholic fatty liver disease : a population-based cohort study. Gastroenterology 129 : 113-121, 2005
- 12) Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al : The natural history of nonalcoholic steatohepatitis : a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology 11 : 74-80, 1990
- 13) Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al : Nonalcoholic steatohepatitis : an expanded clinical entity. Gastroenterology 107 : 1103-1109, 1994
- 14) Teli MR, James OF, Burt AD, et al : The natural

- history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 22 : 1714-1719, 1995
- 15) Farrell GC, Larter CZ : Nonalcoholic fatty liver disease : from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 43 : S99-S112, 2006
- 16) Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al : The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 143 : 722-728, 2005
- 17) Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al : Nonalcoholic steatohepatitis : association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 120 : 1183-1192, 2001
- 18) Mohlig M, Isken F, Ristow M : Impaired mitochondrial activity and insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 350 : 2419-2421 (author reply 2419-2421), 2004
- 19) Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al : Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 43 : 682-689, 2006
- 20) 八辻 賢, 橋本悦子, 戸栗真紀, 他 : 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)による肝硬変とC型肝硬変の比較検討—門脈圧亢進症と肝細胞癌(HCC)を中心に. *肝臓* 47 : A478, 2006
- 21) Sasaki Y : Does oxidative stress participate in the development of hepatocellular carcinoma? *J Gastroenterol* 41 : 1135-1148, 2006
- 22) Horie Y, Suzuki A, Kataoka E, et al : Hepatocyte-specific Pten deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas. *J Clin Invest* 113 : 1774-1783, 2004
- 23) Zein NN : Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection : a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 42 : 315-322, 2005

第 48 回 千里ライフサイエンス技術講習会

FRAP と Photoactivation

日 時 : 平成 20 年 9 月 5 日 (金) 10 : 00 ~ 17 : 00

場 所 : 千里ライフサイエンスセンタービル 6 階千里ルーム

コーディネーター : 平岡 泰 (大阪大学大学院生命機能研究科教授)

プログラム : 午前 : 講義 : 生細胞蛍光イメージング・FRAP の基礎

午後 : 実習 1 : FRAP による GFP 融合タンパク質の流動性の計測。

実習 2 : Photoactivation による GFP 融合タンパク質の流動性の計測。データ解析。

講 師 : 原口徳子 (情報通信研究機構神戸研究所主任研究員), 木村 宏 (大阪大学大学院生命機能研究科准教授), 平岡 泰 (大阪大学大学院生命機能研究科教授)

講習対象者 : レーザー走査型共焦点顕微鏡の基本操作の経験があり, FRAP 計測を学びたい方

定 員 : 20 名。申し込みが定員を超過した場合は, 定員数の若干の増員と参加者の調整をさせていただきます。

参加費 : 10,000 円 (テキスト 6,300 円を含む)

申込締切 : 平成 20 年 8 月 5 日 (火) (財団必着)。

申込方法 : 氏名, 所属, 役職名または学年, 〒, 所在地, 電話, メールアドレスを明記の上, E-mail で下記宛お申込みください。申込締切後, 参加いただく方に参加費の振込先口座番号をお知らせいたしますので, そこに参加費をお振込みください。入金を確認次第, 領収書兼参加証をお届けいたします。

申 込 先 : 千里ライフサイエンス振興財団 村上和久

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル 8 階

TEL : 06-6873-2001 E-mail : sng@senri-life.or.jp

(主催) 財団法人千里ライフサイエンス振興財団

(共催) 大阪大学大学院生命機能研究科, 情報通信研究機構神戸研究所

(協賛) カールツァイスマイクロイメージング(株), オリンパス(株), (株)ニコンインステック

肝脂肪化合併HCVとInterferon治療

柳 沼 礼 子* 池 嶋 健 一* 渡 辺 純 夫*

索引用語：C型慢性肝炎，肝脂肪化，インターフェロン治療抵抗性，メタボリックシンドローム

1 はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)感染者は、全世界でおよそ1.7億人と推定され、本邦では約200万人に上る。HCVは急性感染の約80%が慢性化し、その20%が肝硬変へ進展するとともに年率1~6%で肝細胞癌を発症することから、慢性肝炎の段階で積極的に抗ウイルス療法を導入して病態進展を阻止する必要がある。本邦におけるHCVキャリアの約7割はgenotype 1b型であり、かつその大半が5 log IU/ml以上のいわゆる“高ウイルス量”に相当し、インターフェロン(IFN)を用いた抗ウイルス療法に難治性である。リバビリン(Riba)製剤の併用やペグ化(Peg-) IFN製剤の登場により、以前よりは治療奏効率が格段に向上したものの、現時点での標準的治療であるPeg-IFN/Riba併用療法のウイルス持続陰性化(sustained viral response: SVR)率は約50%に留まる^{1,2)}。IFN治療抵抗性にはウイルス側因子に加えて、種々の宿主側因子が関与している可能性が示唆されており、特に肝

脂肪化やメタボリックシンドロームに伴う代謝性因子がIFN治療抵抗性に与える影響が注目されている。そこで本稿では、C型肝炎における肝脂肪化とIFN・RibaおよびpegIFN・Riba併用療法の奏効性との関連について、自検例の検討を交えて解説したい。

2 C型慢性肝炎の肝脂肪化と臨床検査値の関連

肝脂肪化はC型慢性肝炎に特徴的な病理組織像であり、その合併頻度はおおよそ40~70%といわれている^{3,4)}。近年、C型肝炎自体が種々の程度の脂肪化を伴うことから、脂肪性肝炎としての病態を呈することが注目されている。C型慢性肝炎に伴う肝脂肪化は、HCV自体が及ぼす影響に加えて、NASH/NAFLDと同様な肥満や糖脂質代謝異常に伴って惹起されると考えられている。そこで肝脂肪化の程度とIFN・Riba併用療法の治療前検査成績との相関について検討した。

対象は2002年1月以降に当科でIFN・Riba併用療法を導入し、1年後まで経過観察し得

Reiko YAGINUMA et al: Chronic hepatitis with hepatic steatosis and IFN therapy

*順天堂大学医学部消化器内科 [〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1]

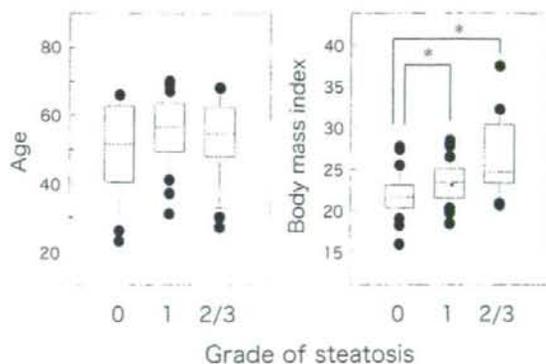


図1 肝脂肪化と年齢・BMI
* $p < 0.05$

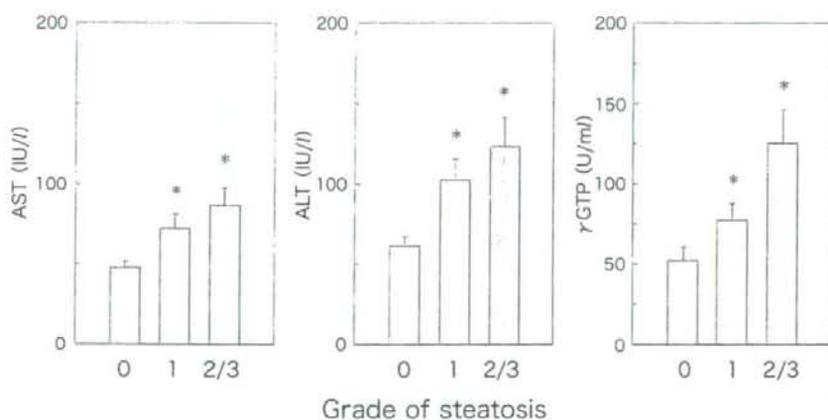


図2 肝脂肪化と血清AST・ALT・ γ -GTP値
* $p < 0.05$

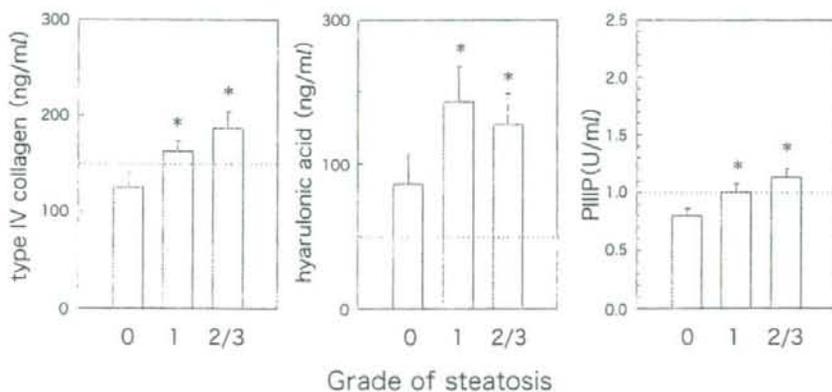


図3 肝脂肪化と血清線維化マーカー
* $p < 0.05$

表1 IFN・Riba併用療法治療奏効率に影響を及ぼす因子

	Odds ratio	C.I. 5-95%	P value
Steatosis	1.783	1.039-3.060	<0.05
Fibrosis (F)	1.872	1.139-3.076	<0.05
Inflammation (A)	0.723	0.329-1.586	N.S.
genotype	4.175	1.186-14.696	<0.05
Viral load	1.002	1.000-1.004	<0.05
gender	1.614	0.648-4.023	N.S.

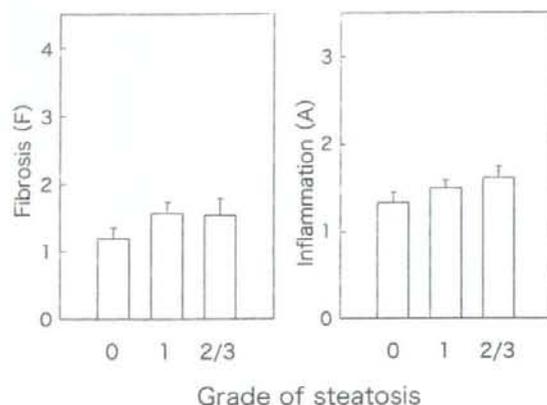


図4 肝脂肪化と肝線維化・炎症スコア

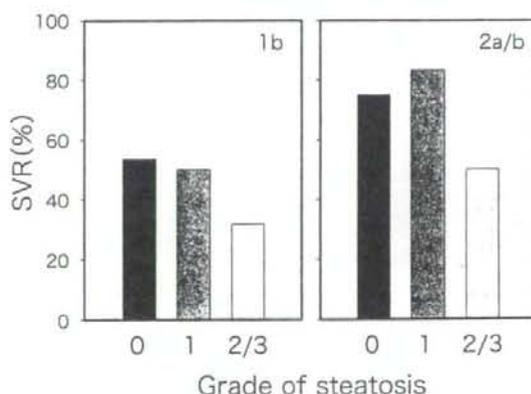
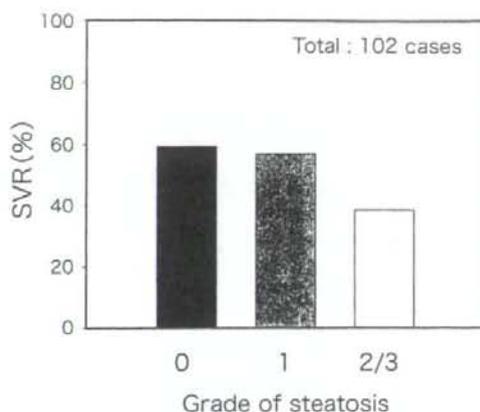


図5 肝脂肪化とIFN・Riba治療奏効率

たC型慢性肝炎患者102例(男性63例, 女性39例)で, 投与前のウイルス量は100 KIU/ml以上(1b: 82例, 2a/2b: 20例)である。肝生検組織像は炎症・線維化スコアを確認するとともに, 脂肪化のBruntの分類: grade0; 5%未満, grade1; 5以上33%未満, grade 2; 33以上66%未満, grade 3; 66%以上に準じて判定した。肝脂肪化のBrunt分類では, grade0: 32例, grade1: 44例, grade2/3: 26例であり, これらの群間で年齢には有意な差を認めなかった(図1)。一方, 脂肪化スコアの増加に伴い, BMIは有意に上昇した(図1)。血液生化学検査では, 血清AST, ALT, γ GTP値とともに脂肪化スコアの高い群で有意に高値の傾向を認めた(図2)。また, 血清線維化マーカーに関しては, IV型コラーゲン, ヒア

ルロン酸, プロコラーゲンIIIペプチド(PⅢP)のいずれも脂肪化スコアが高い群で高値となった(図3)。しかし, 肝組織の線維化および炎症のステージおよびグレードは脂肪化スコア間で明らかな差を認めなかった(図4)。

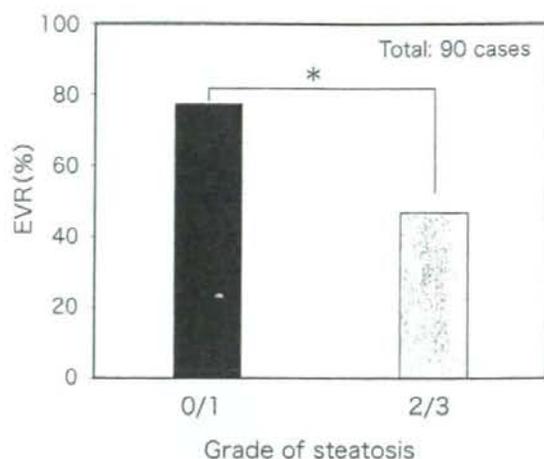


図6 肝脂肪化と pegIFN・Riba 治療 EVR 率

* $p < 0.05$

EVR, early viral response (投与開始後 12 W での HCV RNA 量が投与前値より 2 log 以上減少したものと定義)

3 肝脂肪化と IFN 治療奏効率の関連

肝脂肪化は IFN 療法の治療抵抗性形成への関与も示唆され、非常に興味深い。実際、上記の自検例においても、IFN/Riba 併用療法後の全 102 症例での SVR 率が 53.0% (1b: 47.6%, 2a/2b: 75.0%) であるのに対し、肝脂肪化による層別の SVR 率は grade0: 59.3%, grade1: 56.8%, grade2/3: 38.5% と肝脂肪化の増加に伴って明らかに減少し、この傾向は genotype に関係なく認められた(図 5)。さらに、多変量解析の結果、肝脂肪化は線維化、ウイルスゲノタイプやウイルス量とは独立した因子として IFN・Riba 併用療法の奏効率に影響を及ぼすことが示唆された(表 1)。

さらに、peg-IFN・Riba 併用療法における肝脂肪化の影響について、2004 年 12 月以降に当科で肝生検施行後 pegIFN α -2b・Riba 併用療法を導入した C 型慢性肝炎患者 90 例(男性 50 例、女性 40 例; HCV genotype 1b 77 例、2a/2b 13 例)を対象として解析した。pegIFN

表 2 pegIFN・Riba 併用療法の EVR と BMI の関連

	BMI < 25	BMI \geq 25	P-value
Hepatic steatosis	15.5%	22.2%	N.S.
EVR	71.8%	77.8%	N.S.

pegIFN, pegylated interferon; Riba, ribavirin; EVR, early viral response; BMI, body mass index

α -2b 1.5 μ g/kg を週に 1 回投与し、Riba は体重に合わせて 600~1,000 mg/日 を同時に連日投与した (BW < 60 kg: Riba 600 mg, 60 kg \leq BW < 80 kg: Riba 800 mg, BW \geq 80 kg: Riba 1,000 mg)。さらに、肝脂肪化の Brunt 分類で grade0-1 (<33%) を非脂肪肝群(NS)、grade2-3 (\geq 33%) を脂肪肝群(S) として解析した。投与開始 12 週時点での早期ウイルス消失(early viral response: EVR)率は、非脂肪肝群では 77.3%、脂肪肝群は 46.7% であり、有意に非脂肪肝群において EVR 率が高値であった(図 6)。

今回のわれわれの検討において、当初の IFN・Riba 併用療法施行群では、BMI 値が上昇すると肝脂肪化スコアも上昇することから、肥満の影響が IFN 治療奏効率を低下させている可能性も考えられた。そこで、pegIFN・Riba 併用療法施行群で同様の検討を行ったところ、BMI 値が上昇しても肝脂肪化スコアは上昇しなかったが、それと同時に、BMI が高値であっても EVR 率が有意に低下することはなかった(表 2)。その理由の一つとして、pegIFN・Riba 併用療法では、体重に合わせて投与量を設定することが可能となったことが挙げられる。また、本邦では BMI > 30 の症例は非常に少なく、肥満の程度は比較的軽度であった。以上より、pegIFN・Riba 併用療法では、BMI 値自体は IFN 治療抵抗性に関与しないことが示された。その一方で、BMI 値が正常あるいは軽

表3 肝脂肪化のC型慢性肝炎IFN治療奏効率への関与

文献	患者数 (Study Design)	治療方法	Genotype (%)			脂肪肝 (%)	SVR rate (%)		
			1	2	3		Overall	脂肪肝あり	脂肪肝なし
Poynard et al. ¹⁵⁾ Hepatology 2003	Western- countries 1428 (retrospective)	48W IFN α -2b or 48W peg IFN α -2b plus Riba	68	15	15	65	54	35	57
Sanyal et al. ¹⁶⁾ Ann J Gastroenterol 2003	USA 137 (retrospective)	IFN plus Riba or PegIFN alone or plus Riba	90	4	3	47	25	14	35
Romero-Gomez et al. ¹⁷⁾ Gastroenterology 2005	Spain 159 (prospective)	Peg IFN plus Riba	71	23	6	No data	52	18	53.7
Harrison et al. ¹⁸⁾ Clin Gastroenterol Hepatol 2005	USA 315 (retrospective)	IFN or pegIFN plus Riba	76	24		100	40	28	44 (>33% steatosis)
Thomopoulos et al. ¹⁹⁾ J Gastroenterol Hepatol 2005	Greece 116 (retrospective)	IFN or pegIFN plus Riba	41	8	34	45	52	39	66
D'Souza et al. ²⁰⁾ Ann J Gastroenterol 2005	UK (White/ Asian) 59 (prospective)	PegIFN 2 α plus Riba	63	37		83	55	55	56
Canna et al. ⁷⁾ Hepatology 2006	Italy 291 (prospective)	Peg IFN plus Riba	100			57	36	25	50 (>1% steatosis)
Yaginuma et al. ²¹⁾ Hepatol Res 2006	Japan 80 (retrospective)	24W IFN α -2b plus Riba	84	16		66	50	30	58 (>33% steatosis)
Jian et al. ²²⁾ Liver Int 2006	China 98 (prospective)	24W or 48W pegIFN α -2a plus Riba	39	45	13	14	58	29	62
Soresi et al. ²³⁾ Liver Int 2006	Italy 112 (prospective)	48W pegIFN α -2a plus Riba	72	14	13	64	41	33	55

IFN, interferon; pegIFN, pegylated interferon; Riba, ribavirin; SVR, sustained viral response; 48W, 48weeks

度高値の症例であっても、明らかな肝脂肪化を認める症例では治療奏効率が有意に低下していたことと合わせて考えると、やはり肝脂肪化はIFN治療抵抗性を規定する重要な因子であることが示唆された。

4 C型慢性肝炎における肝脂肪化のメカニズム

ウイルス側の因子として、HCV genotype3が肝脂肪化と有意に相関することが広く知られている⁹⁾。HCV genotype3は、他のgenotypeより細胞障害性が強いと考えられているが、抗ウイルス療法施行前後の肝生検で、肝脂肪化の程度を比較したところ、genotype3の患者のうちSVRが得られた症例では、有意に肝脂肪化の改善がみられた¹⁰⁾。さらに、HCVコア蛋白を発現されたトランスジェニックマウスでは、体重の著明な増加がないにもかかわらず、インスリン抵抗性と肝脂肪化を惹起したとの報告もみられ^{11,12)}、肝脂肪化にウイルス側因子の影響があることが指摘されている。

C型慢性肝炎の肝脂肪化の宿主側要因としては、肥満や糖尿病などの代謝性障害の影響が考えられる。さらに近年の欧米の報告によると、明らかな糖尿病を合併していないC型慢性肝炎患者(genotype1/3)の血清C-ペプチドは、健常コントロール群と比較して有意に高値であった。その内、BMI>25 kg/m²の肥満者でのみ、血清インスリン値が高いほど肝線維化が高度であり有意な相関関係を示したが、非肥満者ではその相関はみられなかった⁵⁾。その一方で、genotype1/3ともに、肝脂肪化が高度なほど、肝線維化も強く相関していた。したがって、C型慢性肝炎における肝脂肪化や肝線維化を惹起する患者背景として、ウイルス側だけではなく肥満やインスリ

ン抵抗性などの宿主側の影響も大きいことが推測される⁵⁻⁸⁾。

5 肝脂肪化を有するC型慢性肝炎におけるIFN治療抵抗性のメカニズムと治療戦略

上述のように、C型慢性肝炎の肝脂肪化は、症例ごとに種々の背景因子が複雑に絡み合っていることが予測され、例えばウイルス側因子の影響が大きい症例や、その反対に宿主側の肥満や糖脂質代謝異常などの代謝性因子の影響が大きい症例など、同じ肝脂肪化を有するC型慢性肝炎患者であってもその病態生理は多種多様である。したがって、C型慢性肝炎における病期進展を阻止する上で、症例ごとに適した治療法を選択することが今後の重要な課題となると思われる。

肥満、インスリン抵抗性、そして肝脂肪化は、C型慢性肝炎患者のIFN治療奏効率の低下に有意に関与することが近年相次いで報告されている^{7,8,13-23)}(表3)。そのメカニズムは不明な点も多いが、酸化ストレスと炎症性サイトカインが中心的役割を果たしていると考えられている。インスリン抵抗性の形成にはTNF- α やレプチン、アディポネクチンなどのアディポカインが重要な役割を果たしていると考えられるが、C型慢性肝炎でIFN治療抵抗性の症例では、肝組織や単球におけるTNF- α の発現レベルが高いといわれている。実際に、肝臓の単球の非活性型TNF- α に結合するエタネルセプトを投与したところ、C型慢性肝炎患者の抗ウイルス療法の奏効率が改善した^{24,25)}。

私たちはこれまでレプチンが肝線維化の進展に重要な役割を演じていることを明らかにしてきたが、最近、レプチンがHepG2細胞でIFNの抗ウイルス活性を減弱させることを

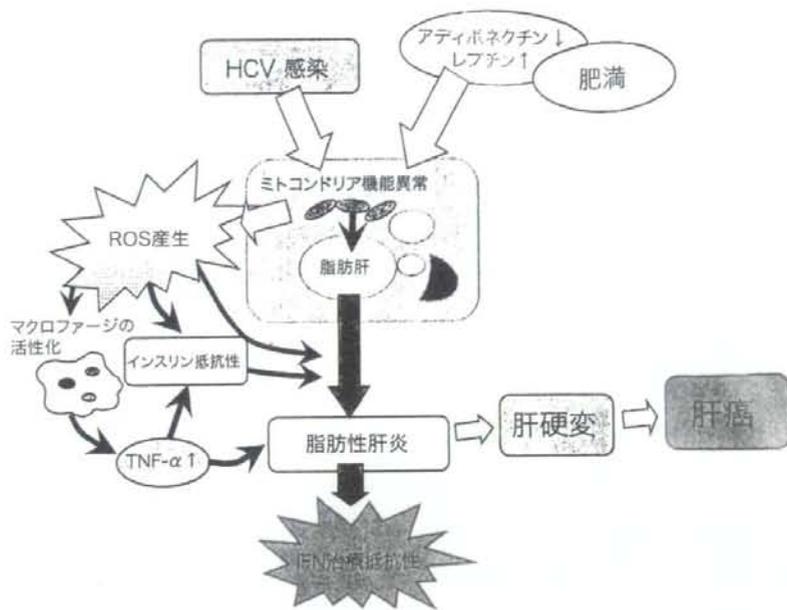


図7 肝脂肪化とIFN治療抵抗性

みいだした。また、アディポネクチンはマクロファージの活性化に伴うTNF- α 産生を抑制することが示唆されている。肝脂肪化を伴うC型慢性肝炎でIFN治療抵抗性が形成される要因としても、TNF- α やレプチン、アディポネクチンなどのアディポカインの発現動態やそのバランスが重要な役割を果たしていると指摘されている。これらの現象を合わせて考えると、IFN治療開始前に、脂肪性肝炎としての病態を改善させるためには、食事・運動療法だけでなく、薬物療法による介入も有効である可能性が推察される(図7)。

最近、欧米において顕性糖尿病を伴わないインスリン抵抗性(HOMA-IR > 2)を有するIFN再投与例に対して、Peg-IFN/Riba併用療法に加えてインスリン抵抗性改善薬のチアゾリジン誘導体(ピオグリタゾン)を内服投与する前向き多施設共同研究が行われた²⁶⁾。ピオグリタゾンは非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)や

非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)の病態進展を阻止し得る薬剤として重要である²⁷⁾。しかし、この治療研究を導入した初期の5症例すべてにおいて(内3例のインスリン感受性が改善)、EVRが得られなかったため、この研究は継続されず中止となった。残念ながら、現状ではその因果関係についての詳細な検討がなされておらず、ピオグリタゾンの薬効自体が否定されたわけではない。例えば、ピオグリタゾンの投与開始時期や投与容量の設定が適切であったのか、あるいは他の合併症や併用薬による影響があったのかなど不明な点も多く、引き続き多角的観点からの検証が望まれる。

6 おわりに

C型慢性肝炎のIFN治療抵抗性における宿主側要因として、人種や性、年齢、肝線維化の進行度などが以前より知られている。それに加えてメタボリックシンドロームに伴う代