

Harada N, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Ikegami T, <u>Saibara T</u> , Nishizaki T, Maehara Y.	Recurrent familial hypobetalipoproteinemia -induced nonalcoholic fatty liver disease after living donor liver transplantation	Liver Transpl	15	806-809	2009
Takeshita M, Ishida Y, Akamatsu E, Ohmori Y, Sudoh M, <u>Uto</u> <u>H</u> , Tsubouchi H, Kataoka H	Proanthocyanidin from blueberry leaves suppresses expression of subgenomic hepatitis C virus RNA	J Biol Chem.	284	21165-76,	2009
<u>Uto H</u> , Stuver SO, Hayashi K, Kumagai K, Sasaki F, Kanmura S, Numata M, Moriuchi A, Hasegawa S, Oketani M, Ido A, Kusumoto K, Hasuike S, Nagata K, Kohara M, Tsubouchi H	Increased rate of death related to presence of viremia among hepatitis C virus antibody-positive subjects in a community-based cohort study	Hepatology	50	393-399	2009
Wada M, Marusawa H, Yamada R, Nasu A, Osaki Y, Kudo M, Nabeshima M,	Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients	Journal of Viral Hepatitis	16	388-396	2009

Fukuda Y, Chiba T , <u>Matsuda F</u>					
Wahlberg K, Jiang J, Rooks H, Jawaid K, <u>Matsuda F</u> , Yamaguchi M, Lathrop M, TheinS L , Best S	The HBS1L-MYB intergenic interval associated with elevated HbF levels shows characteristics of a distal regulatory region in erythroid cells	Blood	114	1254 - 1262	2009
Hamaguchi E, <u>Takamura T</u> , Sakurai M, Mizukoshi E, Zen Y, Takeshita Y, Kurita S, Arai K, Yamashita T, Sasaki M, Nakanuma Y, Kaneko S	Histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients: tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis.	Diabetes Care	33	284-286	2010
Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, <u>Takamura T</u> , Yokota N, Saito T, Irie S, Kaneko S, Fujimura	Influence of age on clock gene expression in peripheral blood cells of healthy women	J Gerontol A Biol Sci Med Sci	65	9-13	2010
Sakurai M, <u>Takamura T</u> , Miura K, Kaneko S, Nakagawa H	Middle-aged Japanese women are resistant to obesity-related metabolic abnormalities	Metabolism	58	456-459	2009

Ando H, <u>Takamura T</u> , Matsuzawa-Nag ata N, Shima KR, Nakamura S, Kumazaki M, Kurita S, Misu H, Togawa N, Fukushima T, Fujimura A, Kaneko S	The hepatic circadian clock is preserved in a lipid-induced mouse model of non-alcoholic steatohepatitis	Biochem Biophys Res Commun	380	684-688	2009
Ando H, Ushijima K, Yanagihara H, Hayashi Y, <u>Takamura T</u> , Kaneko S, Fujimura A	Clock gene expression in the liver and adipose tissues of non-obese type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats	Clin Exp Hypertens	31	201-207	2009
Ando H, <u>Takamura T</u> , Matsuzawa-Nag ata N, Shima KR, Eto T, Misu H, Shiramoto M, Tsuru T, Irie S, Fujimura A, Kaneko S	Clock gene expression in peripheral leucocytes of patients with type 2 diabetes	Diabetologia	52	329-335	2009
Nakamura S, <u>Takamura T</u> , Matsuzawa-Nag ata N, Takayama H, Misu H, Noda H, Nabemoto S,	Palmitate induces insulin resistance in H4IIEC3 hepatocytes through reactive oxygen species produced by mitochondria	J Biol Chem	284	14809- 14818	2009

Kurita S, Ota T, Ando H, Miyamoto K, Kaneko S					
Sakurai M, Miura K, <u>Takamura T</u> , Ishizaki M, Morikawa Y, Nakamura K, Yoshita K, Kido T, Naruse Y, Kaneko S, Nakagawa H	J-shaped relationship between waist circumference and subsequent risk for Type 2 diabetes : an 8-year follow-up of relatively lean Japanese individuals	Diabet Med	26	753-759	2009

IV. 研究成果の刊行物・別冊

5. 非アルコール性脂肪性肝疾患の治療

大阪府済生会吹田病院院長 岡上 武

key words NAFLD, NASH, pioglitazone, insulin resistance, oxidative stress

動 向

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) には予後良好な単純性脂肪肝 (FL) と炎症や線維化を伴い予後不良な非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) がある。NAFLDの多くは肥満・糖尿病・高脂血症・高血圧などいわゆる生活習慣病を背景に発症するが、NASHの成立には2段階の因子が関与している (two hit theory)。第1段階は肥満・糖尿病・高脂血症・高血圧などの生活習慣病 (1st hit) によりFLが発症し、そこに内臓脂肪細胞から分泌されるTNF α などのadipocytokine、脂質過酸化、鉄蓄積などの因子が加わり (2nd hit) NASHが発症するといわれている¹⁾。したがって、NAFLD治療の基本は1st hit, 2nd hitの各因子を取り除くことであるが、FL, NASHともにその病態形成や進展に酸化ストレスとインスリン抵抗性が深く関与しており、これらが強く作用すると肝硬変さらには肝発癌へと繋がる。したがって、抗酸化剤やインスリン抵抗性改善薬が有効で、前者ではビタミンE (Vit. E) やウルソデオキシコール酸 (UDCA)、後者ではメトホルミン、ピオグリタゾンなどの治療が行われてきた。

FLはダイエット・運動、塩分制限など生活習慣の改善と合併する糖尿病、高血圧や高脂血症の薬物療法により肝機能異常と肝組織所見は著明に

改善し、初期のNASHではこれら背景因子への対応のみで肝病変が著明に改善する例がある。しかし背景因子への対処で改善しない例や進展したNASHではより積極的な薬物療法が必要であるが、残念ながらNASHに対する標準的な治療法はいまだ確立していない²⁾。薬物療法に際しては、個々の症例の病態を考慮し抗酸化剤、インスリン抵抗性改善薬や抗線維化剤などを選択する (図1)。

A. 糖尿病合併、非合併NASHに対するpioglitazone投与

PPAR γ リガンドであるthiazolidinediones (TZDs) 系誘導体はインスリン抵抗性改善作用を発揮し糖尿病に有効で、なかでもピオグリタゾンは、1) 脂肪組織からの肝臓への脂肪酸動員を抑制する、2) AMP kinaseの活性化を介して脂肪酸 β 酸化を抑制する。さらに、TNF α の血中レベル低下作用があることも指摘され、実験的には星細胞の活性化を抑制し線維化を改善する。

糖代謝異常を伴うNASH 55症例をカロリー制限群 (コントロール群)、カロリー制限とピオグリタゾン45mg/日6カ月間投与の2群で比較した³⁾。その結果、ピオグリタゾン投与群ではコン

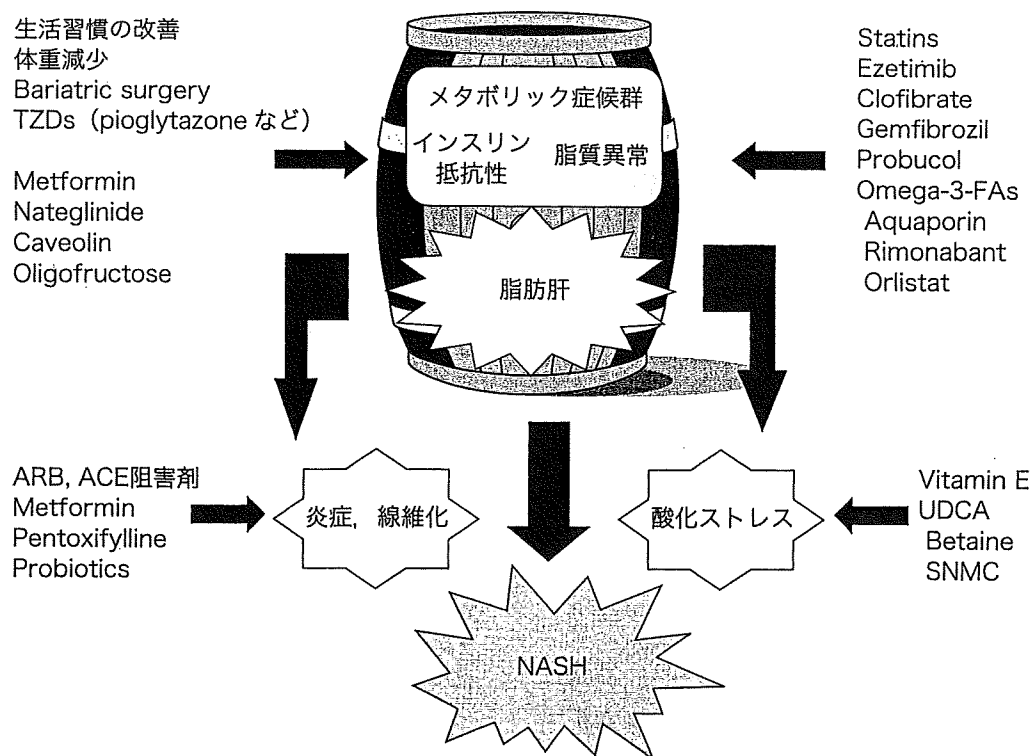


図1 NASHの治療

トロール群に比して糖代謝, ALT値, 肝組織所見 (脂肪肝, 肝細胞風船様変性, 炎症) の有意な改善がみられた³⁾。

その後, 糖尿病を合併していないNASH 74例をコントロール群 (食事運動療法のみ) とそれにピオグリタゾン30mg/日12カ月間投与の2群で治療効果を比較検討した⁴⁾。ピオグリタゾン投与群ではコントロール群に比して有意な体重増加 (-0.55 vs $+2.77$ kg; $p=0.04$) がみられたが, 空腹時血糖値 ($+0.4$ vs -0.1 mmol/l; $p=0.02$), HbA_{1c}値 ($+0.16$ vs -0.18% ; $p=0.006$), インスリンCペプチド値 ($+42$ vs -78 pmol/l; $p=0.02$), ALT値 (-10.9 vs -36.2 u/l; $p=0.002$), γ GTP値 (-9.4 vs -41.2 u/l; $p=0.002$), ferritin値 (-11.3 vs -90.5 μ g/l; $p=0.01$) は有意に改善し, 肝組織所見においても肝細胞障害 ($p=0.005$), Mallory-Denk体 ($p=0.004$), 線維化 ($p=0.05$) の改善がみられた。有意差はないが, adiponectin levelの上昇もみられている ($p=0.08$) (図1)。12カ月間投与で炎症, 線維

化の改善がみられたことは, 進展したNASH症例にも有用で肝硬変への進展を阻止できる可能性を示唆している。なお, ピオグリタゾン投与での副作用は皮疹が2例に, 全身浮腫が2例にみられたが投与中止に至るものではない。ピオグリタゾン投与で体重が増加しleptin値の上昇がみられたが, adiponectin levelが上昇し肝線維化も改善したことから, 本剤投与による体重増加とleptin値上昇は治療の妨げにはならないと考えられる。しかし, より長期投与での検討が望まれる。なお, TZDsではピオグリタゾン以外にログリタゾン, ロシグリタゾン^{5,6)}でも試験が行われたが, 前者は副作用のために中止になった。投与に際しては食事療法・運動療法を併用しない限りTZD単独で治療効果は得られないことを心得ておく必要がある⁶⁾。

B. metformin

本剤は肝臓での糖新生抑制, グルコース吸収阻

害、グルコースの取り込みと利用促進によるインスリン抵抗性改善作用を有する糖尿病治療薬で、AMP-activated protein kinase活性化作用を有するが、その詳細な作用機序は明らかでない。NASH患者に投与するとALT値の有意な低下と画像検査での脂肪肝の改善が報告されている⁷⁾。対象症例数が少なくさらなる検討を要するが、副作用がほとんどないことから非糖尿病患者にも推奨されている⁸⁾。欧米で現在いくつかのstudyが進行中で、NASHでの有効性の有無が明らかになると思われる。

C. orlistat

本剤は胃と膵臓からのlipaseの分泌を阻害し中性脂肪の吸収を30%位抑制する。米国でBMI 27以上のNASH 50例に1400kcal/日プラスVit. E 800IU/日群（コントロール群）とそれに本剤360mg/日を加えた群（オルリスタット群）で36週投与のRCTを施行したが、体重減少、肝機能改善などに有意な差はなかったと報告されたが⁹⁾、わが国では未承認薬剤である。

D. 他の高脂血症改善剤

HMG-CoA還元酵素阻害剤や小腸コレステロールトランスポーター阻害剤がNAFLDにおける肝機能や脂肪肝の改善をもたらすとの報告が多いが、RCTでの検討はほとんどなされておらず、今後の検討が期待される。

E. 抗線維化療法

肝星細胞にはangiotensin II type I receptorが存在し、angiotensin IIはTGF β 活性化を介して星細胞が活性化され肝線維化が促進される^{10,11)}。したがって、降圧剤であるangiotensin II type I

receptor阻害剤（ARB）やangiotensin converting enzyme（ACE）阻害剤のNASHでの肝線維化抑制作用が期待される。少数例での検討であるが、NASHにARB（losartan 50mg/日）を48週間投与し肝線維化が抑制されたとの報告がある¹²⁾。ARBによる線維化や炎症の抑制作用に関してmethionine-choline-deficient ratのNASHモデルでの詳細な検討があり、その機序も明らかにされている¹³⁾。ARBはインスリン抵抗性も改善することからlosartanのみならずtelmisartan, candesartanもNASHの有望な薬剤の可能性が高く¹⁴⁾、大規模スタディの結果が待たれる。

F. その他の薬剤

わが国で古くから慢性肝障害に使用されているUDCA、SNMCは抗酸化ストレス作用を有し、NASHに有効との報告があるが、多数例での検討やRCTの成績はなかった。しかし最近フランスのグループからNASHにUDCA 28~35mg/kg/日を12カ月間投与し対照群に比してALT値、線維化マーカーのFibro Test、血糖値、インスリン濃度、HOMA-IRが有意に改善したと報告された（2009年ヨーロッパ肝臓学会）。UDCAには抗酸化ストレス作用や抗炎症作用があることから、今後大規模臨床研究が期待される。Vit. Eは脂質過酸化を抑制することにより生体膜を安定化させる作用があると考えられており、Vit. E単独^{15,16)}あるいはVit. Cとの併用が有効との報告¹⁷⁾がある。現在海外で大規模スタディやRCTが進行中である。

UDCAとVit. Eの併用によりapoptosisが軽減されadiponectin levelが上昇し、肝機能のみならず肝組織所見も改善したとの報告もある¹⁸⁾。

G. 瀉血

NASHでは30～40%の例に肝臓への鉄の過剰蓄積がみられ、このような例では血清ferritinが高値である。鉄は毒性の強いヒドロキシラジカルを産生し肝細胞傷害や核DNA障害を引き起こすため、このような例には瀉血が有効であることが報告されているが大規模臨床研究やRCTは施行されていない¹⁹⁾。現在欧米とわが国でcontrol studyが進行中である。

H. 外科的治療

BMIが40を超すような超肥満者が多い米国などではforegut bariatric surgeryといわれるRoux-en-Y胃バイパス術、胃形成術、胃結紮術などが多くは腹腔鏡下に行われ、体重減少、肝機能改善、肝組織所見の改善が得られている²⁰⁻²²⁾。これは多量の食物摂取を不可能にして減量を図るもので、わが国の肥満症治療ガイドライン2006では、BMI $\geq$ 40kg/m²かBMI $\geq$ 35kg/m²以上で重症の肥満関連健康障害をもつ肥満症患者が適応である²³⁾。この治療によりNAFLD患者の肝機能と脂肪肝の改善が得られているが、わが国ではこのような手術を実施しているのは一部の施設にすぎない。なお食事療法や運動療法などによる体重減少は5～10%/年または3～6カ月でベースライン体重の5%減を目安とする。

文献

- 1) Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998; 114: 842-5.
- 2) Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology*. 2009; 49: 306-17.
- 3) Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N*

Engl J Med. 2006; 355: 2297-307.

- 4) Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1176-84.
- 5) Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology*. 2003; 38: 1008-17.
- 6) Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology*. 2008; 135: 100-10.
- 7) Angelico F, Burattin M, Alessandri C, et al. Dugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and /or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; CD005166.
- 8) Knowler WC, Barrett-Connot E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.
- 9) Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology*. 2009; 49: 80-6.
- 10) Gaedeke J, Peters H, Noble NA, et al. Angiotensin II, TGF- β and renal fibrosis. *Contrib Nephrol*. 2001; 135: 153-60.
- 11) Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology*. 2001; 34: 745-50.
- 12) Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004; 40: 1222-5.
- 13) Hirose A, Ono M, Saibara T, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2007; 45: 1375-81.
- 14) Georgescu EF. Angiotensin receptor blockers in the treatment of NASH/NAFLD: Could they be a

- first-class option ? *Adv Ther.* 2008; 25: 1141-74.
- 15) Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediat.* 2000; 136: 734-8.
 - 16) Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, et al. Plasma transforming growth factor-beta level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 1667-72.
 - 17) Harrison T, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 2485-90.
 - 18) Balmer ML, Siegrist K, Zimmermann A, et al. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liv Inter.* 2009; 29: 1184-8.
 - 19) Sumida Y, Kanemasa K, Fukumoto K, et al. Effect of iron reduction by phlebotomy in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Hepatol Res.* 2006; 36: 315-21.
 - 20) Tessier DJ, Eagon JC. Surgical management of morbid. *Curr Probl Surg.* 2008; 45: 68-137.
 - 21) Braghetto I, Korn O, Valladares H, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: surgical technique, indications and clinical results. *Obes Surg.* 2007; 17: 1442-50.
 - 22) Mummadi R, Kasturi KS, Chennareddygar S, et al. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): systemic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6: 1396-40.
 - 23) 肥満症治療ガイドライン作成委員会. 肥満症治療ガイドライン V. 治療の実際. 肥満研究. 2006; 12 (臨増): 18-41.

ALP, γ -GTP などの胆道系酵素の上昇が著明となる。病型は肝細胞障害型、胆汁うっ滞型と混合型の3つに分けられる。抗核抗体、抗平滑筋抗体や肝腎ミクロソーム抗体を検出することがあり、自己免疫性肝炎との鑑別が困難である。

■診断・鑑別診断

薬物性肝障害の診断方法には特異的なものはない。

① 詳細な薬物使用歴の調査、② ウイルス肝炎の除外、③ 起因薬物の使用中止による肝障害の改善、④ 偶発の再使用による肝障害の出現、⑤ リンパ球幼若化試験(DLST)などにより鑑別診断を進める。起因薬物の同定は、詳細な薬物使用歴の調査が最も重要である。DLST や偶発の再使用による肝障害の出現も診断には有用である。薬物使用中止により肝障害の進行が止まり改善することが診断上最も重要であるが、中止後数ヶ月は改善がみられないこともある。薬物の再使用は原則として禁忌である。

鑑別診断として、ウイルス肝炎(A, B, C, E 型)、アルコール性肝障害、自己免疫性肝疾患、肝外性閉塞性黄疸、代謝性肝疾患(NASH, Wilson(ウィルソン)病など)、自己免疫性膵炎による胆管炎などがある。腹部超音波、CT, MRCP などの画像検査で閉塞性黄疸を鑑別する。診断を確実にするとともに予後を知るうえで肝生検が有用である。DLST は起因薬物の候補を絞り込んだうえで回復期の初期に行うとよい。

薬物性肝障害の診断基準を参考に診断を進める。その概要を表4-22に示した。臨床経過を重視するとともに、DLST を採用している点に特徴がある。本症のスクリーニングに有用である。

■治療

起因薬物をなるべく早く中止する。広範肝壊死や高度の胆管消失により急性肝不全の経過をとる症例では劇症肝炎の治療に準じる。予後不良と判断すれば肝移植をも準備する。黄疸や胆汁うっ滞が遷延する症例では胆汁酸製剤、ベザフィブラートや副腎皮質ホルモンの使用を試みる。

本症の予防は薬物の使用を控えることに尽きる。健康食品、民間薬、薬品や食品でない化学薬品の使用にも注意を払う。新薬を使用するときには定期的な肝機能検査を行うなど、厳重な観察が必要である。

■経過・予後

ほとんどの症例は起因薬物の使用中止により肝障害は停止するので予後良好である。しかし、急性肝不全の経過をとる症例の予後は悪い。胆汁うっ滞は本症に多く、長期間遷延することがある。特に、血沈や白血球数が高値の症例や肝生検で胆管周囲炎を伴う症例では胆汁うっ滞が長期間遷延する。

(恩地森一)

8 脂肪肝, 非アルコール性脂肪肝炎

fatty liver, non-alcoholic steatohepatitis (NASH)

■概念

通常 1/3 以上の肝細胞に脂肪滴を認める場合に脂肪肝という。脂肪肝の3大原因は肥満、2型糖尿病、アルコール多飲であるが、最近非飲酒者で肥満、2型糖尿病、高脂血症、高血圧症などいわゆる生活習慣病を有する患者の増加とともに、これらを基盤とする脂肪肝患者が欧米先進国やわが国で増加しており、このような脂肪肝患者は非アルコール性脂肪性肝疾患 non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) と呼称されている。この NAFLD の中には脂肪肝のみのものから炎症や線維化を伴う脂肪肝である非アルコール性脂肪肝炎(NASH)があり、前者は予後良好であるのに対し、後者(NASH)の一部は肝硬変や肝臓になることから臨床上重視されている。

米国では body mass index [BMI; 体重(kg)/身長(m)²で算出] 30 以上の肥満患者(日本人など東洋人は BMI 25 以上を肥満と定義、欧米人は 30 以上を肥満と定義)が人口の 35% を占め、人口の 30% (約 7,500 万人)が NAFLD に罹患し、うち 10% (750 万人)は NASH といわれている。一方、わが国では NAFLD が 1,000 万人前後で、NASH 患者は 75~100 万人と想定されている。

脂肪肝の主成分は中性脂肪であるが、脂肪肝を呈する疾患は表4-23に示すようにさまざまである。C型

表4-23 脂肪肝(脂肪肝炎を含む)の病因別分類*

1. 栄養性脂肪肝
1) 肥満性(摂取エネルギー過多)
2) 飢餓・低蛋白性(クワンゾルゴルを含む)
3) 吸収障害性(吸収不良症候群、小腸短絡術後など)
4) 高カロリー輸液
2. 代謝・内分泌障害性脂肪肝
1) 糖尿病性
2) 副腎皮質ホルモン過剰(Cushing 症候群など)
3) 甲状腺ホルモン過剰(Basedow 病など)
4) 妊娠性
3. アルコール性脂肪肝
4. 薬物性脂肪肝
1) 副腎皮質ホルモン
2) テトラサイクリン系抗菌薬
3) エストロゲン製剤
4) クロロホルム
5) その他の薬物(エチオニン、ピュロマイシンなど)
5. Reye 症候群
6. その他

* 栄養性、代謝性、薬物性、その他の中には炎症や線維化を伴う例があり、それらは非アルコール性脂肪肝炎 non-alcoholic steatohepatitis (NASH) と呼称されている。

(佐田通夫: 脂肪肝。本書第8版, p 879, 医学書院, 2002 より
改変・転載)

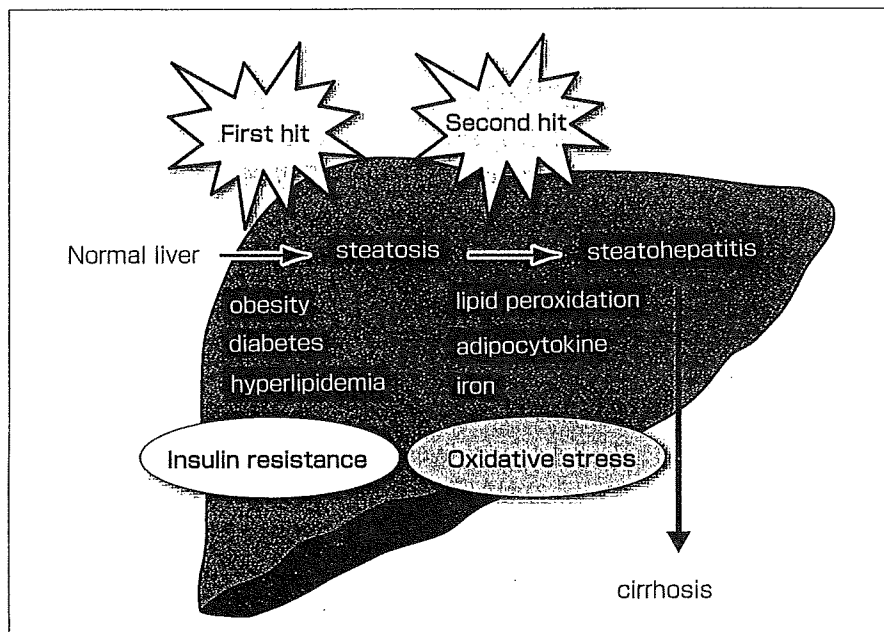
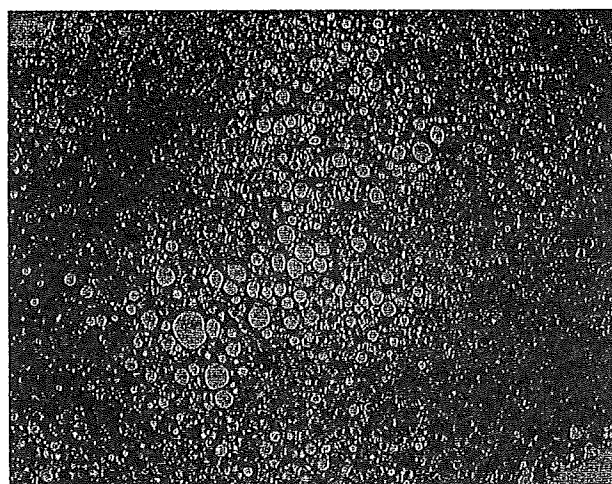
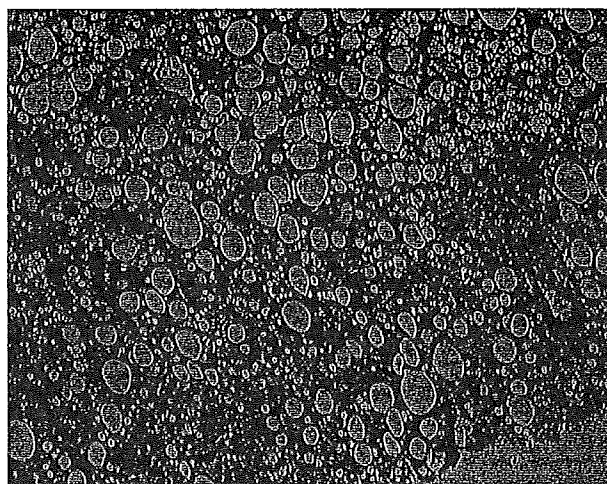


図 4-24 非アルコール性脂肪肝炎の
病因—two hit theory

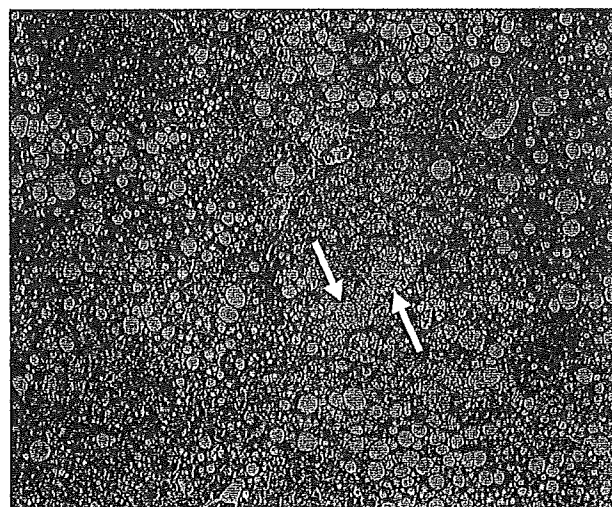
second hit は個々の症例によって異なる可能性が高く、また遺伝的素因も関与していると想定される。(Day CP, James OF: Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology 114: 842-845, 1998 より転載)



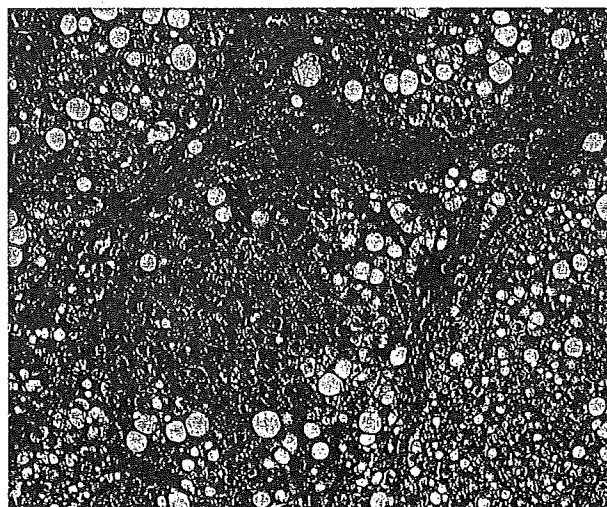
Type 1



Type 2



Type 3



Type 4

図 4-25 Matteoni らによる NAFLD 組織分類による Type 1~4 の肝組織 HE 染色像

Type 1 は単純性脂肪肝, Type 2 は単純性脂肪肝プラス炎症性細胞浸潤, Type 3 は Type 2 プラス肝細胞風船様変性 (ballooned hepatocyte), Type 4 は Type 3 に肝線維化 and/or Mallory body 出現と定義され, Type 1, 2 を単純性脂肪肝, Type 3, 4 を NASH としている. Type 3 の写真中央に ballooned hepatocytes (矢印) がみられる。(Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al: Nonalcoholic fatty liver disease; a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 116: 1413-1419, 1999 より転載)

慢性肝炎患者の約 30% にも脂肪肝がみられ、NASH と類似した組織所見を呈するが、NASH、C 型肝炎ともに病態の成立に酸化ストレスやインスリン抵抗性が関与している。

■ 临床上重要な脂肪肝の病型を以下に示す。

■ 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 本疾患は 1980 年に米国の Ludwig らが、肥満、2 型糖尿病、高脂血症などいわゆる生活習慣病を有する者にしばしば脂肪肝 (大滴性脂肪蓄積)、肝細胞風船様変性 ballooning、炎症性細胞浸潤、肝線維化、時に Mallory body (マロリー小体) の出現など、アルコール性肝障害類似の病態がみられることを報告し、NASH と命名した。NASH の発症機序としていわゆる “two hit theory” が有名で、first hit である肥満、2 型糖尿病、高脂血症などが原因で脂肪肝が成立し、内臓脂肪細胞が分泌する TNF- α などの炎症性サイトカイン、酸化ストレス、鉄沈着などの second hit が加わり、炎症や線維化が生じ、NASH が成立する (図 4-24)。酸化ストレス、鉄沈着などは、当然のことながら細胞核 DNA を直接障害するため、NASH 患者に肝癌が発生しても不思議ではない。

■ 病理・病態生理

■ 通常 1/3 以上の肝細胞に脂肪滴がみられる場合に脂肪肝と診断するが、狭義には肝細胞の 10% 以上に脂肪滴が存在していれば脂肪肝と診断する。アルコール性脂肪肝では脂肪は中心静脈周囲肝細胞に蓄積するが、肥満や糖尿病が原因の脂肪肝では小葉中間帯から門脈域近くに脂肪が蓄積している。

■ NASH の特徴は、① 大滴性脂肪肝、② 肝細胞の風船様変性、③ 炎症性細胞浸潤、④ 肝線維化 (中心静脈周囲、肝細胞周囲)、⑤ Mallory body 出現などであるが、①～③ は診断に必須で、④、⑤ が加わると NASH はアルコール性肝炎類似の所見を呈するようになる。図 4-25 に単純性脂肪肝と NASH 例の肝組織所見を示した。なお、NASH が進展し肝硬変になると一般に脂肪滴がなくなるか著明に減少するため (burn out NASH)、NASH の診断が困難になる。

■ NASH の基本病態はインスリン抵抗性と酸化ストレスである。

■ 肝臓は代謝の中心臓器で、脂肪酸から合成された中性脂肪が肝細胞に蓄積した状態を脂肪肝という。遊離脂肪酸の一部は通常、肝細胞ミトコンドリアで β 酸化を受け、大部分は滑面小胞体内でエステル化され中性脂肪になり、Golgi (ゴルジ) 装置でアポ蛋白 B と結合し、超低比重リポ蛋白 (VLDL) となって細胞外へ分泌される。したがって脂肪肝形成機序として、① 糖質や脂質の過剰摂取、② 末梢脂肪組織からの肝への脂肪酸動員などによる中性脂肪の合成促進、③ 肝での脂肪酸合成亢進、④ 肝細胞での脂肪酸代謝障害 (ミトコンドリアでの β 酸化障害)、⑤ 肝細胞での VLDL

合成障害による中性脂肪蓄積、などである (図 4-26)。

■ NASH は、これに second hit として、主として内臓脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカイン (TNF- α 、アディポネクチン、レプチンなど) や、鉄の過剰蓄積により活性酸素種の中でもきわめて毒性の強いヒドロキシラジカルが産生され、これによる酸化ストレス障害、さらに脂質過酸化などが加わり、炎症、線維化が生じ、一部は発癌につながる (図 4-24)。

■ 臨床所見

■ 脂肪肝や NASH は自覚症状には乏しいが、全身倦怠感、易疲労感、上腹部不快感などを訴えることがある。アルコール性脂肪肝ほどではないが、軽度肝腫大を認め、肝硬変に進行した NASH 患者では脾腫や食道静脈瘤を認める。皮下脂肪型肥満よりも内臓肥満型患者のほうが内臓脂肪細胞からアディポサイトカイン (TNF- α 、アディポネクチン、レプチンなど) が多く産生され、これが second hit として作用し NASH になりやすい。

■ 特殊型である妊娠性脂肪肝は、妊娠後期に劇症肝炎様の病態を呈し、肝細胞内の脂肪は小脂肪滴であり、腹部超音波検査で明らかな bright liver を呈さないことが多い。Reye (ライ) 症候群は上気道感染に引き続き起こり、嘔吐、意識障害、けいれんなどを呈する。

■ 検査所見

■ 単純性脂肪肝や NASH 患者では血清 AST < ALT で (肝硬変に進展した NASH では AST > ALT)、多くは ALT 200IU/ℓ 以下であるが、NASH は炎症を伴うため、脂肪肝に比して ALT 高値例が多く、まれに ALT 300IU/ℓ 以上を呈する。また、単純性脂肪肝ではアルコール性脂肪肝と異なり ChE が高値を示すことが多い。

■ NASH では脂肪肝に比してやや γ -GTP、ALP が高値で、多くは中等度上昇するが、コレステロール、中性脂肪は単純性脂肪肝、NASH とともに高値を示す。

■ 線維化を伴う NASH 患者ではヒアルロン酸や IV 型コラーゲンなど線維化マーカーが高値を示し、血小板数も低下する。また、NASH 患者の 30～40% で肝に鉄が過剰に蓄積しており、血清フェリチン値が高い。NASH 患者ではインスリン抵抗性を示すため、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR [homeostasis model assessment of insulin resistance = 空腹時血糖値 (mg/dl) $\times$ 空腹時インスリン値 (μ U/ml) / 405 で算出] が高値を示す (健常者は 2 以下で、NASH のほとんどが 3 以上を示す)。なお、NASH 患者の 20% 前後は自己抗体の抗 DNA 抗体が 40～160 倍陽性である (表 4-24)。

■ 妊娠性脂肪肝では白血球増多、直接ビリルビン優位の黄疸、血清トランスアミナーゼの中等度上昇 (多くは 300IU/ℓ 以下) を認め、放置するとプロトロンビン時間の延長をきたす。

Reye 症候群では急激な血清トランスアミナーゼの上昇，高アンモニア血症，プロトロンビン時間の延長，低血糖をきたす。

■ 診斷・鑑別診斷

BMI 25 以上の肥満者の半数以上に脂肪肝がみられ

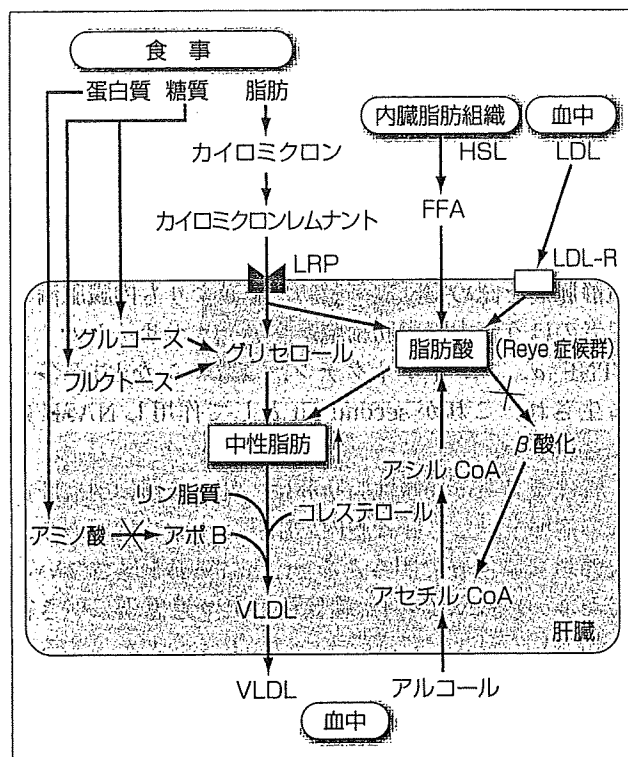


図 4-26 脂肪肝の発症機序

[FFA (free fatty acid) : 遊離脂肪酸, HSL (hormone sensitive lipase) : ホルモン感受性リパーゼ, LDL (low density lipoprotein) : 低比重リポ蛋白, LDL-R (low density lipoprotein receptor) : 低比重リポ蛋白受容体, LRP (low density lipoprotein related protein) : 低比重リポ蛋白関連蛋白, VLDL (very low density lipoprotein) : 超低比重リポ蛋白]

(佐田通夫：脂肪肝。本書第8版，p 880，医学書院，2002より転載)

るが、最終診断は肝生検による。もちろん非肥満者の脂肪肝もある。血清 AST<ALT で、腹部超音波検査で bright liver を呈すれば脂肪肝の可能性がきわめて高いが、単純性脂肪肝か NASH かの確定診断は肝生検による。

C型慢性肝炎患者ではしばしば脂肪肝を伴い肝に過剰に鉄が蓄積し、インスリン抵抗性を示すため、HCV抗体陽性で肝組織がNASHに合致する場合、C型慢性肝炎による変化なのか、肝機能正常のいわゆる無症候性HCVキャリアにNASHが合併したものか、鑑別に苦慮する。ANA(抗核抗体)陽性NASHでは自己免疫性肝炎との鑑別を要するが、NASHではIgG2g/dl以下のことが多く、またNASHの肝組織では炎症性細胞浸潤の中に多くの形質細胞を認めることはないため自己免疫性肝炎との鑑別は比較的容易である。

当然，NASHはアルコール性肝障害，特にアルコール性肝炎との鑑別が必要で，NASHの診断の前提として非飲酒者であることが重要であり，飲酒歴をきちんと聞くことや，体重の変化をきちんと聞くことが大切で，NASHでは通常飲酒量はエタノール 20 gあるいは 25 g/日以下とされている。

■経調・予後

単純性脂肪肝は予後良好であるが，NASHの一部は肝硬変に進展し，肝癌発生もみられる．NASH患者を10年ぐらいフォローすると，50%前後は病期（線維化の程度）が進展し，一部は肝硬変になるが，残りは不変あるいは改善するといわれている．

NASH の病態には酸化ストレスが関与しており、罹病期間が長い肝硬変症例や線維化の進展した例(F3)では、長期の酸化ストレス障害による核 DNA 障害などにより肝癌が発生することがあるが、C 型肝炎硬変に比べるとはるかにその頻度は低い。

■治療

肥満や糖尿病を基礎にした脂肪肝では、運動やカロ

表 4-24 単純性脂肪肝と非アルコール性脂肪肝炎(NASH)

	単純性脂肪肝 (<i>n</i> = 53)	NASH * (<i>n</i> = 75)	<i>p</i> value
AST (12~35 IU/ℓ)	41 (12~179)	75 (22~242)	<0.001
ALT (6~33 IU/ℓ)	80 (13~347)	107 (19~316)	0.019
γ-GTP (3~54 IU/ℓ)	90 (19~568)	87 (30~810)	0.777
T-cho (125~220 mg/dl)	216 (79~313)	205 (149~293)	0.071
TG (31~160 mg/dl)	165 (49~413)	132 (37~879)	0.217
FPG (65~126 mg/dl)	101 (77~280)	102 (83~270)	0.640
HOMA-IR	2.34 (0.91~6.22)	4.42 (0.53~27.6)	0.018
血清フェリチン (男性 75~247, 女性 21~75 ng/ml)	124 (13~499)	270 (35~1,010)	<0.001
高フェリチン血症	16/45 (35.6%)	54/72 (75.0%)	<0.001
PLT (10.4~34.8 × 10 ⁴ /μl)	23.6 (9.7~38.2)	18.6 (6.5~41.0)	0.001

* NASHは炎症や線維化を伴うため、単純性脂肪肝に比して血清ALT値がやや高く、血小板数がやや低い。さらに、NASHでは血清フェリチン値とHOMA-IRが有意に高値を示す。下線は有意差ありの項目。

リー制限,あるいは血糖コントロールにより脂肪肝は著明に改善する。

NASHはこれら first hit に内臓脂肪細胞からのアディポサイトカイン(TNF- α , アディポネクチン, レプチンなど), 脂質過酸化, 鉄蓄積などいわゆる second hit が加わり炎症や線維増生が生じるため, 治療としてはその原因を除去(鉄過剰蓄積例では瀉血)することが大切である(図4-27)。ビタミンE(VE), ウルソデオキシコール酸(UDCA)など抗酸化薬を含む種々の薬物療法が試みられているが, いまだ一定の見解は得られていない。ただし, 鉄過剰蓄積例には瀉血が有効である。

〔岡上 武〕

9 肝硬変

liver cirrhosis

■概念

肝硬変は種々の成因により起こるが, 形態学的には持続する炎症などによって肝実質(肝細胞)の壊死脱落, 再生結節の形成, 類洞毛細血管化, 線維性隔壁の進展を認め, 肝小葉構造の改築と血行動態の異常を生じた病態である。臨床的には種々の程度の肝細胞機能障害と門脈圧亢進症状を呈し, 代償期から非代償期に移行すると, 黄疸, 腹水, 消化管出血, 精神神経症状などの肝不全症状が出現する。

わが国では肝硬変の病因のほとんどがウイルス性であり, 一部にアルコール性, その他, 自己免疫性, 代謝性肝疾患がある。肝硬変, 肝細胞癌の死亡率などからみて現在約40万人の肝硬変患者が存在するといわれている。2002年の肝硬変(アルコール性を除く)に

よる死亡者は9,220人(男性5,841人, 女性3,379人)で, 人口10万人あたり7.3人の死亡率(男性9.5人, 女性5.2人)となっている。なお, アルコール性肝硬変の死亡者は, 2,462人(男性2,233人, 女性229人)である。この10年間の死亡率は横ばいであるが, 肝細胞癌は特に男性で1.5倍に増加しており, その85%に肝硬変を伴っている。肝硬変の前段階である慢性肝炎の患者数を考慮すると, 肝硬変, 肝細胞癌の発生頻度は少なくとも今後10年間は増加し続けると考えられる。慢性肝炎との鑑別では, 食道・胃静脈瘤, 腹水, 脾腫などの門脈圧亢進によって出現してくる所見が, 臨床検査では, 血小板数, ビリルビン, アルブミン, トランスアミナーゼ値, プロトロンビン時間, 総胆汁酸, ICG試験, ヒアルロン酸値などの測定が有用である。

肝硬変の治療として, 代償期では食事療法を中心とする生活指導が主となるが, 非代償期では腹水, 肝性脳症などの肝不全症状の対策が必要となる。

最近では, B型肝炎ウイルス hepatitis B virus (HBV)によって引き起こされた肝硬変症に対しては, ラミブジン, アデホビル, エンテカビルなどの経口抗ウイルス薬によって肝硬変の病態が改善することも明らかになっている。

■病理・病態生理

肝硬変は慢性肝疾患の終末像であり, 炎症の持続により肝細胞死と再生が肝全域にびまん性に繰り返された結果, 肝全体に線維増生をきたし, 結節(偽小葉)が形成された状態で, 肝機能低下と門脈圧亢進症を伴う疾患である。その原因はウイルス肝炎によるものがほとんどを占める。第2回日本肝臓学会大会(1998年)での全国55施設からの1991~1998年までの症例

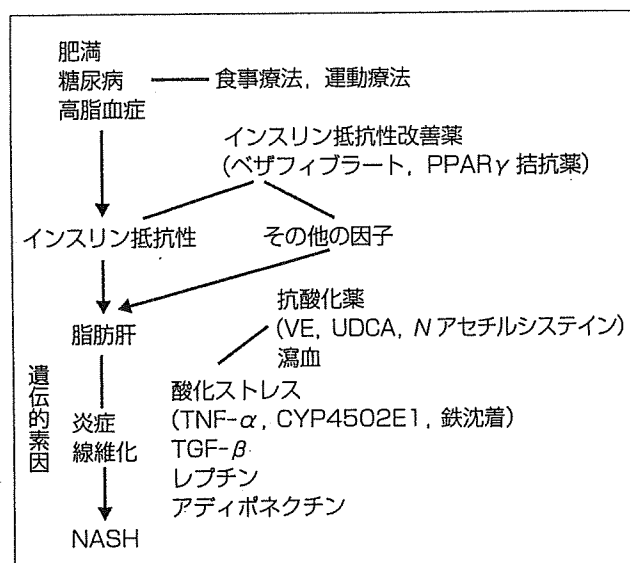


図4-27 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の治療
NAFLDの治療の基本は原因の除去である。NASHの治療に関しては, まだ一定の見解は得られていない。

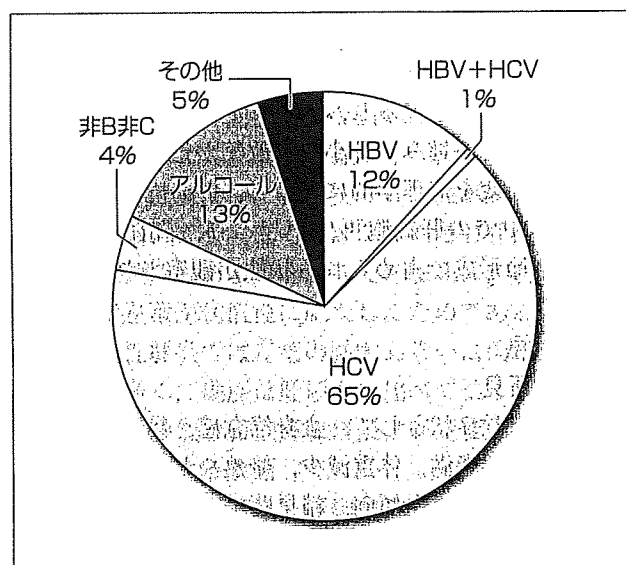


図4-28 わが国における肝硬変の成因
(第2回日本肝臓学会, 1998)

NASH：病因・病態の新しい展開

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炎(nonalcoholic steatohepatitis；NASH)は、過度の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、Zone 3 の pericellular/perivenular fibrosis が特徴的である。
- ・欧米の NAFLD の罹患率は約 30%，NASH は 2～3%といわれているが、今後本邦でも NASH の増加が予測される。
- ・NASH の病態形成のメカニズムとして、two hit theory が提唱されており、first hit：肝細胞の脂肪沈着、second hit：酸化ストレスおよび炎症細胞の活性化、と定義される。
- ・インスリン抵抗性、脂質代謝異常、炎症性サイトカイン・アディポカイン分泌のバランス異常が NASH の病態形成に関与する。
- ・肝脂肪化と動脈硬化性疾患との関連が注目されている。

はじめに

過食や運動不足など生活習慣の変化に伴い、肥満や糖尿病、高血圧、脂質代謝異常の罹患率が増加し、インスリン抵抗性を病態基盤としたメタボリックシンドローム(metabolic syndrome；MetS)が動脈硬化性病変のリスクファクターとして重要視されている¹⁾。近年、これらの代謝性障害に伴う種々の合併症の一つとして、肝脂肪化が非常に注目を集めている。肝臓は、消化・解毒・産生・貯蔵にかかわる重要な臓器であり、脂肪肝は血清トランスアミナーゼ値上昇の原因としてもっとも多く、日常診療で頻繁に遭遇する疾患の一つである。

非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease；NAFLD)は、単純性脂肪肝から非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis；NASH)、肝硬変まで広く定義され、

肝細胞の炎症を伴わない単純性脂肪肝の予後は比較的良好であるために、これまでは単なる良性疾患として臨床的には軽視されてきた。ところが、約 10～20%が単純性脂肪肝から脂肪性肝炎へと進展するとされ、そのうち 20～40%が最終的に肝硬変や肝癌、あるいはその他の合併症を併発し生命予後に大きく影響し得ると報告されたことから、NASH の発症機序の解明と治療法の確立が切望されるようになった²⁾。

本稿では、MetS をはじめとする代謝性障害に伴う NASH の病因・病態を中心に、最近の知見を含めて概説する。

NASH の疾患概念と臨床像

1. NASH の臨床病理学的特徴

1980 年に Ludwig らが、過度の飲酒歴がないにもかかわらずアルコール性肝硬変に類似した肝生検組織像を呈する疾患群を見だし、NASH とし

*YAGINUMA Reiko, IKEJIMA 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〕

て20症例の検討をまとめて報告した³⁾。この病理学的検討では、Zone 3 優位の肝細胞の風船化や肝小葉の炎症性細胞浸潤、あるいは類洞周囲の線維化を伴う著明な肝脂肪沈着を呈し、3症例の肝硬変も含まれていた。この社会背景として、1970年代から欧米では肥満人口が増加し、1990年代には肥満に伴う疾病の罹患率が増加し、深刻な社会問題となっていた。

ちょうどその頃、Dayらが、NASH形成のメカニズムとして“Two hit theory”という仮説を提唱し、“first hit”をインスリン抵抗性あるいは肥満などの諸因子による肝細胞への脂肪沈着と定義し、さらに、“second hit”を酸化ストレスや遊離脂肪酸、あるいは炎症性細胞の活性化によって引き起こされた肝細胞障害と説明した。この2段階を経て、健常肝から単純性脂肪肝、さらには脂肪性肝炎へと進展すると考えられるようになった。

典型的なNASHの病理組織像は、小葉中心性の大滴性脂肪性変化および肝細胞の風船様腫大を呈し、中心静脈・肝細胞周囲性の炎症細胞浸潤や線維化(Zone 3のperisinusoidal/pericellular fibrosis)、巣状壊死が散見され、好酸球性小体、ときにはMallory body(凝集した中間径フィラメント由来のやや粗大な硝子様の細胞内小体；HE染色にてエオジン濃染)を認め、長期経過の後に肝硬変・肝癌へと進展する。肝微小循環を門脈周辺域；Zone 1、小葉中間帯；Zone 2、中心静脈領域；Zone 3と分類すると、Zone 3は肝小葉への血液供給の最下流に位置し、低酸素状態に陥りやすいといわれている。

代表的なNASHの病理組織学的分類法として、Bruntの分類⁴⁾、またNAFLDの分類としてMatteoniの分類⁵⁾、NAFLD activity score(NAS)⁶⁾などがある。詳細については他稿に譲るが、Brunt分類の肝脂肪化は、Grade 0：肝脂肪化なし、Grade 1：33%未満、Grade 2：33～66%、Grade 3：66%以上と定義され、さらに壊死炎症のGrading(1～3)と線維化のStaging(1～4)と併せて総合的に評価する。

2. NASHの臨床像

過度の飲酒がないこと(エタノール換算で20g/日以下)を確認し、臨床所見および画像診断か

らNAFLDが疑われ下記の項目が複数当てはまる場合は、確定診断のために肝生検を考慮する。一般にNASHでは、①持続的トランスアミナーゼ高値(多くは正常値の4倍以内、ALT優位)、②血清線維化マーカーの上昇(血清ヒアルロン酸、P-III-P、IV型コラーゲンなど)、③血清フェリチン高値、④血清チオレドキシシン高値、⑤MetSの合併などを認めることが多い。

最近の欧米からのpopulation-based cohort study報告によると、18～65歳の成人米国人のうち、34%に過度の飲酒歴のない脂肪肝を認めた⁷⁾。また、興味深いことにNAFLD患者の肝臓関連死は、一般人口の死亡原因と比べ高位であった(第3位：全死亡の13%)⁸⁾。これらの調査結果により、選択バイアスを考慮してもなお、NAFLDはもはや臨床的には無視できない重要な疾患であることが示された。さらに、肥満や耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧は、それぞれがNAFLDの発症に関連していることも報告され、肝脂肪化はMetSの一つの発現形として認識されるようになった⁹⁾。

本邦では、欧米に10～20年ほど遅れた形で、ファーストフードなどの普及に伴い、高脂肪食摂取の増加や慢性的な運動不足など、種々の代謝性障害の発症に関与し得るさまざまな環境因子に曝露されるようになった。近年、MetS関連疾患の発症機序を検証する際に人種差の問題が指摘されているが、その一方で、深刻な健康被害を惹起し得る環境因子にどれだけ長い期間曝露されるのかが問題であり、今後、日本をはじめとするアジア諸国におけるNASH発症の増加が予測される。

NASHの病因・病態機序

1. 動物実験モデル

一般に、いずれの動物モデルにおいてもヒトのNASHの病態のすべてを再現可能なものは存在せず、さまざまな制約があることを十分に理解し、より臨床に役立つ検討を行うことが重要である。高脂肪食を与えられたマウスは肥満を呈し、代謝性障害を併発する。また、レプチン遺伝子を欠損するob/obマウスや、レプチンリセプター変異の

ある db/db マウス, Zucker(fa/fa)ラットなども同様の肥満を呈する。これらは、肥満および代謝性障害, NASH に関連した動物モデルとして頻用されている。また、耐糖能異常やインスリン抵抗性を示す自然発症の KK マウスに、肥満発現を誘導する A^y遺伝子を導入した KKA^y(yellow KK)マウスは、低アディポネクチン血症を呈し、メチオニン・コリン欠乏に伴う脂肪性肝炎の増悪が観察され、MetS 関連疾患のモデル動物として有用である¹⁰⁾。

さらに、PTEN(phosphatase and tensin homolog)は、PIP 3 (phosphatidylinositol-3, 4, 5-triphosphate)を基質とする脱リン酸化酵素をコードする遺伝子であり、Cre-loxP システムを用いてアルブミンプロモーター化に肝細胞特異的に PTEN 遺伝子ノックアウトマウスを作製すると、脂肪性肝炎に続いて肝腫瘍が発生する¹¹⁾。インスリン感受性が亢進している点がヒトの NASH とは病態が異なるが、脂肪性肝炎からの発癌機序や薬物投与による発癌抑制などの検証に有用である(表)。

2. NASH の病因・病態

脂肪性肝炎の発症要因として、肝臓におけるインスリン抵抗性および過剰な遊離脂肪酸(free fatty acids; FFA)の関与があげられる。インスリン抵抗性は、脂肪融解を引き起こし、肝細胞への中性脂肪の沈着を惹起する。また、アディポカインや炎症性サイトカインなどの相互作用が NASH の病態に大きな影響を与えていると考えられている¹²⁾(図)。また、肝再生不全にも肝脂肪化を惹起する種々の代謝性障害が関与し得るといわれている¹³⁾。

1) TNF- α

TNF- α は、炎症性サイトカインとして重要であるが、肥満マウスの脂肪細胞に過剰発現しており、臨床的にも NASH 患者において TNF- α とそのレセプター遺伝子の過剰発現がみられた。また、FFA は、肝細胞における脂肪毒性を促進し、TNF- α の産生を惹起するといわれている。ob/ob マウスに抗 TNF- α 抗体を投与すると NAFLD の病態が改善したことから、TNF- α は NAFLD/NASH の病態の進展に重要な役割を果

たしていると考えられている¹⁴⁾。

2) アディポネクチン

アディポネクチンはアディポカインの一つであり、抗炎症作用、インスリン感受性亢進作用、抗動脈硬化作用があることが知られている。脂肪組織はアディポネクチン産生の主要な部位であり、低アディポカイン血症は内臓肥満やインスリン抵抗性と相関し、NASH や動脈硬化性疾患に認められる。さらに、低アディポネクチン血症はインスリン抵抗性とは独立して NASH と相関するとの報告もある¹⁵⁾。その一方で、脂肪組織の局所では、アディポネクチンと TNF- α は、相互にその産生量および機能を抑制し合っていることが示唆され、アディポネクチンは TNF- α を中和しうるキープクターであることが示された。また、非アルコール性の肥満 ob/ob マウスにアディポネクチンを投与すると、肝腫大や脂肪肝が改善したとする報告もある¹⁶⁾。

3) レプチン

レプチンの主要な産生部位も脂肪細胞であり、元来、レプチンレセプターは視床下部由来の神経細胞に発現し、中枢神経における食物摂取の調節や脂質代謝を司るサイトカイン型のホルモンである¹⁷⁾。近年、肝星細胞におけるレプチンの発現が示されたことを契機に、レプチンは類洞内微小循環において肝線維化を惹起するサイトカインとして作用していることが示され、NASH などの慢性肝疾患に伴う炎症や肝線維化の重要な調節因子として機能していることが示唆されている^{10,18~20)}。

4) ミトコンドリア異常

NASH 患者の肝生検病理診断にて、ミトコンドリアの形態異常が認められた。ヒトの脂肪酸 β 酸化障害に伴う脂肪沈着の原因として、ミトコンドリア欠損があげられる。興味深いことに、ob/ob マウスに抗 TNF- α 抗体を投与したところ、ミトコンドリア機能異常が改善された²¹⁾。以上より、酸化ストレスによって引き起こされた炎症性変化は、NASH 病態形成に関与する重要な因子であると考えられる。

表 脂肪肝・脂肪性肝炎・肝細胞癌発症動物モデル

	Papers	Insulin resistance	inflammation	fibrosis	carcinogenesis
自然発症モデル					
ob/ob マウス	Zhang, et al Nature 1994	○	○	×	×
db/db マウス	Vaisse, et al Nat Genet 1996	○	○	×	×
Zucker(fa/fa) ラット	Takaya, et al Biochem Biophys Res Commun 1996	○	○	×	×
KKAYマウス	Klebig, et al Proc Natl Acad Sci USA 1995	○	○	△	×
OLETF ラット	Kawano, et al Diabetes 1992	○	○	×	×
FLS マウス	Soga, et al Cancer Lett 2003	○	×	×	○
食餌負荷モデル					
高脂肪食負荷 C57Bl/6 マウス	Deng, et al Hepatology 2005	○	○	○	×
動脈硬化食負荷 IL-1Ra KO マウス	Isoda, et al J Bio Chem 2005	?	○	○	×
コリンメチオニン欠乏 食負荷ラット	Weitman, et al Gastroenterology 1996	×	○	○	○
コリンメチオニン欠乏 食負荷 KK-A ^y マウス	Okumura, et al Hepatol Res 2006	○	○	○	?
遺伝子改変モデル					
RAR α Tg マウス	Yanagitani, et al Hepatology 2004	?	○	×	○
PTEN KO マウス	Horie, et al J Clin Invest 2004	×	○	○	○
AOX KO マウス	Fan, et al J Biol Chem 1998	?	○	×	○

脂肪性肝炎と肝線維化・発癌

肥満やインスリン抵抗性、肝脂肪化がそれぞれ肝線維化と相関することが示され、最近の報告によると、NASH 症例の約 20%が最終的には肝硬変へ進展するといわれている。肝硬変は、肝不全や肝癌の肝関連死の主要な要因であり、もっとも重要な問題である。また、肥満と糖尿病は、それぞれ肝癌発症のリスクファクターであると相次いで

で報告されている^{22~24)}。

脂肪性肝炎と動脈硬化性病変

MetS は、インスリン抵抗性を病態基盤とし、動脈硬化性疾患のリスクファクターであるが、高血圧もまた炎症性疾患として注目されている。また、冠動脈疾患患者は低アディポネクチン血症であることが多く、低アディポネクチン血症を伴うと心血管死の発生率が増加することが示された

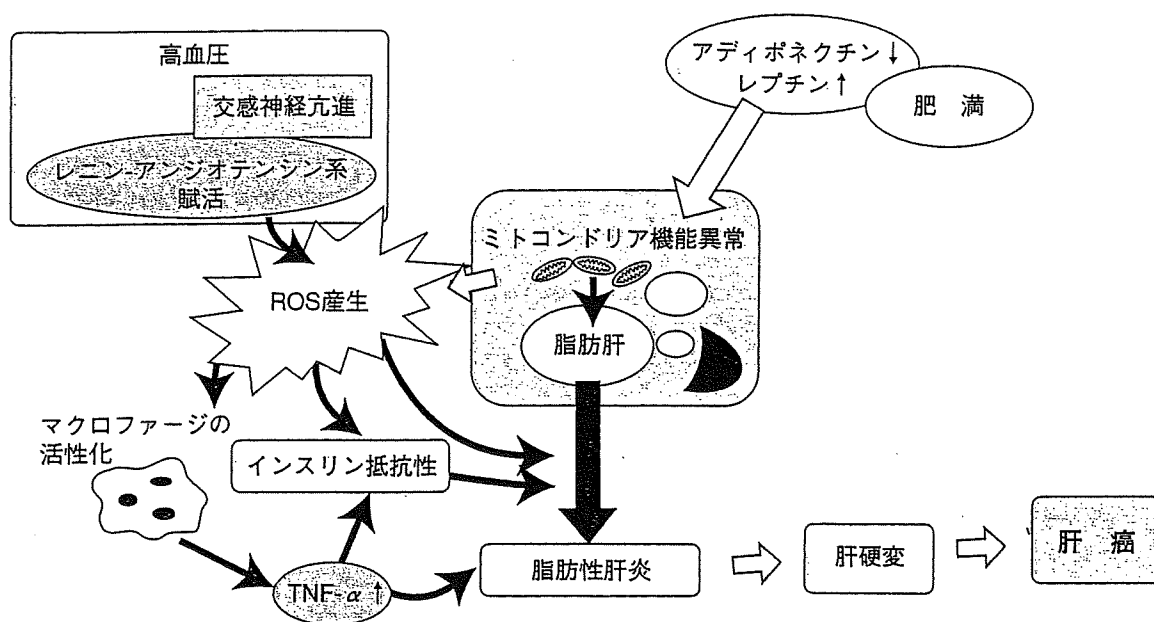


図 非アルコール性脂肪性肝炎の病因・病態

(図)。さらに、アポリポ蛋白欠損マウスにおいて、アデノウイルスを介して血漿アディポネクチンを増加させたところ、動脈硬化の進展が有意に抑制された。このような観点から、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体アゴニストのピオグリタゾンを大血管イベントのハイリスクである2型糖尿病患者に投与したところ、総死亡率、心筋梗塞・脳卒中の発症率をすべて低下させた²⁵⁾。

一方、肝脂肪化もまた動脈硬化や心血管系障害の重要なリスクファクターとして注目されており、NASH患者にピオグリタゾンを投与すると有意に肝脂肪化や炎症の程度が改善したと報告された²⁶⁾。2009年3月現在、この治療法は保険適用外であり、本邦における適正な用量設定など、さらなる臨床的検証が望まれる。

おわりに

NASHはインスリン抵抗性を病態基盤とし、酸化ストレスに伴う種々の炎症性サイトカインやアディポカインなどの相互応答が病因・病態の解明に重要である。また、MetSと肝疾患は密接な関連があり、多種多様な代謝性因子が関与している。今後は、日本をはじめとするアジアにおいて、過

食と運動不足に長期曝露された患者の高齢化に伴ってより一層、肝障害の修復機能が正常に機能せずに、NASH罹患率の増加、ならびにその病期進展および発癌の増加が予測される。MetSおよびNASHの病態解明および治療法の確立が期待される。

文 献

- 1) Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ : The metabolic syndrome. *Lancet* 365 : 1415-1428, 2005
- 2) Angulo P : Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346 : 1221-1231, 2002
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al : Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116 : 1413-1419, 1999
- 6) 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
- 7) Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al : Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity.