

- Hepatology 40 : 1387-1395, 2004
- 8) 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
 - 9) Farrell GC, Larter CZ : Nonalcoholic fatty liver disease : from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 43 : S99-S112, 2006
 - 10) Okumura K, Ikejima K, Kon K, et al : Exacerbation of dietary steatohepatitis and fibrosis in obese, diabetic KK-A(y) mice. *Hepatol Res* 36 : 217-228, 2006
 - 11) Watanabe S, Horie Y, Suzuki A : Hepatocyte-specific Pten-deficient mice as a novel model for non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 33 : 161-166, 2005
 - 12) Tilg H, Hotamisligil GS : Nonalcoholic fatty liver disease : Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 131 : 934-945, 2006
 - 13) Jou J, Choi SS, Diehl AM : Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 28 : 370-379, 2008
 - 14) Li Z, Yang S, Lin H, et al : Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 37 : 343-350, 2003
 - 15) Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al : Beyond insulin resistance in NASH : TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 40 : 46-54, 2004
 - 16) Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al : The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 112 : 91-100, 2003
 - 17) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al : Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372 : 425-432, 1994
 - 18) Ikejima K, Honda H, Yoshikawa M, et al : Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals. *Hepatology* 34 : 288-297, 2001
 - 19) Honda H, Ikejima K, Hirose M, et al : Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. *Hepatology* 36 : 12-21, 2002
 - 20) Ikejima K, Takei Y, Honda H, et al : Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 122 : 1399-1410, 2002
 - 21) Garcia-Ruiz I, Rodriguez-Juan C, Diaz-Sanjuan T, et al : Uric acid and anti-TNF antibody improve mitochondrial dysfunction in ob/ob mice. *Hepatology* 44 : 581-591, 2006
 - 22) Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, et al : Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127 : S97-103, 2004
 - 23) El-Serag HB, Tran T, Everhart JE : Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 126 : 460-468, 2004
 - 24) Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al : Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States : a population based case control study. *Gut* 54 : 533-539, 2005
 - 25) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet* 366 : 1279-1289, 2005
 - 26) Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al : A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355 : 2297-2307, 2006

非アルコール性肝疾患

柳沼 礼子* 池嶋 健一* 渡辺 純夫*
やぎぬま れいこ いけじま けんいち わたなべ すみお

- 非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) は、非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver : NAFL) 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、メタボリックシンドローム (metabolic syndrome : MetS) 患者の肝機能障害の主要な原因である。
- 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。
- NAFL の約 10~20% が NASH へと進展し、NASH の 20~40% は進行性で最終的には肝硬変・肝癌へと進展する。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 形成のメカニズムとして、肝細胞の脂肪沈着を first hit、酸化ストレスおよび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。
- 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奏効率の低下と関連する。
- NAFLD/NASH の病態形成には、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関与し、これらの代謝性障害の是正が治療の基本となる。
- 適切な食事・運動療法とともに MetS 関連疾患の治療を行う。現在、NASH/NAFLD 治療として保険適応がある薬剤はごく一部のものに限られ、さらなる臨床試験が望まれる。

Key Words

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、酸化ストレス、炎症性サイトカイン、アディポカイン

はじめに

本邦では、生活習慣の欧米化やファーストフードの普及などに伴い、過栄養や基礎的活動量・運動量の低下が問題視されており、代謝性障害の発症に関与し得る種々の環境因子に曝露されるようになった。その結果、肥満・耐糖能異常・脂質代謝異常・高血圧の罹患率は増加し、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危険因子として重要視されている¹⁾。さらに、これらの代謝性障害において脂肪肝の合併が高頻度に認められることから、肝脂肪化は MetS の肝臓における発現形として注目を集めるようになった²⁾。本稿では、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) の

病因・病態と予防および治療を中心に、非アルコール性肝疾患の最近の知見を踏まえて概説する。

□ NAFLD の臨床病理学的特徴

肝臓は、消化・解毒・産生・貯蔵にかかわる重要な臓器であり、糖・脂質・蛋白の代謝において中心的役割を果たしている。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。

NAFLD は有意な飲酒歴がない (一般にエタノール換算にて 20 g/日以下) にもかかわらず、肝組織所見でアルコール性肝障害に類似した大滴性脂肪沈着を呈する肝障害と定義され、炎症を伴わない単純性脂肪肝である非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver : NAFL)、炎症を伴い

*順天堂大学医学部 消化器内科

進行性肝疾患である非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH), burn out NASH (肝硬変) まで、広く網羅される。

NAFL (単純性脂肪肝) の予後は比較的良好といわれているが、約 10~20% が NAFL から NASH へと進展し、その 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も影響し得ることから、脂肪肝はもはや軽視することのできない重要な肝疾患である³⁾。

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、時には Mallory body (HE 染色にてエオジン濃染する、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) を認めることもある。肝微小循環を門脈域 ; 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域に位置し、比較的低酸素状態に陥りやすいといわれている。

□ NAFLD の臨床像

臨床経過および画像検査から脂肪肝が疑われ、

① 持続的トランスアミナーゼ高値 (通常は ALT 優位で、正常上限の 4 倍以内), 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), ③ 血清フェリチン高値, ④ 血清チオレドキシシン高値, ⑤ メタボリックシンドロームの合併など、これらの項目が複数認められた場合は、確定診断のため、肝生検の実施を検討することが望ましい。

18~65 歳までのある地域の成人アメリカ人を対象にした調査研究によると、34% に多飲酒歴のない脂肪肝を認めた⁴⁾。また、NAFLD 患者の肝臓関連死は、一般人口の死亡原因と比較すると高位であった (第 3 位 : 全死亡の 13%)⁵⁾。本邦でも、欧米に 10~20 年ほど遅れた形で種々の NASH 発症危険因子に曝露されるようになったことから、今後は日本をはじめとするアジア諸国における NASH 患者の増加が予見され、早急な

対応が望まれる。

最近の米国の横断研究により、ビールやその他の蒸留酒ではなく、約グラス 1 杯/日 (エタノール換算にて 10 g/日) のワイン摂取の習慣がある群の方が、摂取しない群よりも心血管障害および NAFLD の罹患率が低い可能性が示唆された⁶⁾。ただし、この横断研究の結果からは、すでに NAFLD に罹患している患者に対する 10 g/日のワイン摂取習慣が与える影響は不明であり、さらなる今後の調査研究が期待される。

□ NAFLD 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) の関与が知られている。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と考えられている (図 1)⁷⁾。また、肝再生不全においても、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⁸⁾。

1. TNF- α

TNF- α は、重要な炎症性サイトカインであり、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認められた⁹⁾。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¹⁰⁾。肥満を呈しレプチン遺伝子を欠損する *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 の病態進展に重要な役割を果たしていると考えられている¹¹⁾。

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、低アディポネクチ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独立して NASH の病態に相関す

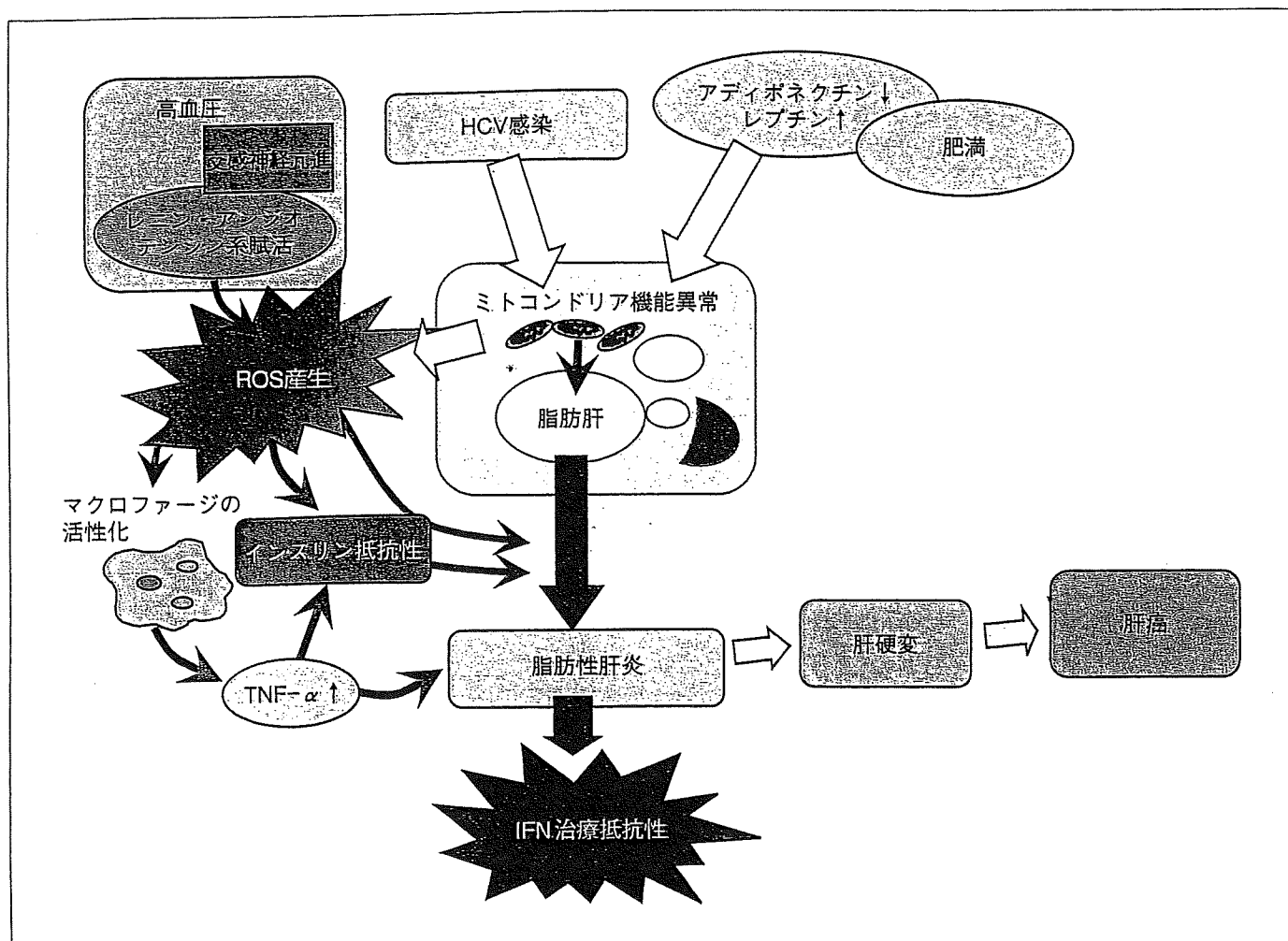


図1 メタボリックシンドロームと脂肪性肝炎

るとの報告もある¹²⁾。また、脂肪組織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 の作用を調節し得るキーファクターであることが示された。また、肥満の非アルコール性 *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の報告もある¹³⁾。

3. レプチン

レプチンの主要な産生部位も脂肪細胞であるが、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¹⁴⁾。近年、肝星細胞におけるレプチンの発現が認められ、その後、類洞内微小循環における肝線維化を惹起するサイトカインとしての作用が示され、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と考えられている¹⁵⁻¹⁸⁾。

4. ミトコンドリア異常

NASH 患者の肝生検病理診断でミトコンドリア形態異常が認められた¹⁹⁾。また、ヒトの脂肪酸 β 酸化障害に伴う脂肪沈着の原因として、ミトコンドリア機能異常があげられる²⁰⁾。さらに *ob/ob* マウスに抗 TNF- α 抗体を投与すると、ミトコンドリア機能異常が改善された²¹⁾ことから、酸化ストレスによって引き起こされた炎症性変化は NAFLD/NASH の病態形成において重要な役割を果たしていると考えられている。

□ 肝脂肪化と肝線維化および発癌

NASH からの発癌メカニズムとして、ミトコンドリア由来の酸化ストレスによる DNA 障害があげられる²²⁾。また、肥満と糖尿病はそれぞれ肝

表 1 肝脂肪化と C 型慢性肝炎における IFN 治療抵抗性との関連

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	Western- 1428 countries (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	USA 137 (retrospective)	IFN plus Riba or PegIFN alone or plus Riba	90	4	3	47 48	25	14	35
Romero-Gomez et al. Gastroenterology 2005	Spain 159 (prospective)	Peg IFN plus Riba	71	23	6	No data	52	18	53.7
Harrison et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2005	USA 315 (retrospective)	IFN or pegIFN plus Riba	76	24		100	40	28 (>33% steatosis)	44 (<33% steatosis)
Thomopoulos et al. J Gastroenterol Hepatol 2005	Greece 116 (retrospective)	IFN or pegIFN plus Riba	41	8	34	45	52	39	66
D'Souza et al. Am J Gastroenterol 2005	UK 59 (White/ Asian) (prospective)	PegIFN 2 α plus Riba	63 genotype 1 and 2	37		83	55	55	56
Camma et al. Hepatology 2006	Italy 291 (prospective)	Peg IFN plus Riba	100			57	36	25 (>1% Steatosis)	50 (<1% Steatosis)
Yaginuma et al. Hepatol Res 2006	Japan 80 (retrospective)	24W IFN α -2b plus Riba	84	16		66	50	30 (>33% steatosis)	58 (<33% steatosis)
Jian et al. Liver Int 2006	China 98 (prospective)	24W or 48W pegIFN α -2a plus Riba	39	45	13	14	58	29	62
Soresi et al. Liver Int 2006	Italy 112 (prospective)	48W PegIFN α -2a plus Riba	72	14	13	64	41	33	55

発癌の危険因子であるといわれている²³⁻²⁵⁾。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²⁶⁾。

□ C 型慢性肝炎における肝脂肪化と メタボリックシンドローム

C 型慢性肝炎 (CHC) は、肝脂肪化の合併が約 40~70% と高頻度であり、脂肪性肝炎としての病態が注目されている。CHC における MetS の合併は、ウイルス側因子に加えて、宿主側の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し、肝の病態進展を加速する可能性が考えられる。また、肥満・インスリン抵抗性・肝脂肪化は、CHC 患者のインターフェロン治療奏効率の低下に寄与することが報告され、臨床的にも重要である (表 1, 図 1)。

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、抗 TNF- α 抗体を併用投与することにより IFN/Riba 併用療法の治療奏効率がより改善することが示されている²⁷⁾。つまり、IFN 治療開始前に脂肪性肝炎を改善させることが重要であり、適切な食事・運動療法に加えて薬物療法などの介入が有効である可

表2 NAFLD/NASH に対する治療効果が期待される薬剤

薬剤名	作用機序	処方例	本邦における保険適応症
ベザフィブラート	Acetyl coenzyme A carboxylase の抑制による中性脂肪合成抑制, 抗脂肪肝作用	ベザトール SR 錠 (200 mg) 2 錠 分 2 朝・夕食後 (保外) 適応症	高脂血症
タウリン	胆汁分泌促進, 膜安定化, 過酸化脂質抑制作用	タウリン散 98% 3 g 分 3 毎食後 (保外) 適応症	うっ血性心不全, 高ビリルビン血症における肝機能の改善
ウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid : UDCA)	免疫調節作用, 胆汁分泌促進, 膜安定化作用	ウルソ錠 (100 mg) 3~6 錠 分 3 毎食後 (保外) 適応症	胆道系疾患・胆汁うっ滞を伴う肝疾患の利胆, 慢性肝疾患における肝機能改善, コレステロール系胆石溶解, PBC, C 型慢性肝疾患における肝機能の改善
Polyenephosphatidylcholine (EPL)	膜安定化, 肝線維化抑制, 酸化ストレス改善による肝庇護作用	EPL カプセル (250 mg) 6 カプセル 分 3 毎食後	慢性肝疾患における肝機能の改善, 脂肪肝, 高脂血症
チアゾリジン誘導体 : ビオグリタゾン	インスリン感受性を増強し, 脂肪肝改善作用	アクトス錠 (15 mg) 1~2 錠 分 1 朝食後 (保外) 適応症	2 型糖尿病治療のセカンドラインとしての位置づけ
ビグアナイド薬 : メトホルミン	肝からの糖放出抑制, 末梢での糖取り込み亢進, 糖吸収抑制, インスリン抵抗性改善による脂肪肝改善作用	メルピン錠 (250 mg) 2 錠 分 2~3 食後 (初期は 1 日 2T まで) (保外) 適応症	2 型糖尿病治療のセカンドラインとしての位置づけ
ビタミン E	Second hit 抑制の可能性	ユベラ錠 (50 mg) 3~6 錠 分 3 毎食後 (保外) 適応症	ビタミン E 欠乏症の予防および治療, 末梢循環障害, 過酸化脂質の増加防止
アンジオテンシン II 1 型受容体拮抗薬 (ARB)	インスリン抵抗性の改善, 肝線維化抑制作用	オルメテック錠 (5 mg) 1~2 錠 分 1	おもに高血圧症
分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acid : BCAA)	肝・脂肪組織・骨格筋における脂質代謝改善による脂肪肝改善作用	リーバクト顆粒 1 回 4.15 g, 1 日 3 回食後 (保外) 適応症	食事摂取量十分でも低アルブミン血症を呈する非代償性肝硬変患者

(注) これらの一部の薬剤のみ NAFLD/NASH で保険適応症として承認 (2009 年 4 月現在)。詳細については、薬剤添付文書を参照のこと。

能性が示唆された。

□ 肝脂肪化と動脈硬化性疾患

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危険因子であるが、高血圧も炎症性疾患として注目されている。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 (図 1)、インスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾンを大血管イベントのハイリスク群である 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²⁸⁾。

□ NAFLD/NASH に対する

治療的アプローチ

現在、NASH をターゲットにした治療方法は、依然として確立しているとはいえないのが現状であるが、今後の研究成果の集積が期待される。適切な食事・運動療法を行うことが重要であり、急激な減量は脂肪肝を悪化させる可能性があり注意を要する。また、高度肥満者の減量手術も選択肢の一つであるが、本邦では高度肥満者の頻度は欧米諸国と比較すると低く、手術のリスクも考慮しなければならない。

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低下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, さらに, 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庇護作用などが知られている。

また, インスリン抵抗性改善薬として知られているチアゾリジン誘導体であるピオグリタゾン²⁸⁾は, インスリン感受性を改善して抗脂肪肝作用を発揮するが, 四肢の浮腫や全身倦怠感などの理由で治療継続困難となるケースも見受けられ, 低用量投与から開始した症例では, 副作用による途中中断が少なく, 治療効果も良好であった。ビッグアニド薬のメトフォルミンは, 肝からの糖放出抑制, インスリン抵抗性改善作用があるが, NASH 患者に対する至適用量設定が必要と思われる。また, 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いる。近年注目されているアンジオテンシン 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抑制作用があり期待される²⁹⁾。ロイシン・イソロイシン・バリンの分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acid : BCAA) は, 肝硬変症の肝性脳症の改善や低アルブミン血症の治療薬として知られているが, 近年, 肥満を伴う肝硬変患者における発癌の抑止効果や³⁰⁾, 基礎的研究にて糖・脂質代謝改善作用などが示唆され^{31, 32)}, 注目を集めている。ただし, 国内で NASH が保険適応症とされている薬剤はこの一部であり, さらなる臨床試験の実施が望まれる (表 2)。

おわりに

非アルコール性肝疾患として, NAFLD/NASH の病因・病態およびその予防と治療法を中心に解説した。また, C 型慢性肝炎はウイルス側因子および宿主側因子の双方の影響から脂肪性肝炎の病態が形成され, インターフェロン治療抵抗性に寄与することから臨床的に重要である。NAFLD/NASH の予防および治療としての食事・運動療法に加えて, 薬物治療によるインスリン抵抗性や炎症性サイトカイン, アディポカインなどのバランス異常の是正が求められている。今後, 複雑に絡み合った諸因子の相互作用の解明お

よび新規治療薬開発が期待されるとともに, 本邦における適切な臨床試験の実施が急務である。

文 献

- 1) Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ : The metabolic syndrome. *Lancet* 365 : 1415-1428, 2005
- 2) 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
- 3) Angulo P : Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346 : 1221-1231, 2002
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Dunn W, Xu R, Schwimmer JB : Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 47 : 1947-1954, 2008
- 7) Tilg H, Hotamisligil GS : Nonalcoholic fatty liver disease : Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 131 : 934-945, 2006
- 8) Jou J, Choi SS, Diehl AM : Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 28 : 370-379, 2008
- 9) Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, et al : Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 34 : 1158-1163, 2001
- 10) Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al : Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 40 : 185-194, 2004
- 11) Li Z, Yang S, Lin H, et al : Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 37 : 343-350, 2003
- 12) Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al : Beyond insulin resistance in NASH : TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 40 : 46-54, 2004
- 13) Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al : The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 112 : 91-100, 2003
- 14) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al : Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372 : 425-432, 1994
- 15) Okumura K, Ikejima K, Kon K, et al : Exacerbation of dietary steatohepatitis and fibrosis in obese, diabetic KK-A (y) mice. *Hepatol Res* 36 : 217-228, 2006
- 16) Ikejima K, Honda H, Yoshikawa M, et al : Leptin

- augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals. *Hepatology* 34 : 288-297, 2001
- 17) Honda H, Ikejima K, Hirose M, et al : Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. *Hepatology* 36 : 12-21, 2002
 - 18) Ikejima K, Takei Y, Honda H, et al : Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 122 : 1399-1410, 2002
 - 19) Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al : Nonalcoholic steatohepatitis : association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 120 : 1183-1192, 2001
 - 20) Lowell BB, Shulman GI : Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 307 : 384-387, 2005
 - 21) Garcia-Ruiz I, Rodriguez-Juan C, Diaz-Sanjuan T, et al : Uric acid and anti-TNF antibody improve mitochondrial dysfunction in ob/ob mice. *Hepatology* 44 : 581-591, 2006
 - 22) Sasaki Y : Does oxidative stress participate in the development of hepatocellular carcinoma? *J Gastroenterol* 41 : 1135-1148, 2006
 - 23) Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, et al : Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127 : S97-103, 2004
 - 24) El-Serag HB, Tran T, Everhart JE : Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 126 : 460-468, 2004
 - 25) Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al : Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States : a population based case control study. *Gut* 54 : 533-539, 2005
 - 26) 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
 - 27) Zein NN : Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection : a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 42 : 315-322, 2005
 - 28) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet* 366 : 1279-1289, 2005
 - 29) Vuppalanchi R, Chalasani N : Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis : Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 49 : 306-317, 2009
 - 30) Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al : Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 35 : 204-214, 2006
 - 31) Nishitani S, Takehana K, Fujitani S, et al : Branched-chain amino acids improve glucose metabolism in rats with liver cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288 : G1292-1300, 2005
 - 32) Zhang Y, Guo K, LeBlanc RE, et al : Increasing dietary leucine intake reduces diet-induced obesity and improves glucose and cholesterol metabolism in mice via multiple mechanisms. *Diabetes* 56 : 1647-1654, 2007

NASH の治療 2

薬物療法

池嶋健一 渡辺純夫

いけじま けんいち, わたなべ すみお: 順天堂大学医学部 消化器内科

● はじめに

メタボリックシンドロームに伴う非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) に対する治療として、第一に推奨されるのは生活習慣の改善である。しかし、食事指導・運動勧奨などの一般療法のみでは十分な改善傾向が得られないことも多く、リバウンドによる増悪を繰り返すこともしばしば経験される。非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の診断が確定して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とされる。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が、NAFLD や NASH に対して、種々の薬物療法が試みられている (表 1)。本稿では、NASH の薬物療法について、その理論的背景とエビデンスの現状について概説したい。

● 糖尿病治療薬

メタボリックシンドロームに伴う NASH の治療においては、その基盤に存在する代謝系異常の是正を図ることが本質的に重要である。したがって、第一の治療ターゲットとしてはインスリン抵抗性があげられる。インスリン抵抗性の本態はいまだ不明な点も多いが、微小炎症に伴う炎症性サイトカイン・アディポ (サイト) カインの発現変化、およびその受容体を介した細胞内シグナル伝達の変化が深く関与している

表 1 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の薬物療法

1. 糖尿病治療薬
 - a. チアゾリジン誘導体 (ピオグリタゾン, rosiglitazone)
 - b. ビグアナイド剤 (メトホルミン)
 - c. α グルコシダーゼ阻害薬
2. 降圧薬
 - a. アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)
 - b. アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)
 - c. α 遮断薬
3. 脂質異常症改善薬
 - a. スタチン系薬剤
 - b. コレステロールトランスポーター阻害薬 (エゼチミブ)
 - c. フィブラート系薬剤
 - d. プロブコール
 - e. エイコサペンタエン酸
4. 肝庇護薬
 - a. ウルソデオキシコール酸 (UDCA)
 - b. ポリエンホスファチジルコリン
5. 抗酸化薬
 - a. ビタミン E, ビタミン C
 - b. N-アセチルシステイン
 - c. ベタイン, s-アデノシルメチオニン

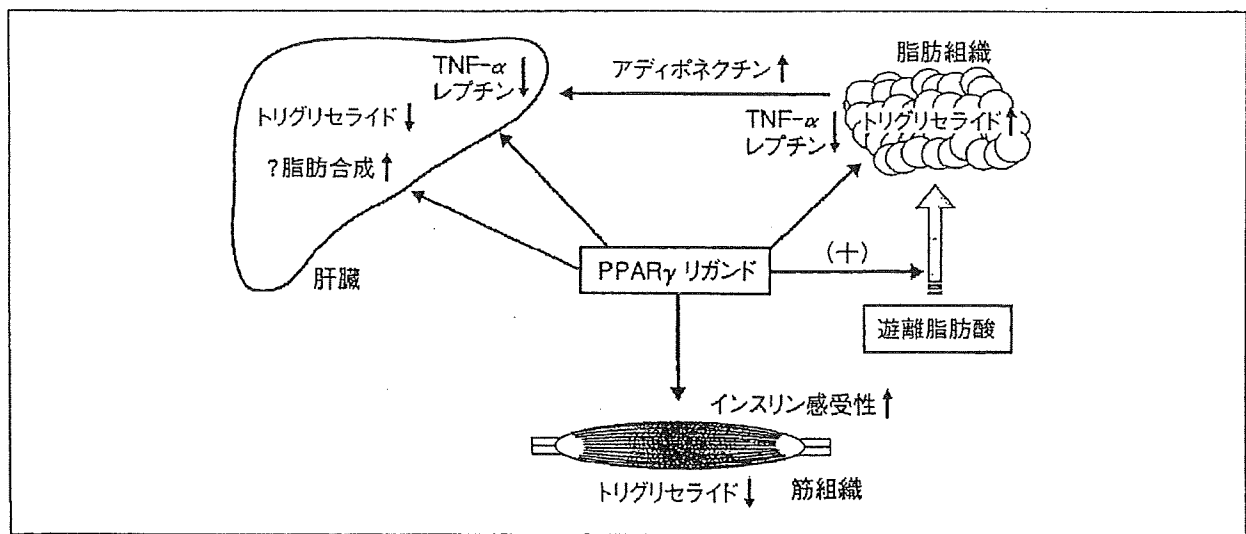


図 1 脂肪肝に対する PPAR γ リガンドの作用

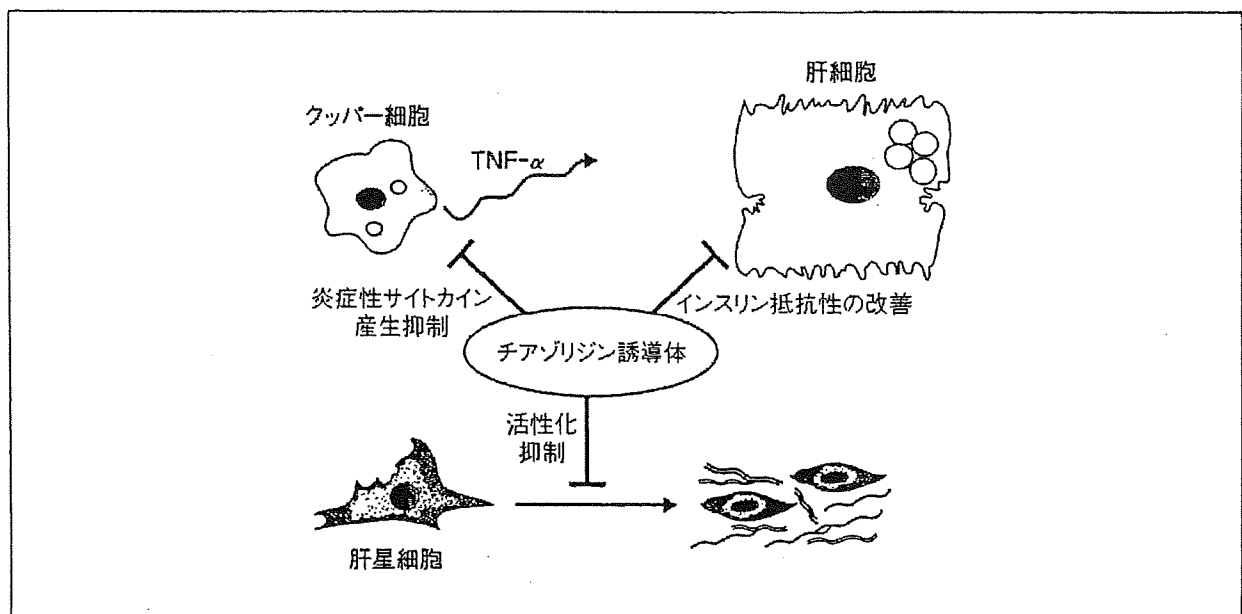


図 2 チアゾリジン誘導体の肝臓での作用

ことから、これらの諸分子に作用する薬物が有効であると考えられる。

インスリン抵抗性改善薬の筆頭にあげられるのはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) γ リガンドであるチアゾリジン誘導体であり、同系薬剤であるピオグリタゾンが NASH 治療薬としても有望視されている^{1,2)}。チアゾリジン系薬剤は、PPAR γ 作動性に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などにより、脂肪肝を改善する (図 1)。さら

に、肝局所においてもクッパー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の作用が期待できる (図 2)。また最近、私たちはメタボリックシンドロームモデル動物である KK-A γ マウスを用いて、脂肪性肝炎に伴う肝再生不全がピオグリタゾンで改善することを明らかにした³⁾。このように、ピオグリタゾンは代謝改善効果だけではなく多面的に NASH 進展を抑制する作用が期待される。一方、同系薬剤である rosiglitazone

に関しては、ランダム化比較試験 (RCT) では血清トランスアミナーゼ値や脂肪化の改善が得られたものの、炎症や線維化の改善を認めておらず⁴⁾、心血管系イベントの発症リスクを高める可能性も報告されている⁵⁾。両薬剤の薬効の違いのひとつとして脂質代謝に及ぼす影響が異なることが示されているが、チアゾリジン系薬剤の長期投与における有効性と安全性については今後の検討課題である。

一方、ビグアナイド系薬剤は、AMP キナーゼを活性化することで acetyl-CoA carboxylase 活性を抑制し、脂肪合成の転写調節に関わる SREBP (sterol regulatory element-binding protein) の発現を低下させ、肝脂肪蓄積を抑制すると考えられる。同系薬剤であるメトホルミンの脂肪性肝炎抑制効果は、当初 ob/ob マウスを用いた動物モデルでの報告が脚光を浴びたが、臨床的なエビデンスの蓄積は十分とは言いがたい。Bugianesi らは、糖尿病のない NAFLD 患者に対して、メトホルミン (2 g/日) 投与とビタミン E 投与ないし食事療法の RCT を行い、メトホルミン 12 か月投与で血清トランスアミナーゼ値の有意な低下に加え、組織学的に肝脂肪化と線維化の改善が得られたことを報告している⁶⁾。ただし、わが国での顕性糖尿病に対するメトホルミン投与用量は 250~750 mg/日であり、同薬剤単独での脂肪性肝炎に対する有用性および安全性については慎重に検討する必要がある。また、ビグアナイド系とチアゾリジン系薬剤の併用効果についても期待がもたれる。

その他、 α グルコシダーゼ阻害薬や速効型インスリン分泌促進薬 (ナテグリニド) なども NASH に対する有用性が示唆されているが、いまだエビデンスレベルは低い。

● 降圧薬

NASH をメタボリックシンドロームの部分症としてとらえると、高血圧との関連性はきわめて重要である。実際、種々の血圧調節因子が NASH の発症・増悪にも深く寄与している可能性が示唆されている。そのなかでも、特にレニ

ン・アンジオテンシン系および交感神経系の亢進状態が注目される。高血圧を合併している NASH に対しては、降圧薬の選択により肝病変の改善や進展防止を図ることが可能である。

レニン・アンジオテンシン系は、アンジオテンシノーゲンがレニン活性などを介してアンジオテンシン II (AT II) に変化することにより昇圧反応を惹起することに加え、血管リモデリングにも重要な役割を担っている。また、AT II は IRS-1 のセリンリン酸化を介してインスリン受容体下流のシグナル伝達を抑制することが知られており、AT II 1 型受容体拮抗薬 (ARB) は降圧効果以外に、抗動脈硬化、インスリン抵抗性改善などの多彩な作用が期待されている。肝臓では、AT II 1 型受容体が肝星細胞に発現しており、正常肝でも肝臓血流調節に関与している可能性が考えられるほか、AT II が肝星細胞の活性化を促進して肝線維化の増悪因子となっていることが明らかにされている。実際、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬や ARB で実験的肝線維化モデルやメチオニン・コリン欠乏 (methionine-choline-deficient: MCD) 食による脂肪性肝炎での線維化抑制効果が示されている^{7,8)}。さらに、アルドステロン阻害薬であるカンレノンが、肝星細胞の PI3K および Na^+/H^+ exchanger 活性を抑制することにより、肝線維化を抑制する可能性も示唆されている⁹⁾。

以上の基礎的背景をふまえ、NASH に対して現時点で臨床的に最も有望視されている降圧薬は ARB である。Yokohama らは、高血圧合併 NASH の 7 患者にロサルタン (50 mg/日) を 48 週間投与し、血清トランスアミナーゼ値の改善のみならず組織学的改善も得られたことを報告している¹⁰⁾。また、ARB のなかには弱いながらも PPAR γ リガンドとしての作用を有するものがあり、テルミサルタンは PPAR γ の 25~30% を活性化するパーシャルアゴニストであることが報告されている¹¹⁾。実際、ラットを用いた実験モデルでは、同剤がカロリー消費を増大し脂肪肝改善効果を有することが示されている¹²⁾。PPAR γ リガンドであるチアゾリジン誘導体 (ピオグリタゾンや rosiglitazone など) の NASH

に対する有効性が確立されつつある現在、NASH に対する各種 ARB の薬効の違いや、ARB とチアゾリジン誘導体の併用効果などにも興味をもたれる。

一方、自律神経系は、肝臓でも代謝機能調節のみならず免疫系の反応や線維化において重要な役割を果たしており、交感神経刺激が NASH の増悪因子になっている可能性が示唆される¹³⁾。肝星細胞にもアドレナリン作動性受容体が発現しており、肝星細胞の活性化や *in vivo* で肝線維化が α_1 遮断薬で抑制されること¹⁴⁾からも、交感神経系の賦活化により肝線維化が増悪することが推測される。また、肥満に伴う自律神経系の変化にも、アディポカインが関与していることが示唆されている。レプチンは自律神経系の調節に重要な役割を果たしており、代謝系への作用もその一部はレプチンの交感神経刺激作用に基づくことが明らかにされてきている。さらに、肥満に伴う高レプチン血症が、交感神経系の亢進状態を惹起することにより、高血圧発症に関与していることが示唆されている¹⁵⁾。レプチンは、それ自体が TGF- β の誘導や肝星細胞の増殖、活性化およびアポトーシス抵抗性の形成などを介して、肝線維化の増悪因子として作用することが明らかにされている^{16,17)}が、アディポカインの肝病態に及ぼす作用の少なくとも一部は自律神経系を介していると考えられる。自律神経系を介した自然免疫および腫瘍免疫の変調は、肝硬変への進行のみならず NASH からの肝発癌にも影響を及ぼしていることも十分に想定される。

自律神経系の異常に対しては、 α_1 遮断薬の使用などにより直接的に交感神経系を抑制することも可能であるが、短時間作動性のカルシウム拮抗薬投与による夜間の反跳性交感神経亢進を避けることも重要と考えられる。この点から、カルシウム拮抗薬を使用する際には、長時間作動性の薬剤を選択することが望ましい。また、一部のカルシウム拮抗薬は、それ自体が薬物性の脂肪性肝炎を惹起しうることも念頭に置く必要がある。

● 脂質異常症改善薬

NASH は肝細胞への中性脂肪を主体とした脂質の貯留をきたす病態であることから、当然ながら脂質代謝異常との関連が強く示唆される。しかし臨床的には、脂肪肝の形成と血清脂質プロファイルの変化は必ずしも一致せず、また脂質異常症改善薬で血清脂質が低下しても肝脂肪化の改善は十分に得られないこともたびたび経験される。このことは、表現型としての脂肪肝がさまざまな原因により成り立っていることを意味しており、その病態に見合った介入方法を選択する必要があることを示している。

PPAR α リガンドであるフィブラート系薬剤は β 酸化に関わる酵素群を誘導することから、脂肪酸の酸化が障害されることにより生じている肝脂肪化には有用性が高いと考えられる。実際、抗エストロゲン薬やアロマターゼ阻害薬による薬物性 NASH に対してはベザフィブラートが著効を示すことが知られている¹⁸⁾。しかし、メタボリックシンドロームに伴う高中性脂肪血症に対する同剤の有効性に比して、脂肪肝の改善度は必ずしも高くない。

高コレステロール血症に対して頻用されるスタチン系薬剤も、脂肪肝に対する有効性に関しては十分なエビデンスが得られていない。しかし、肝細胞のコレステロール含量は膜組成変化を介して細胞傷害性を規定している可能性が示唆されており、NASH 進展抑制の観点からは興味をもたれる。

脂質異常症を伴う脂肪肝の治療には脂質吸収阻害が有効であると考えられるが、陰イオン交換樹脂（コレステミド、コレステラミンなど）は長期連用時に脂溶性ビタミン欠乏などの懸念がある。コレステロールトランスポーター（Niemann-Pick C1 like 1 protein）阻害薬である新規脂質異常症治療薬であるエゼチミブは、動物実験で脂肪肝改善効果が報告されており¹⁹⁾、NASH 治療薬としての有効性が期待されている。

● 肝底護薬

ウルソデオキシコール酸 (UDCA) は利胆作用

や胆石溶解に加えて、慢性肝疾患における肝機能改善効果を有し、原発性胆汁性肝硬変やウイルス性慢性肝炎の治療薬として幅広く使用されている。UDCA の薬理作用としては、胆汁酸組成の変化を伴う胆汁流量増加作用や、肝細胞保護作用、ステロイド様作用などが知られている。

UDCA の NASH に対する臨床的有用性については、Mayo Clinic のグループのプロスペクティブ・スタディでは、UDCA 投与 (13~15 mg/kg/日) 群とコントロール (プラセボ) 群の間に有意差がないという結果であった²⁰⁾。この試験では、投与前後を比較すると、UDCA 投与群、コントロール群双方とも有意な改善傾向を認めたが、UDCA 投与でコントロール群を上回る改善が得られていない。2009 年 4 月の欧州肝臓病学会で、Ratziu らが、NASH に対する高用量 UDCA (28~35 mg/kg/日) 投与の有効性を多施設プラセボ対照二重盲検で検証し、血清 ALT 値、肝線維化マーカー (Fibro Test) および肝組織像の有意な改善が得られたことを、報告し注目されている。これらの海外データから、わが国での肝機能障害に対する保険適応用量では、NASH 治療薬として UDCA 単独で十分な効果を期待することはやや難しいと考えられる。しかし、UDCA は副作用が少なく長期服薬時の安全性がほぼ確立していることから、UDCA 単剤で NAFLD の初期治療に用いるか、あるいは他剤との併用効果を期待して投与を試みられているのが現状である。

● 抗酸化薬およびビタミン剤

NAFLD、特に NASH の病態進行には酸化ストレスがきわめて重要な役割を果たしていると考えられることから、その治療に抗酸化薬を用いることは理に適っている。実際、脂肪性肝炎動物モデルを用いた検討では、抗酸化作用を有する各種の薬剤、ビタミンやフィトケミカル (phytochemicals) に脂肪肝改善作用や抗炎症、抗線維化、さらには抗癌化作用が認められている。しかし、これらの基礎的研究の有意な結果にもかかわらず、ヒトの病態に対する有用性については十分なエビデンスが得られているとは

言いがたい。その一因として、動物実験などにおける薬品投与量の設定が高用量であることがあげられる。ポリフェノールに代表される植物性の抗酸化物質は、高用量での薬理効果を期待するためには通常の食事の範囲での摂取では困難であり、精製された製剤ないしサプリメントとして服用することが必要である。しかし、健康食品やサプリメントによる健康被害も多々報告されていることから、安易に推奨すべきではない。本人が使用を希望する場合には、本当に有用であるかどうか、また予期せぬ副作用がないかどうか、定期的に検査をしながら服用することを勧めるのが望ましい。

一方、処方薬としてのビタミン剤は、安全性が担保されている分、使用しやすい。特に、ビタミン E および C は、軽症の NASH を含む NAFLD 全般に対する初期治療として推奨できる。これらの製剤は常用量の範囲では重大な副作用がほとんどなく、通院や生活習慣改善の動機付けなど、良い意味でのプラセボ効果も期待できる。しかし、その薬効にはおのずと限界があり、治療効果が不十分であれば別の薬物治療に移行するなどの配慮も必要である。

● おわりに

メタボリックシンドロームに伴う NASH に対しては、その病態生理に立脚した治療を確立していくことが重要である。そのうえで、インスリン抵抗性に加えて、自然免疫系、自律神経系およびレニン・アンジオテンシン系などに対するアプローチが有望視される。しかし、いずれの薬剤も臨床的にはいまだ肝病態への有用性については十分なエビデンスが得られているとは言いがたい状況にある。今後、メタボリックシンドロームの全身管理の一環としての薬物療法に加えて、肝病態に特化した治療アプローチの確立が望まれる。

文献

- 1) 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 (22): 2297-307.

- 2) 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.
- 3) Aoyama T, Ikejima K, Kon K, et al. Pioglitazone promotes survival and prevents hepatic regeneration failure after partial hepatectomy in obese and diabetic KK-A^y mice. *Hepatology* 2009 ; 49 (5) : 1636-44.
- 4) Ratzliff 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.
- 5) Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007 ; 356 (24) : 2457-71.
- 6) Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 (5) : 1082-90.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Caligiuri A, De Franco RM, Romanelli RG, et al. Anti-fibrogenic effects of canrenone, an antialdosterone drug, on human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 504-20.
- 10) 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.
- 11) Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome : telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetol* 2005 ; 42 (suppl 1) : S9-16.
- 12) Sugimoto K, Qi NR, Kazdová L, et al. Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis. *Hypertension* 2006 ; 47 : 1003-9.
- 13) Li Z, Oben JA, Yang S, et al. Norepinephrine regulates hepatic innate immune system in leptin-deficient mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004 ; 40 : 434-41.
- 14) Dubisson L, Desomouliere A, Decourt B, et al. Inhibition of rat liver fibrogenesis through noradrenergic antagonism. *Hepatology* 2002 ; 35 : 325-31.
- 15) Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 1243-52.
- 16) Ikejima K, Takei Y, Honda H, et al. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 1399-410.
- 17) Lang T, Ikejima K, Yoshikawa M, et al. Leptin facilitates proliferation of hepatic stellate cells through up-regulation of platelet-derived growth factor receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 323 : 1091-5.
- 18) Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, et al. Bezafibrate for tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999 ; 353 (9166) : 1802.
- 19) Assy N, Grozovski M, Bersudsky I, et al. Effect of insulin-sensitizing agents in combination with ezetimibe, and valsartan in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 (27) : 4369-76.
- 20) Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis : results of a randomized trial. *Hepatology* 2004 ; 39 : 770-8.

4 NAFLD/NASHの 発症機序

こん かずよし いけじまけんいち
今一義・池嶋健一
 わたなべ すみお
渡辺 純夫

順天堂大学医学部消化器内科



今一義
 1996年順天堂大学医学部卒業。99年同大学医学部消化器内科入局。2002年米国ノースカロライナ大学薬理学教室留学。04年順天堂大学医学部消化器内科助手。07年より同大学医学部消化器内科助教、現在に至る。研究テーマは脂肪性肝炎および酸化ストレス。

Key words : 2 hit theory, 酸化ストレス, 小胞体ストレス

Abstract

NASHの発症機序としては、まず単純性脂肪肝を発症し、酸化ストレスや炎症性サイトカインなどの2nd hitが加わることによって脂肪性肝炎に至る、いわゆる2 hit theoryが従来より提唱され、広く受け入れられている。これまでの知見で、NASHの病態にインスリン抵抗性を基盤とした高血糖、高インスリン血症、高遊離脂肪酸血症に加え、脂肪細胞から分泌されるアディポカイン、腸管由来のエンドトキシン、自然免疫機構の異常などの複数の因子が複雑に関与していることが明らかになってきた。一方で今もなお単純性脂肪肝とNASHを発症するケースを分かつ決定的な因子は不明であり、今後さらなる研究が必要である。

はじめに

NASHの病態が注目されるようになってから約10年が経過している。NASHの発生機序として、まず肥満、高血糖から単純性脂肪肝を発症し(1st hit)、酸化ストレスや炎症細胞の活性化が加わる(2nd hit)ことによって脂肪性肝炎に至るといわれる2 hit theoryが提唱され、広く受け入れられている。NAFLD(非アルコール性脂肪性肝疾患)は単純性脂肪肝とNASHを両方含めた疾患概念だが、臨床のNAFLDの症例で単純性脂肪肝とNASHを鑑別する方法としてスコアリングシステムや超音

波、MRIを用いた様々な検討が行われてきているものの、肝生検抜きで単純性脂肪肝と初期のNASHの鑑別をするのは困難であるという状況は今日まで変わっていない。NAFLDの患者の1割程度にNASHが含まれ、NASHの2割から3割が進行性であると報告されているが、NASHの患者では肝障害による致死率が高いことが明らかになっており、NASHの発症メカニズムをより深く理解することは基礎的な面だけではなく臨床的にも極めて重要な課題である。これまでの知見で、多数の因子がNASHの病態に関与していることが明らかになってきている。ここではそれらのNASHの発症機序として知られているものを概説したい。

1. NASH/NAFLDの背景因子

臨床的に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、高血糖、糖尿病、脂質代謝異常がある。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

The pathophysiologic mechanisms of NAFLD and NASH: Kazuyoshi Kon, Kenichi Ikejima, Sumio Watanabe. Juntendo University, School of Medicine, Department of Gastroenterology.

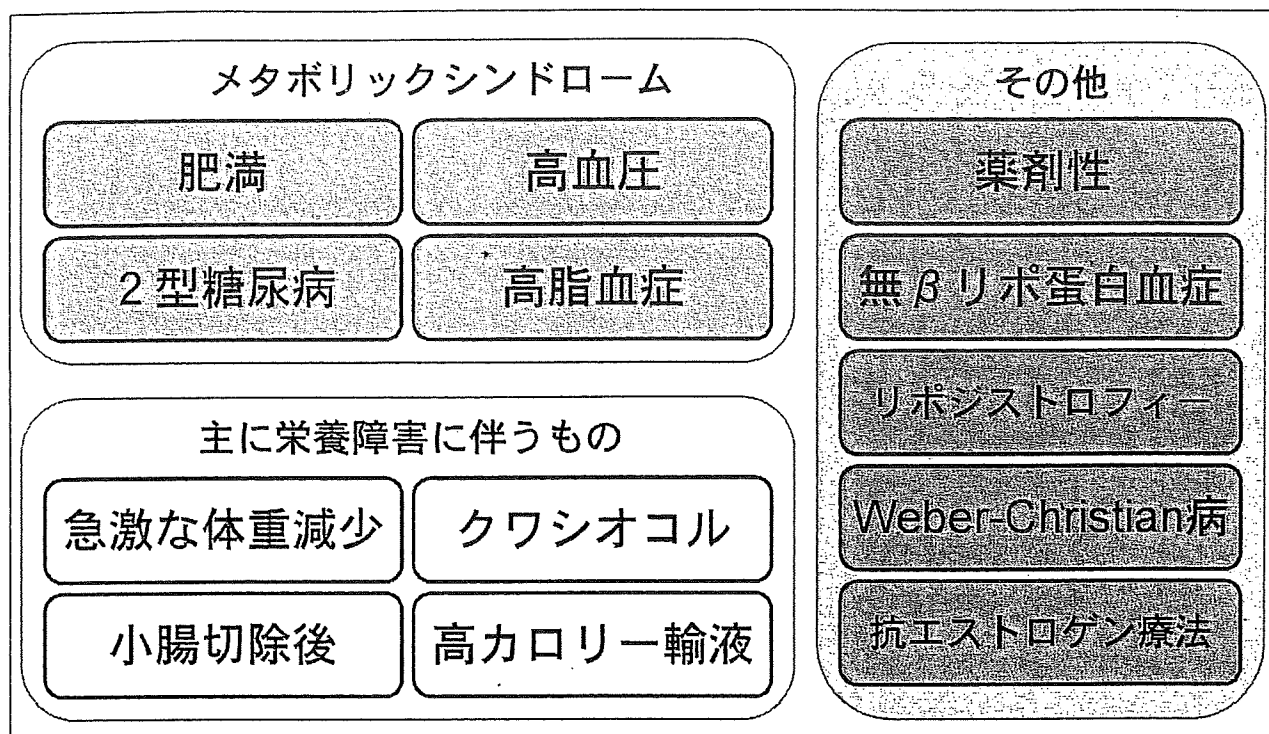


図1 NASH/NAFLDの原因疾患

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を否定する報告もある。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型慢性肝炎は厳密にはNASHとはいえないが、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。

2. 肝細胞内の脂肪蓄積

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。もっとも、肝細胞の脂肪蓄積そのものは、有害なFFAを安定した中性脂肪に置き換えることによって、肝臓を守る機構であると考えられてきた。実際、脂肪蓄積のメカニズムを直接阻害すると肝細胞のアポトーシスが誘導されることが明らかになっており、脂肪蓄積自体が病態を悪化させるというよりも、脂肪蓄積が起こるような病態自体が問題であると考えべきである。

3. NASHの発症機序

1) 2 hit theory

NASHの病理像の特徴として、肝細胞内脂肪貯留、肝細胞の膨化、肝小葉内の炎症細胞の集簇像、肝細胞周囲の線維化がある。これまでNASHの病態が形成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、広く認知されている。その後の検討で、NASHの病態にインスリン抵抗性を基盤とした高血糖、高インスリン血症、高遊離脂肪酸血症に加え、脂肪細胞から分泌されるアディポカイン、腸管由来のエンドトキシン、自然免疫機構の異常などの多数の因子が酸化ストレスや小胞体ストレスなどの障害プロセスを経て、しかも相互に影響しながら複雑に病態に関与していることが明ら

かになってきた。これらの障害機序の多くは従来の1st, 2nd hitの両方に関与し、単純にまず脂肪肝ありきと説明するのは困難になっている。とはいうものの、肝細胞の脂肪蓄積を前提とした考え方はNASHの発症機序を整理し、理解するうえで有効であることには変わりはない。すなわち、肝脂肪化を来たす病態を背景にして、肝細胞障害、炎症細胞浸潤、線維化がいかにして起こるかが問題である。

2) 肝内代謝障害と酸化ストレス

糖尿病の初期段階では血中インスリン値が高値であるにもかかわらず血糖値が正常～高値になっていることが知られており、インスリンの感受性が低下していると考えられることからインスリン抵抗性と呼称される。肥満患者では脂肪細胞から放出されるFFAが高値になっているが、FFAは肝細胞の脂肪沈着を誘導するだけではなく、ジアシルグリセロールの代謝を活発化させることによってprotein kinase C (PKC)やJun N-terminal kinase (JNK)の活性化を誘導し、IRS-1およびIRS-2の異所性セリンリン酸化を促進することによって、インスリン抵抗性を惹起する。JNKは肝細胞のアポトーシス、炎症細胞の活性化にも関与する因子であることから、JNKの活性化は肝炎への進展にも影響していると考えられる。また、FFA自体が肝細胞の脂質過酸化、小胞体ストレス、リソゾームからのカテプシンB放出を誘導し、アポトーシス、ネクローシスを引き起こすことによって肝細胞障害の原因になる。

脂質の供給が過剰になると脂質分解系も促進され、ミトコンドリアにおける β 酸化が亢進する。 β 酸化のプロセスでラジカルが誘導され、酸化ストレス亢進の原因になることがわかっている。また、ミトコンドリアはATP

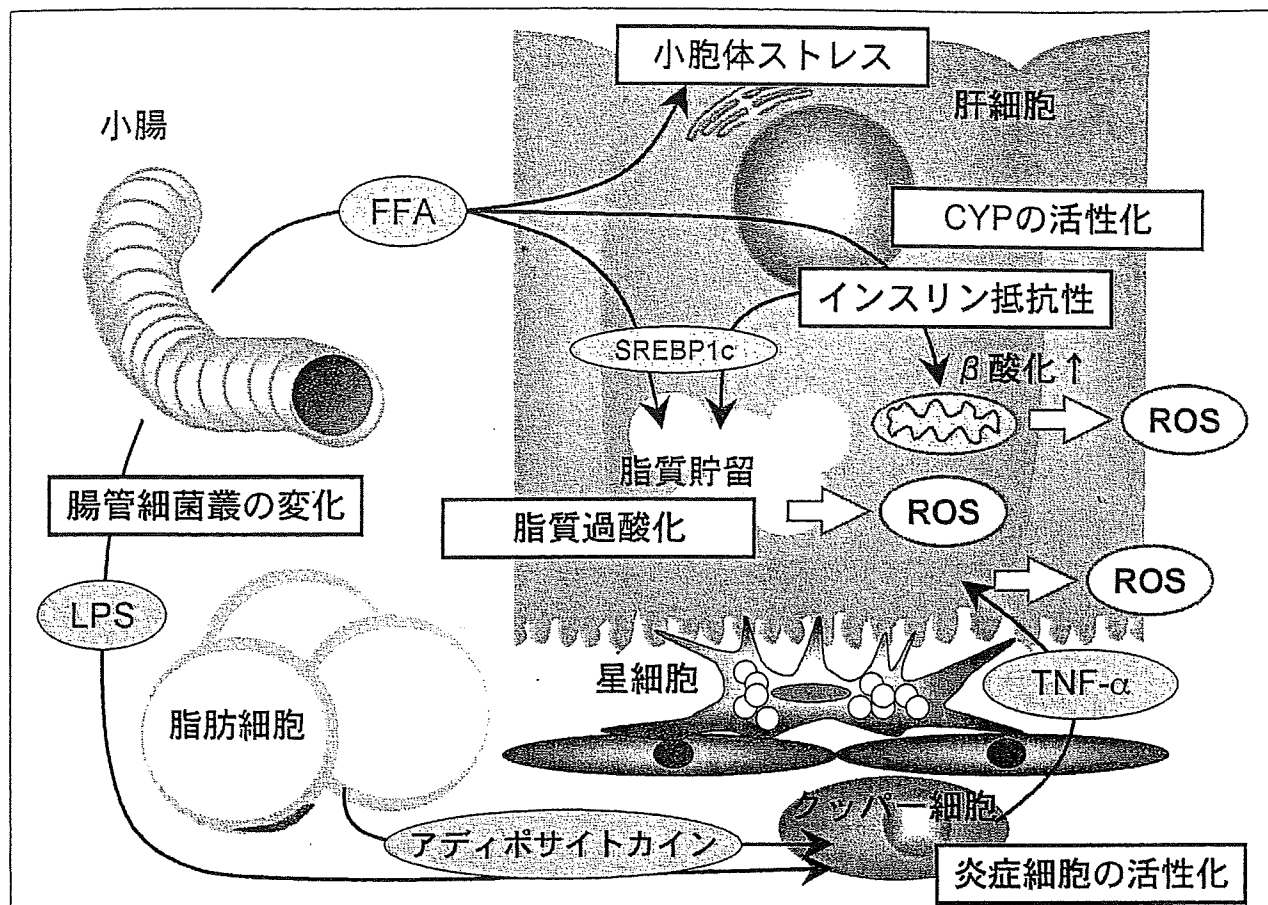


図2 NASHにおける酸化ストレスの発生メカニズム

産生の中心的役割を担っているが、酸化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産生能の低下、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。

CYP2E1はアルコールの代謝酵素であり、アルコール性肝障害で肝臓内のCYP2E1の活性が亢進していることが以前より知られていた。CYP2E1は主にミクロゾームに発現し、アルコールの代謝過程でラジカルを産生するため、CYP2E1の活性化はアルコール性肝障害の病態における酸化ストレスの主たる発生源として考えられていた。肥満患者でも

CYP2E1の活性亢進が認められ、ダイエットによって活性が低下したとの報告があり、ミクロゾーム由来のラジカルがNASHの発症に関わっている可能性がある。

また、鉄の関与も指摘されている。NASHの患者では血中フェリチンが上昇しており、鉄過剰の状態であると考えられる。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ことが知られている。NASH患者ではヘプシジンの産生低下が認められており、ヘプシジンの低下による十二指腸からの鉄の吸収が亢進し、ラジカル産生を増強させていると考えられる。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

が、本邦ではHFE遺伝子の変異は稀であり、HFE遺伝子の変異による鉄過剰は考えにくい。

3) 肝炎症細胞の活性化

炎症細胞の活性化、自然免疫の障害はNASHの病態に関わる重要な因子である。炎症細胞活性化のトリガーとしては肝細胞の壊死自体も炎症細胞の活性化を誘導するが、他の要因も関与している。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）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炎症細胞が活性化しやすい状態になっている。一方で、アディポネクチンはPPAR- α の発現を誘導する作用もあり、PPAR- α の低下は肝内の脂質産生亢進につながることから、炎症の発生のみならず肝の脂肪化にも影響していると考えられる。また、肥満患者では腸管細菌叢の変化を生じていることが知られている。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、炎症細胞の細胞膜上に発現しているToll-like receptor (TLR)を介し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、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。TLRが欠損すると、コリンメチオニン欠乏食によるNASHモデルで肝脂肪化、肝線維化が抑制されることが示されている。

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り、アルコール性肝障害で見られるような門脈循環を介した肝障害のメカニズムがNASHでも起こっている可能性がある。また、肥満マウスで肝障害

が増悪するにつれてNKT細胞の数が減少することが報告されており、我々の研究室でも*in vivo*の実験系でインスリン抵抗性の状態では肝内のNKT細胞数が低下していることを見出した。NKT細胞は、IFN- γ 、IL-4を産生し、自然免疫を活性化させる作用を有し、自然免疫の調節異常がNASHの発症機序の一端を担っていると考えられる。

4) 肝の線維化

肝細胞を取り囲むようにしてzone 3を中心に起こるpericellular fibrosisがNASHの特徴的な所見であるが、NASHにおける肝線維化は主に肝細胞壊死もしくは炎症が肝星細胞の活性化のトリガーになることによって起こると考えられている。アディポカインのひとつであるレプチンは星細胞の活性化に関わる因子であり、レプチン欠損マウスでは肝線維化が抑制される。肥満患者では血中レプチンが高値になっており、また、活性化星細胞自体もレプチンを分泌することから、肝内の高レプチン状態がNASHの線維化をより促進させている可能性がある。

おわりに

これまでの検討で、NASHの発症機序は各論ではかなり明らかになってきているものの、なぜ大半の患者が単純性脂肪肝で落ち着くにもかかわらず1割の患者がNASHに至ってしまうのか、その点については不明である。NASHの発症は予後を左右する重要なポイントであり、今後さらに臨床、基礎の両面から研究を進める必要がある。

招請講演

2. NAFLD, NASHの病態と臨床

大西 三郎 西原 利治