

lipid peroxidation products. As shown in Fig. 3a, b, the immunostaining intensity of 4-HNE in tissues from patients with NAS ≥ 5 (Fig. 3A-c and -d) was significantly greater than that seen in patients with NAS ≤ 2 (Fig. 3A-a) and patients with NAS of 3–4 (Fig. 3A-b). Spearman’s correlation analysis showed that the immunostaining intensity levels of 4-HNE had a significant negative correlation with hepatic SMP30 levels ($\rho = -0.649$, $P < 0.01$; Fig. 3c).

We investigated serum lipoprotein profiles in the patients with NAS ≤ 2 ($n = 15$) and those with NAS ≥ 5 ($n = 20$). As shown in Fig. 4, levels of large VLDL and very small LDL in patients with NAS ≥ 5 were significantly higher than those in patients with NAS ≤ 2 (5.6 ± 1.3 vs. 4.5 ± 1.2 mg/dl, $P = 0.008$ and 20.4 ± 5.4 vs. 17.0 ± 4.0 mg/dl, $P = 0.047$, respectively). There was no significant difference in the other lipoprotein subclass levels between patients with mild and advanced NASH. Both large VLDL and very small LDL levels were correlated negatively with hepatic SMP30 levels ($r = -0.379$, $P = 0.024$ and $r = -0.357$, $P = 0.035$, respectively; Fig. 5).

Discussion

In the present study, we have demonstrated for the first time, by both ELISA and immunohistochemical studies, the significant reduction of hepatic SMP30 levels in a stage-dependent manner in patients with NAFLD. An additional noteworthy finding of this study is that the hepatic SMP30 level was strongly and inversely correlated with the grade of immunohistochemical staining of 4-HNE, which is an aldehydic end product of lipid peroxidation in hepatocytes. Furthermore, we also demonstrated that hepatic SMP30 levels were significantly and positively correlated with the platelet count, and were significantly and inversely correlated with HOMA-R, serum emLDL, and serum type IV collagen 7S. It is well known that increased lipotoxicity and oxidative stress in the liver play a critical role in the progression of NAFLD. Accumulated reactive oxygen species (ROS) activate nonparenchymal cells, including Kupffer cells and hepatic stellate cells [23]. By way of a paracrine mechanism, activated Kupffer cells release transforming growth factor (TGF)- β , a known profibrotic factor that has been implicated in the activation

Fig. 2 **a** H&E staining in liver tissue from a patient with mild NASH. Many large fat droplets are noted around the central vein. **b** Oil Red O staining in liver tissue from a patient with large fat droplets. **a**, **b** $\times 200$

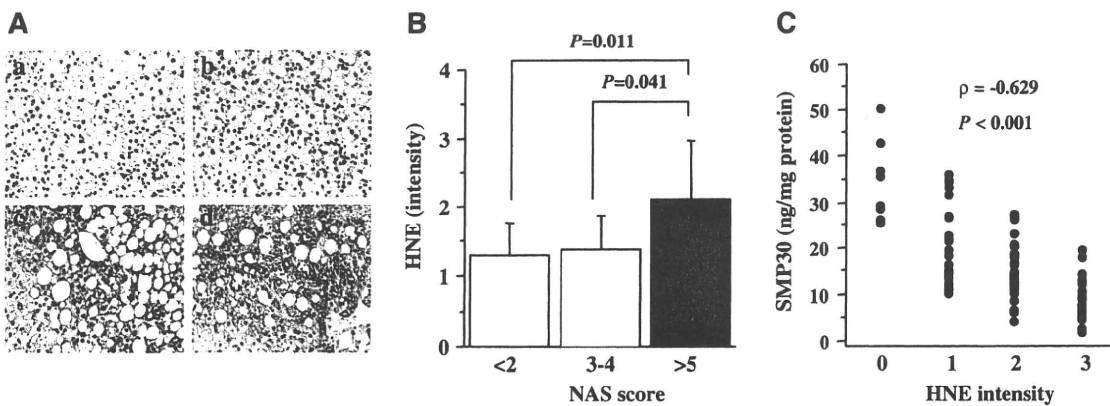
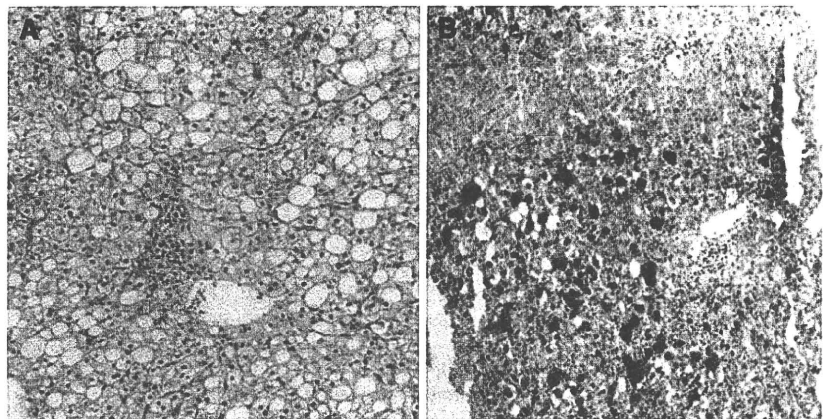


Fig. 3 **A** Immunostaining of 4-hydroxynonal (4-HNE) in liver tissues from patients with *a* NAFLD activity score (NAS) ≤ 2 , *b* NAS = 3–4, and *c*, *d* NAS ≥ 5 , $\times 200$. **B** Hepatic 4-HNE intensity in

the three patient groups classified according to the NAS scores. **c** Spearman’s correlation between hepatic SMP-30 and 4-HNE intensity

of other neighboring hepatic cells, including hepatic stellate cells [24]. Recently, Tomita et al. [25] reported that hepatic expression of TGF- β 1 was enhanced at both early and late fibrotic stages of NASH, and that elimination of hepatic ROS accumulation in the liver decreased hepatic TGF- β 1, whereas enhancement of ROS in the liver increased TGF- β 1 mRNA levels. It has also been reported that 4-HNE stimulates procollagen type I synthesis in human hepatic stellate cells [26, 27]. SMP30 maintains

calcium homeostasis by activating the calmodulin-dependent Ca²⁺-pump, and has gluconolactonase activity. Several functional studies of SMP30 have demonstrated that SMP30 plays a role as an antiapoptotic protein and antioxidant [15, 17–20, 28, 29]. Therefore, our findings strongly suggest that the reduction of hepatic SMP30 is associated with the progression of hepatic fibrosis through increased oxidative stress in the liver. In our preliminary study, hepatic SMP30 was significantly decreased in hepatitis C virus (HCV)-infected patients with cirrhosis (data not shown). It is suggested that hepatic SMP30 is decreased in cirrhotic liver by other etiologies as well as NAFLD. However, it is not known whether decreased hepatic SMP30 is a result or a cause of cirrhosis. Further studies are needed to clarify this point.

In the present study, we found that emLDL was significantly increased in an NAS-dependent fashion. Similarly, using lipoprotein profile analysis by HPLC, we also found that in patients with NAS \geq 5, serum levels of both large VLDL, which corresponds to VLDL1 (Svedberg flotation, S_f 60–400), and very small LDL were significantly higher than those in patients with NAS \leq 2. A noteworthy finding is that these lipoproteins were significantly and inversely correlated with hepatic SMP30. Griffin and Packard [30] and Packard [31] have demonstrated that large VLDL1 is a precursor of small dense LDL, and VLDL1 is preferentially produced in the liver during the development of insulin resistance. Adiels et al. [32, 33] have reported that hyperglycemia stimulates VLDL1 production in type 2 diabetes, and that overproduction of VLDL1 is significantly correlated with increased liver fat and plasma glucose in patients with type 2 diabetes. Previously, we reported that accumulation of cholesterol in the livers of SMP30-deficient (SMP30Y/–) mice was markedly higher than that in age-matched wild-type mice [16]. In the SMP30Y/– mice, mitochondrial damage and many fat droplets were observed in hepatocytes by electron microscopy [16]. Our present findings, taken together with these findings in the SMP30Y/– mice, lead us to speculate

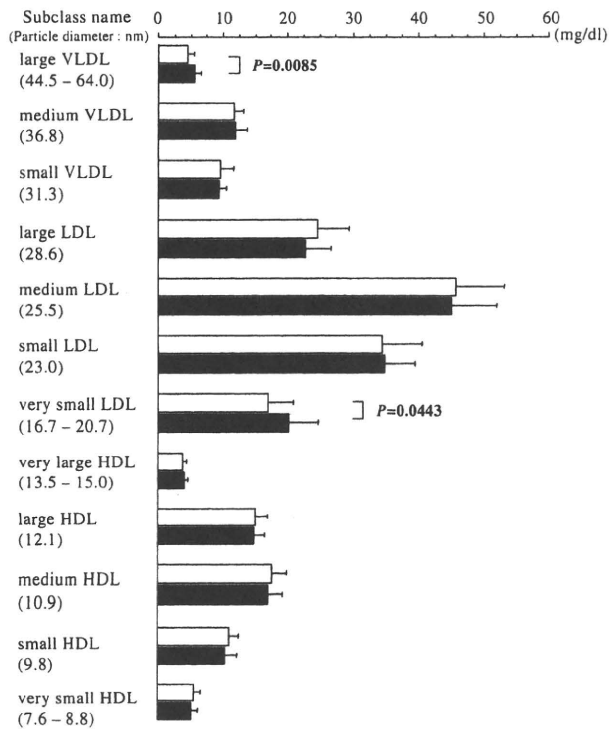


Fig. 4 Comparison of the levels of each lipoprotein subclass grouped according to particle size. The *open columns* represent data from 15 patients with NAS \leq 2 and the *closed columns* represent data from 20 patients with NAS \geq 5. *VLDL*, Very low-density lipoprotein; *LDL*, low-density lipoprotein; *HDL*, high-density lipoprotein

Fig. 5 Pearson's correlations between **a** hepatic SMP-30 and serum large VLDL (particle size 44.5–64.0 nm) and **b** between hepatic SMP-30 and serum very small LDL (particle size 16.7–20.7 nm)

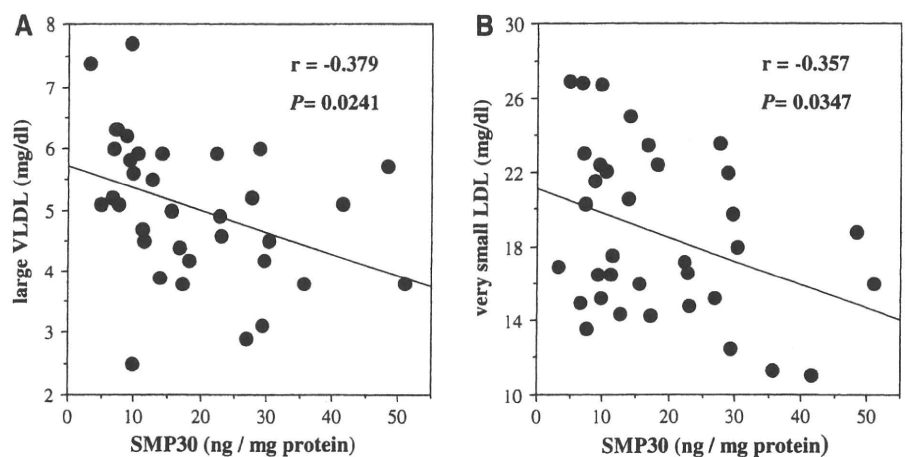
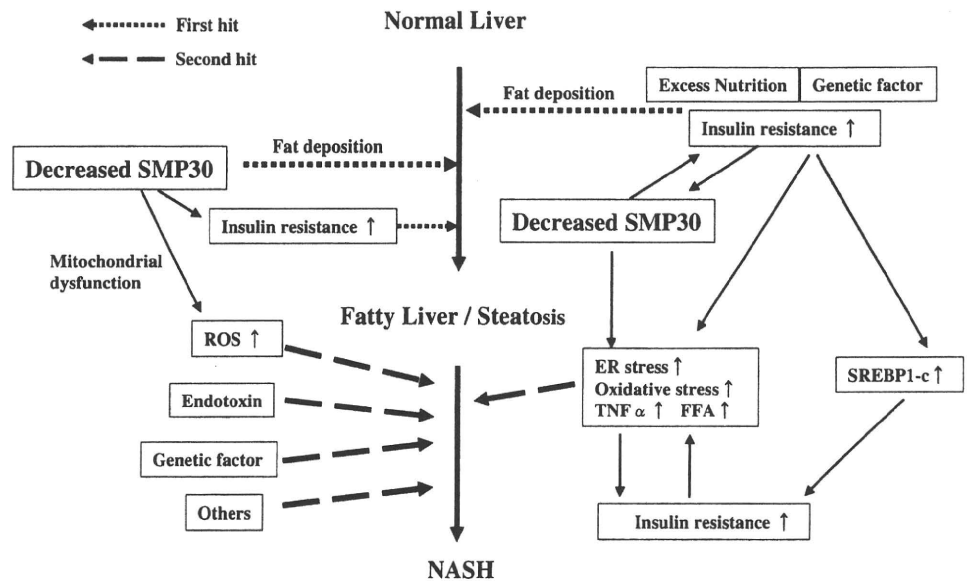


Fig. 6 Schematic diagram depicting disease progression of NAFLD according to the two-hit hypothesis, showing involvement of hepatic SMP30. FFA, free fatty acid; SREBP, sterol regulatory element-binding proteins; TNF, tumor necrosis factor



that steadily decreasing hepatic SMP30 levels are associated with the progression of hepatic insulin resistance.

In conclusion, the two-hit theory proposed by Day and James [9], in which the initial trigger is the hepatic accumulation of excessive fat, followed by the second hit of the development of oxidative stress, is widely advocated as a pathogenic mechanism for NASH. Therefore, our findings in the present study strongly suggest that SMP30 plays an important role in the pathogenesis of NAFLD (Fig. 6), and that increasing levels of SMP30 in the liver will serve as a promising target in the treatment of NASH.

Acknowledgments This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C) from the Japan Society for the Promotion of Science (Goji Hasegawa), and a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare (Takeshi Okanoue).

References

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;18:1221–31.
2. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40:1387–95.
3. Farrell GC. Non-alcoholic steatohepatitis: what is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:124–38.
4. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:434–8.
5. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313–21.
6. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for

- grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2467–74.
7. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology.* 2002;35:373–9.
8. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001;120:1183–92.
9. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology.* 1998;114:842–5.
10. Fujita T, Uchida K, Maruyama N. Purification of senescence marker protein-30 (SMP30) and its androgen-independent decrease with age in the rat liver. *Biochim Biophys Acta.* 1992; 1116:122–8.
11. Ishigami A, Maruyama N. Significance of SMP30 in gerontology. *Geriatr Gerontol Int.* 2007;7:316–25.
12. Fujita T, Inoue H, Kitamura T, Sato N, Shimosawa T, Maruyama N. Senescence marker protein-30 (SMP30) rescues cell death by enhancing plasma membrane Ca(2+)-pumping activity in Hep G2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;250:374–80.
13. Inoue H, Fujita T, Kitamura T, Shimosawa T, Nagasawa R, Inoue R, et al. Senescence marker protein-30 (SMP30) enhances the calcium efflux from renal tubular epithelial cells. *Clin Exp Nephrol.* 1999;3:261–7.
14. Kondo Y, Inai Y, Sato Y, Handa S, Kubo S, Shimokado K, et al. Senescence marker protein 30 functions as gluconolactonase in L-ascorbic acid biosynthesis, and its knockout mice are prone to scurvy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:5723–8.
15. Ishigami A, Fujita T, Handa S, Shirasawa T, Koseki H, Kitamura T, et al. Senescence marker protein-30 knockout mouse liver is highly susceptible to tumor necrosis factor- α - and Fas-mediated apoptosis. *Am J Pathol.* 2002;161:1273–81.
16. Ishigami A, Kondo Y, Nanba R, Ohsawa T, Handa S, Kubo S, et al. SMP30 deficiency in mice causes an accumulation of neutral lipids and phospholipids in the liver and shortens the life span. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;315:575–80.
17. Sato T, Seyama K, Sato Y, Mori H, Souma S, Akiyoshi T, et al. Senescence marker protein-30 protects mice lungs from oxidative stress, aging, and smoking. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174:530–7.

18. Son TG, Zou Y, Jung KJ, Yu BP, Ishigami A, Maruyama N, et al. SMP30 deficiency causes increased oxidative stress in brain. *Mech Ageing Dev.* 2006;127:451–7.
19. Kondo Y, Sasaki T, Sato Y, Amano A, Aizawa S, Iwama M, et al. Vitamin C depletion increases superoxide generation in brains of SMP30/GNL knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;377:291–6.
20. Sato Y, Kajiyama S, Amano A, Kondo Y, Sasaki T, Handa S, et al. Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;375:346–50.
21. Okazaki M, Usui S, Ishigami M, Sakai N, Nakamura T, Matsuzawa Y, et al. Identification of unique lipoprotein subclasses for visceral obesity by component analysis of cholesterol profile in high-performance liquid chromatography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:578–84.
22. Okazaki M, Usui S, Fukui A, Kubota I, Tomoike H. Component analysis of HPLC profiles of unique lipoprotein subclass cholesterol for detection of coronary artery disease. *Clin Chem.* 2006;52:2049–53.
23. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Mol Aspects Med.* 2000;21:49–98.
24. Matsuoka M, Tsukamoto H. Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell-derived transforming growth factor beta: implication for a pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis. *Hepatology.* 1990;11:599–605.
25. Tomita K, Oike Y, Teratani T, Taguchi T, Noguchi M, Suzuki T, et al. Hepatic AdipoR2 signaling plays a protective role against progression of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology.* 2008;48:458–73.
26. Parola M, Pinzani M, Casini A, Albano E, Poli G, Gentilini A, et al. Stimulation of lipid peroxidation or 4-hydroxynonenal treatment increases procollagen alpha 1 (I) gene expression in human liver fat-storing cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;194:1044–50.
27. Parola M, Pinzani M, Casini A, Leonarduzzi G, Marra F, Caligiuri A, et al. Induction of procollagen type I gene expression and synthesis in human hepatic stellate cells by 4-hydroxy-2,3-nonenal and other 4-hydroxy-2,3-alkenals is related to their molecular structure. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;222:261–4.
28. Park JK, Jeong DH, Park HY, Son KH, Shin DH, Do SH, et al. Hepatoprotective effect of Arazyme on CCl4-induced acute hepatic injury in SMP30 knock-out mice. *Toxicology.* 2008;246:132–42.
29. Jeong DH, Goo MJ, Hong IH, Yang HJ, Ki MR, Do SH, et al. Inhibition of radiation-induced apoptosis via overexpression of SMP30 in Smad3-knockout mice liver. *J Radiat Res (Tokyo).* 2008;49:653–60.
30. Griffin BA, Packard CJ. Metabolism of VLDL and LDL subclasses. *Curr Opin Lipidol.* 1994;5:200–6.
31. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt 5):1066–9.
32. Adiels M, Borén J, Caslake MJ, Stewart P, Soro A, Westerbacka J, et al. Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1697–703.
33. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J, et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia.* 2006;49:755–65.

The Lipid

別刷

 **メディカルレビュー社**

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11
湯島ファーストビル TEL (03) 3835-3041

Ⅲ. 臨床的メカニズムの解明

3. NASH患者と酸化ストレス

市立奈良病院消化器科 部長

角田 圭雄

京都府立医科大学消化器内科 教授

吉川 敏一

大阪府済生会吹田病院 院長

岡上 武

[Summary]

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の発症機序は1st hitとしての肝細胞への脂肪の蓄積に加えて、酸化ストレスを中心とした2nd hitが加わることによって発症すると推察されている。酸化ストレスの要因として遊離脂肪酸、炎症性サイトカイン、エンドトキシン、アディポカイン、鉄などがあげられるがその詳細については不明な点も多い。NASHにおいて血清や肝組織での酸化ストレスマーカーが高値を示すとの報告が散見されるが確立されたものは存在しない。NASHの治療として抗酸化療法の有用性が期待され、ビタミンEや瀉血療法は多くのデータが集積され始めているが、今後さらなる大規模臨床試験が必要である。

はじめに

近年食生活の欧米化、運動不足により肥満人口は増加の一途をたどり内臓肥満を基盤に発症するメタボリックシンドロームが問題視されている。メタボリックシンドロームの肝臓での表現型とされる非アルコール性脂肪肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) には、良好な経過をたどる単純性脂肪肝 (simple steatosis; SS) と、肝硬変、肝癌へと進展する可能性のある非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH) が含まれる¹⁾。NASHの病理学的機序は明らかではないが、Dayらが提唱した“Two hit theory”が広く受け入れられている²⁾。1st hitとして肝細胞への脂肪沈着、2nd hitとして脂肪酸代謝異常、インスリン抵抗性 (insulin resistance; IR)、アディポカイン、エンドトキシン、炎症性サイトカインなどといった酸化ストレスが関与し、NASHが発症するというものである。

NASHの病態と酸化ストレス

脂質過酸化物は好中球の遊走を促進し、肝星細胞 (hepatic stellate cells; HSC) を活性化し、コラーゲン産生を促進させる血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth

Key Words:

遊離脂肪酸 □ アディポカイン □ ビタミンE □ 鉄 □
酸化ストレス

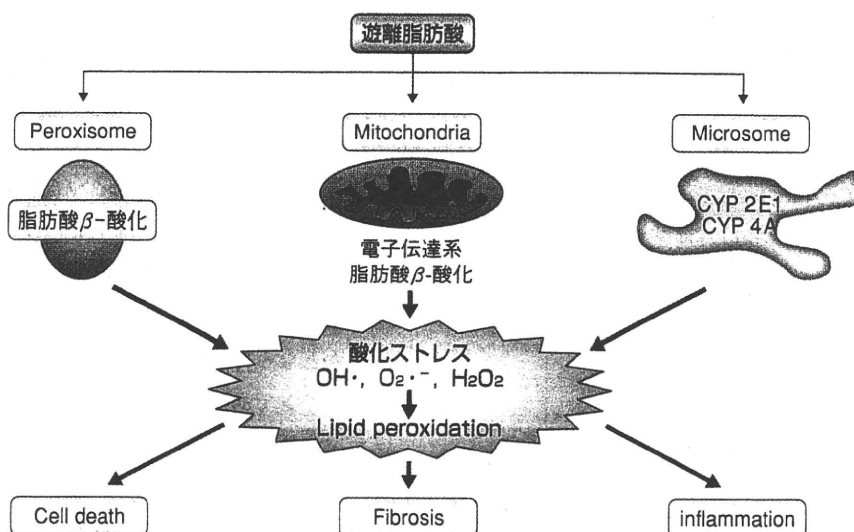


図1 遊離脂肪酸による酸化ストレスとその作用

(文献3より引用)

factor; PDGF)や形質転換増殖因子 (transforming growth factor; TGF)- β といったサイトカイン産生を亢進し、線維化を誘導する。NASHにおける酸化ストレスの要因ははまだ十分に解明されていないが、以下のようなメカニズムが推定されている。

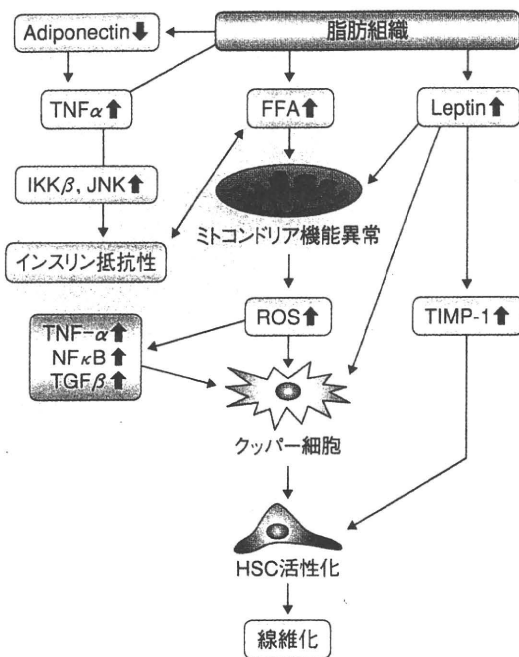
1. 遊離脂肪酸 (free fatty acid; FFA) (図1)³⁾

肥満や糖尿病に伴ってIR状態になると、食事中の中性脂肪由来の脂肪酸や末梢脂肪組織由来の脂肪酸の肝への流入量が増加する。中性脂肪合成に利用されないFFAはミトコンドリア、ペルオキシソーム、ミクロソームで代謝を受ける。ミトコンドリアでFFAが代謝される際にミトコンドリア内膜の呼吸鎖複合体による電子伝達系が活発になり、superoxideなどのラジカルが生じる。NASHではmegamitochondriaやcrystalline inclusionsなどの形態異常を示すミトコンドリアが高頻度に観察され、このミトコンドリア異常が電子伝達系の異常をきたし、活性酸素種

(ROS)の過剰産生に関連する。また過剰に産生されたROSによりミトコンドリア膜の脂質が過酸化反応を受け、さらなるミトコンドリア障害が惹起され、ROS産生が増加する。過剰なFFAにより、ミトコンドリアでの β 酸化が飽和状態になると、ペルオキシソームでの β 酸化が亢進し、その代謝過程で過酸化水素などのラジカルを生じる。ミクロソームのcytochrome P450 (CYP)によって ω 酸化が亢進し、その副産物として過酸化水素が発生し、細胞障害を惹起する。NASH患者ではアルコール性肝障害と同様にCYP2E1の発現が亢進していることが証明されている⁴⁾。また ω 酸化の代謝産物であるジカルボン酸はミトコンドリアの β 酸化を抑制すると同時にペルオキシソームでの β 酸化の基質となるので、さらに上記の機序でROS産生を助長する。

2. 炎症性サイトカイン

空回腸バイパス術後の患者でNASHが多くみられること



図② NASH発症におけるアディポカインの役割

FFA: free fatty acids, HSC: hepatic stellate cells; IKK β : inhibitor kappa kinase beta, JNK: Jun N-terminal kinase, NF- κ B: nuclear kappa beta transcriptional factor, ROS: reactive oxygen species, TGF- β : transforming growth factor beta, TIMP-1: tissue inhibitor of metalloprotease-1, TNF- α : tumor necrosis factor alpha

から、腸内細菌由来のエンドトキシンがTNF- α 、IL-6、IL-8などの炎症性サイトカインを誘導し、酸化ストレスの一因となる。TNF- α はc-Jun N-terminal kinase (JNK) やinhibitor kappa kinase beta (IKK β)などを活性化させてインスリン受容体に結合する基質 (insulin receptor substrate; IRS)をセリンリン酸化させる。その結果インスリンによるチロシン酸化が阻害されIRを惹起するのみならず、ミトコンドリアの膜透過性を亢進させ、ミトコンドリア障害からROS産生を促進する。血清TNF- α はNASHで高値を示し、NAFLD activity scoreと良好な相関を示すといった報告があるが、血清TNF- α は両者で差がないとする報告もあり、一定しない。TokushigeらによりTNF- α の一塩基多型 (TNF- α position-1031Cもし

くはTNF- α position-863A) キャリアはNASH患者において高頻度で、可溶性TNF受容体 (sTNFR)-2濃度が高いと報告している⁵⁾。またIL-6の血中、肝組織レベルはNASHで高値を示し、IRと相関する⁶⁾。

3. アディポサイトカイン(図②)

脂肪組織は単なる余剰エネルギーの貯蔵庫と考えられてきたが、近年この臓器は種々の生理活性物質“アディポサイトカイン”を分泌する巨大な内分泌臓器であることが明らかとなってきた。アディポサイトカインには炎症性サイトカインであるTNF- α 、IL-6、食欲抑制作用をもつレプチン、IR惹起作用のあるレジスチンなどの悪玉サイトカインに対して、善玉サイトカインであるアディポネクチンは肝臓へのFFAの流入を抑制し、インスリン作用を促進し、脂肪酸酸化を促進するのみならず、TNF- α の産生を抑制する作用を有する。NASH患者ではアディポネクチンが低下することが報告されているが、SSと差がないとの報告もあり、さらに多数例での解析が必要である。アディポネクチンノックアウトマウスではCYP2E1の発現を亢進して酸化ストレス状態を惹起することや、低アディポネクチン状態の患者で尿中の8-epi-prostaglandin F2が増加していることから、アディポネクチンは抗酸化作用を有すると考えられている⁷⁾。

4. 鉄

鉄はフェントン反応を介して、反応性の高いヒドロキシラジカル(\cdot OH)を生成することから、NASHにおける酸化ストレスの一因となる。NASHでは血清ferritin値が高値を示し、鉄蓄積が線維化と相関するとの報告がある一方で、関係ないとする報告もあり、一定しない⁸⁾。鉄蓄積の機序は明らかでなく、欧米ではヘモクロマトーシスの責任遺伝子であるHEF変異が示唆されたが、少なくともわが国の症例ではその関与は否定的である。Mitsuyoshiらは鉄量の増加に伴い、肝で産生され鉄吸収調節ペプチドであるhepcidinの発現が低下していることに起因するとしてい

表① NASHにおける酸化ストレスマーカーの文献的報告

報告者(年)	対象(n)	サンプル	測定項目	NASH vs. control	NASH vs. SS
Loguercio (2001) ¹⁶⁾	NAFLD (n=81) NASH/SS=34 : 14	血清 赤血球	HNE, MDA	↑	↑
Sekl (2002) ¹⁹⁾	NASH (n=17) SS (n=23) control (n=7)	肝	8-OHdG HNE	↑↑ ↑	→ →~↑
Sumida Y (2003) ²²⁾	NASH (n=25) SS (n=15) control (n=17)	血清	TRX	↑	↑
Koruk (2004) ²⁵⁾	NASH (n=18) control (n=16)	血清	GSH, MDA, NO SOD GSH-Px, GR	↑ ↓ →	
Chalassani (2004) ¹⁸⁾	NASH (n=21) control (n=19)	血清	酸化LDL, TBARS	↑	
Horoz (2005) ²⁸⁾	NASH (n=22) control (n=22)	血清	Total antioxidant response (TAR) Total plasma peroxide	↓ ↑	
Yesilova (2005) ¹⁵⁾	NAFLD (n=51) control (n=30) Viral hepatitis (n=30)	血清	MDA CuZn-SOD, カタラーゼ, コエンザイムQ	↑ ↓	
Machado (2008) ²¹⁾	NASH (n=43) control (n=33)	血清 赤血球	8-OHdG 還元型GSH, 還元型GSH/酸化型GSH比 total antioxidant status (TAS), ビタミンE GSH-Px, GR	→ ↓ ↑ →	
Fujita (2009) ²⁰⁾	NASH (n=38) SS (n=24) control (n=10)	肝	8-OHdG	↑	↑

SS: simple steatosis, HNE: 4-hydroxy-2-nonenal, MDA: malondialdehyde, 8-OHdG: 8-hydroxy deoxyguanosine, TRX: thioredoxin, GSH: glutathione, NO: nitric oxide, TBARS: thiobarbituric acid-reactive substances, SOD: superoxide dismutase, GSH-Px: glutathione peroxidase, GR: glutathione reductase

る⁹⁾。Tsuchiyaらによるレチノイン酸シグナルの減弱が鉄蓄積に寄与するとの興味ある報告¹⁰⁾もあり、今後の展開が期待される。

5. 好中球由来ミエロペルオキシダーゼ(MPO)

NASHでは肝臓内の好中球が増加し、MPO活性陽性のクッパー細胞が増加し、MPO活性化により生じた酸化修飾物がCXCケモカインを誘導するとの報告がなされた¹¹⁾。Ikuraらは酸化フォスファチジルコリン(oxPC)の免疫染色において、oxPCの発現強度がNASHの病態の進行度やMPO陽性好中球数と相関していることを明らかにしてい

る¹²⁾。

6. その他

NASH患者では飽和脂肪酸やコレステロールの摂取量が多く、不飽和脂肪酸や抗酸化ビタミンであるビタミンE、Cの摂取量が少ないと報告されており、酸化ストレスに曝露されやすい¹³⁾。また、肥満患者では腸内細菌叢が産生するエタノールによって呼気中のエタノール濃度が増加し、NASHではアルコール性肝障害と同様の組織所見を呈するとの推察もある¹⁴⁾。このようにNASHの発生に酸化ストレスが深くかかわっていると考える方には異論はないが、

表② NAFLD/NASHに対するビタミンEに関する文献的報告

報告者(年)	試験形式	対象	治療内容	期間	効果	組織学的効果
Lavine (2000) ²⁷⁾	パイロット	小児NAFLD (n=11)	ビタミンE	4~10ヵ月	ALT ↓	評価なし
Hasegawa (2001) ²⁸⁾	パイロット	NASH (n=12) SS (n=10)	ビタミンE	12ヵ月	ALT ↓ (NASHのみ) TGF-β1 ↓	NASH9例において 6例が脂肪化↓ 5例が炎症→、線維化↓
Harrison (2003) ²⁹⁾	無作為対照 比較試験	NASH (n=45)	ビタミンE+C (n=23) プラセボ (n=22)	6ヵ月	ALT ↓ (プラセボ群)	線維化↓ (ビタミンE+C群) (特に糖尿病合併例) 炎症→
Kugelmas (2003) ³⁰⁾	パイロット	NASH (n=16)	食事療法/ビタミンE (n=9) 食事療法のみ (n=7)	12週	全体としてALT ↓ (2群間に有意差なし) HA ↓, IL-6 ↓ TNF→, IL-8→	評価なし
Vajro (2004) ³¹⁾	無作為対照 比較試験	小児NAFLD (n=28)	食事療法/ビタミンE (n=14) 食事療法/プラセボ (n=14)	5ヵ月	全体としてALT ↓ (2群間に有意差なし)	評価なし
Kawanaka (2004) ³²⁾	パイロット	NASH (n=10)	ビタミンE	6ヵ月	ALT ↓, TRX ↓, TBARS ↓	評価なし
Dufour (2006) ³³⁾	無作為対照 比較試験	NASH (n=48)	ビタミンE/UDCA (n=15) プラセボ/UDCA (n=18) プラセボ/プラセボ (n=15)	2年	AST ↓, ALT ↓ (ビタミンE/UDCA群)	脂肪化↓ (ビタミンE/UDCA群)
Yakaryilmaz (2007) ³⁴⁾	パイロット	NASH (n=9)	ビタミンE	6ヵ月	AST ↓, ALT ↓, HOMA-IR ↓	脂肪化↓ 炎症→, 線維化→

SS: simple steatosis, TGF-β1: transforming growth factor β1, HA: hyaluronic acid, TRX: thioredoxin, TBARS: thiobarbituric acid-reactive substances, UDCA: ursodeoxycholic acid

酸化ストレス発生機序の詳細は今後さらに明確にされるべき課題である。

NASH患者における酸化ストレスマーカー(表①)

血清の脂質過酸化物である malondialdehyde (MDA), 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) は, NASHでは健常者やSSより高値との報告がある一方で^{15, 16)}, MDAに関してはNASHでは健常者に比較して高値を示すがむしろSSより低く, 組織の進行度とも無関係との報告¹⁷⁾もあり一定しない。NASH患者では年齢, 性別, BMIをマッチさせた対

照群と比較して酸化LDLが高値を示す¹⁸⁾。DNAの酸化ストレス障害を指標である8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) に関してSekiらはNASHではSSや健常者と比較して肝臓内の8-OHdGが上昇し, 炎症と関連すると報告し¹⁹⁾, Fujitaらは8-OHdGが鉄蓄積やIRと関連し, 瀉血により8-OHdGが低下したと報告している²⁰⁾。一方, NASHとSSでは血清の8-OHdGに差がないとの報告もある²¹⁾。

一方, 生体内の代表的還元物質である glutathione (GSH) に関しては, 血清の還元型GSHや還元型GSH/酸化型GSH比が低下しているとの報告がある²¹⁾。GSHと同様に細胞内の酸化/還元 (redox) 制御を行う蛋白としてチオレドキシン (thioredoxin; TRX) があげられる。筆者ら

は京都大学ウイルス研究所の淀井淳司博士らとの共同研究によりSSと比べてNASHではTRXが高値を示し、肝組織内の鉄の増加にともなってTRXが上昇することを報告した²²⁾。抗酸化系酵素や抗酸化物質についてはほかにも男性NAFLD患者51例(うち45例がNASH)と、年齢とBMIをマッチさせた対照群とを比較して、coenzyme Q10, CuZn-superoxide dismutase (CuZn-SOD), catalase activityなど抗酸化系酵素が低下していると報告されている¹⁵⁾。さらに、ヘム蛋白(heme)を分解し、生体から酸化ストレスを防御する役割を果たしているヘムオキシゲナーゼ-1(heme oxygenase; HO-1)はNASHではSSと比べて活性上昇を認め、血清ferritin, 肝組織中の鉄量や脂質過酸化物質と相関し、特にGSHの低下を伴う症例でHO-1の発現亢進があり、生体防御反応のひとつと考えられる²³⁾。このようにNASHにおける酸化ストレスマーカーについては少数例での報告が多く、確立されたものは存在しない。今後、簡便に測定でき、かつ肝内の酸化ストレス状態を鋭敏に反映するマーカーの開発が期待される。

NASHに対する抗酸化療法

脂溶性ビタミンの一種で代表的な抗酸化物質であるビタミンEはNASHに対する有用性が期待される(表2)。Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Research Groupは糖尿病を有しない成人NASH患者に対するビタミンE 800mg/day, ピオグリタゾン30mg/day, プラセボの第Ⅲ相試験(96週)や小児NAFLDに対するメトホルミン500mg/day, ビタミンE 400mg/day, プラセボの第Ⅲ相試験(TONIC trial)を開始しており、今後これらの結果が期待される。ほかにもGSHの前駆体であるN-アセチルシステイン, コリンの代謝物であるベタイン, 抗酸化作用を有する脂質異常症治療薬として知られているプロブコールなどが抗酸化療法として期待されている。さらに細胞質内からミトコンドリアへのアシルCoAの取り込み

に重要なL-carnitineの補充がALT値のみでなく, TNF- α やHOMA-IRを低下させ, 組織学的改善効果があると最近のRCTで明らかにされた²⁴⁾。前述のように鉄はNASHにおける酸化ストレスの一因となりうることから, 瀉血療法も広義の抗酸化療法として期待されている⁸⁾。ALTの低下のみならず, IRの改善まで期待できるとの報告もあるが, 現時点ではNASHに対する瀉血療法は保険適用がなく, 今後大規模なRCTが必要である。

おわりに

NASHの病態には多種多様の要因が関与しているがなかでも酸化ストレスの果たす役割は大きい。抗酸化療法として抗酸化物質, 除鉄療法などの有効性に関する報告が相次いでいるが, 現段階で確立されたものはなく今後の大規模臨床試験の結果に期待したい。そしてこれらの抗酸化療法によりNASHからの肝不全や肝発癌をいかに減らすことができるかが今後の最重要課題である。

文献

- 1) 岡上 武, 西原利治, 小野正文ほか: 日本肝臓学会コンセンサス神戸2009: NASHの診断と治療. *肝臓* **50**(12) 741-747, 2009
- 2) Day CP, James OF: Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* **114**(4): 842-845, 1998
- 3) Browning JD, Horton JD: Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* **114**(2): 147-152, 2004
- 4) Weltman MD, Farrell GC, Hall P et al: Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **27**(1): 128-133, 1998
- 5) Tokushige K, Takakura M, Tsuchiya-Matsushita N et al: Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *J Hepatol* **46**(6): 1104-1110, 2007
- 6) Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z et al: Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human

- nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* **103** (6): 1372-1379, 2008
- 7) Kamada Y, Takehara T, Hayashi N: Adipocytokines and liver disease. *J Gastroenterol* **43** (11): 811-822, 2008
 - 8) Sumida Y, Yoshikawa T, Okanoue T: Role of hepatic iron in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* **39** (3): 213-222, 2009
 - 9) Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y et al: Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* **39** (4): 366-373, 2009
 - 10) Tsuchiya H, Akechi Y, Ikeda R et al: Suppressive effects of retinoids on iron-induced oxidative stress in the liver. *Gastroenterology* **136** (1): 341-350, 2009
 - 11) Rensen SS, Slaats Y, Nijhuis J et al: Increased hepatic myeloperoxidase activity in obese subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol* **175** (4): 1473-1482, 2009
 - 12) Ikura Y, Ohsawa M, Suekane T et al: Localization of oxidized phosphatidylcholine in nonalcoholic fatty liver disease: impact on disease progression. *Hepatology* **43** (3): 506-514, 2006
 - 13) Musso G, Gambino R, De Michieli F et al: Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **37** (4): 909-916, 2003
 - 14) Nair S, Cope K, Risby TH et al: Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* **96** (4): 1200-1204, 2001
 - 15) Yesilova Z, Yaman H, Oktenli C et al: Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* **100** (4): 850-855, 2005
 - 16) Loguercio C, De Girolamo V, de Sio I et al: Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern Italy: main clinical, histological, and pathophysiological aspects. *J Hepatol* **35** (5): 568-574, 2001
 - 17) Bahcecioglu IH, Yalniz M, Ilhan N et al: Levels of serum vitamin A, alpha-tocopherol and malondialdehyde in patients with non-alcoholic steatohepatitis: relationship with histopathologic severity. *Int J Clin Pract* **59** (3): 318-323, 2005
 - 18) Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW: Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* **99** (8): 1497-1502, 2004
 - 19) Seki S, Kitada T, Yamada T et al: In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver diseases. *J Hepatol* **37** (1): 56-62, 2002
 - 20) Fujita N, Miyachi H, Tanaka H et al: Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **18** (2): 424-432, 2009
 - 21) Machado MV, Ravasco P, Jesus L et al: Blood oxidative stress markers in non-alcoholic steatohepatitis and how it correlates with diet. *Scand J Gastroenterol* **43** (1): 95-102, 2008
 - 22) Sumida Y, Nakashima T, Yoh T et al: Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* **38** (1): 32-38, 2003
 - 23) Malaguarnera L, Madeddu R, Palio E et al: Heme oxygenase-1 levels and oxidative stress-related parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients. *J Hepatol* **42** (4): 585-591, 2005
 - 24) Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C et al: L-carnitine supplementation to diet: A new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis-A Randomized and Controlled Clinical Trial. *Am J Gastroenterol*, 2010 (in press)
 - 25) Koruk M, Taysi S, Savas MC et al: Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Ann Clin Lab Sci* **34** (1): 57-62, 2004
 - 26) Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF et al: Measurement of the total antioxidant response using a novel automated method in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol* **5**: 35, 2005
 - 27) Lavine JE: Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* **136** (6): 734-738, 2000

- 28) Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K et al: Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* **15** (10): 1667-1672, 2001
- 29) Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P et al: Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* **98** (11): 2485-2490, 2003
- 30) Kugelmas M, Hill DB, Vivian B et al: Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* **38** (2): 413-419, 2003
- 31) Vajro P, Mandato C, Franzese A et al: Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **38** (1): 48-55, 2004
- 32) Kawanaka M, Mahmood S, Niiyama G et al: Control of oxidative stress and reduction in biochemical markers by Vitamin E treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Hepatol Res* **29** (1): 39-41, 2004
- 33) Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ et al: Swiss Association for the Study of the Liver: Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **4** (12): 1537-1543, 2006
- 34) Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B et al: Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Intern Med J* **37** (4): 229-235, 2007

カレントセラピー

別刷

月刊カレントセラピー [別刷] 2010 Vol.28 No.12 **12**月号

NASHの長期的予後と発癌

岡上 武*¹・安居幸一郎*²

abstract

非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) の自然経過と予後について記載した。NASHを3～7年間フォローした成績では、積極的な薬物療法なしで30%前後の症例で線維化が改善し、30%前後は線維化の程度は不変で、30～40%は線維化が進展しており、病期の進展要因としては年齢(高齢)と肝臓の炎症が重要であった。NASH肝硬変症例の年率発癌率は1～2%余りで、C型肝硬変の1/3～1/4程度と低頻度であるが、生命予後はC型肝硬変とほぼ同様で、肝不全で死亡する例が多く、5年生存率は75%くらいといわれている。正確な長期予後や発癌率を明らかにするには、大規模な前向き検討が必要である。

I はじめに

肥満・糖尿病・脂質異常症・高血圧など、いわゆる生活習慣病患者が増加し、生活習慣病の肝臓での表現形といわれる非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) 患者も増加している。NAFLDの20%前後は炎症や線維化を伴い、肝硬変や肝臓に進展する可能性を有する予後不良の非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) といわれている。

肥満や糖尿病患者には種々の癌の発生率が高く、特に肝癌が最も高率で、肝硬変患者の頻度も非肥満や非糖尿病患者よりも有意に高いことが報告されている。

NASHの多くは肥満・糖尿病などの生活習慣病を基礎疾患として有しており、このような患者では食事制限、運動療法を勧めることが多いために、自然経過での長期予後を明らかにすることは困難である。

II NASH/NAFLDの線維化進展因子

Matteoniら¹⁾はNAFLD 132症例を長期フォローし、NAFLDを予後良好な単純性脂肪肝 (simple steatosis : SS) と予後不良で肝硬変・肝癌に進展する危険性を有するNASHに分類した。NASHの長期予後に関してはいくつかの論文があるが、多くは症例数が20例以下で、しかもフォロー期間も数年以内のものが多い。そのなかでAdamsらは有効と思われる薬剤投与歴のない103例のNAFLD患者に対し複数回肝生検を施行し、肝組織所見の変化を観察した成績を報告している²⁾。初回肝生検と2回目の肝生検の平均間隔は3.2年 (0.7～21.3年) で、37%で肝線維化が進展し、34%は不変、29%は改善している。脂肪蓄積の程度、炎症、肝細胞風船様変性は有意に改善している。103例中、初回肝生検で線維化なし (F0) の症例が25例あり (この25例の一部はtype 3のNASHと思われる)、25例中、肝線維化がF0のままであった例は13例で、5例がF1に、3例が

*1 大阪府済生会吹田病院院長

*2 京都府立医科大学消化器内科准教授

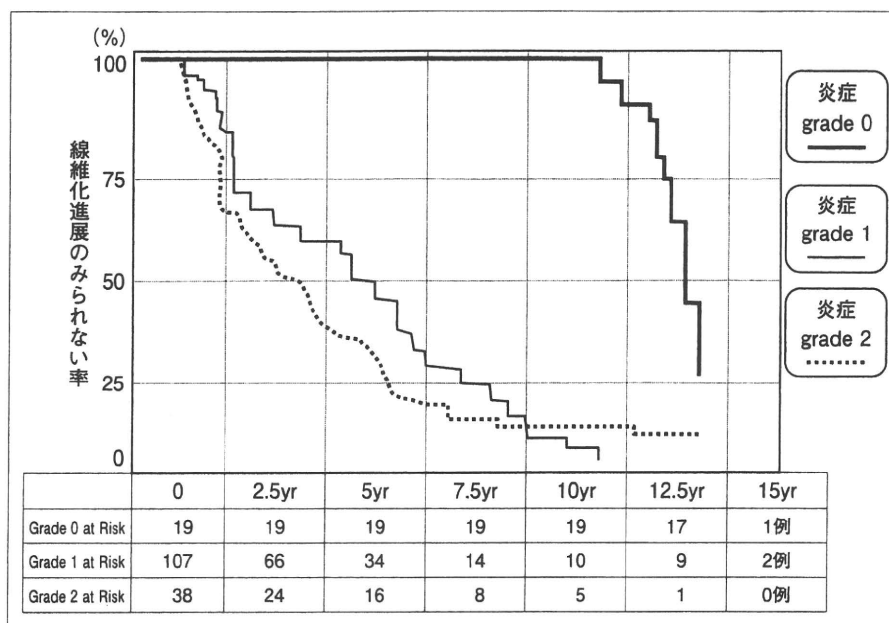


図 NASHの炎症の程度別線維化進展度の検討

炎症所見のみられない症例では長期フォローでも線維化の進展はほとんどみられないが、炎症所見を有する例では線維化が進展する例が多い。すなわち、炎症を有する例 (grade 1, 2) の線維化進展の平均年数は4.2年であるのに対し、炎症のない例 (grade 0) では13.4年であった。

[参考文献9)より引用改変]

表 NAFLDの組織学的経過

NAFLD 103例 3.2±3.0年 (0.7~21.3年) のフォロー					
初回肝生検	最終肝生検線維化の程度				
線維化程度	F0	F1	F2	F3	F4
F0	13	5	3	2	2
F1	7	2	8	4	0
F2	4	4	5	7	3
F3	2	1	6	5	4
F4	0	0	1	5	10

[参考文献2)より引用改変]

F2に、2例がF3に、2例がF4 (肝硬変) に進展している。残りの78例は線維化を伴うtype 4のNASH症例であり、その内の30例 (38%) は線維化が改善し、22例 (28%) は不変で、26例 (33%) で線維化の進展がみられている (表)。すなわち、type 4のNASH症例でも有効といわれている薬剤を投与しなくても、数年間のフォローで1/3以上の症例は線維化の改善がみられている。

フォロー中に線維化が進展した例は、肥満を伴う糖尿病合併例が多く、かつ比較的線維化進展度が軽い症例であったと報告されている。線維化進展因子としては、それ以外にインスリン抵抗性や高血圧合併も指摘されている³⁾。

Ekstedtら⁴⁾はNAFLD 129例を長期フォロー (13.7年±1.3年) した成績を発表している。SSに比べてNASH症例の生存率は低く、死亡原因の多くは心血

管障害と肝疾患関連死 (4例が肝硬変、3例が肝癌) であった。経過観察中の線維化進展に寄与する因子は、肥満の増加とインスリン抵抗性であった。

Adamsら⁵⁾はNAFLD 420例を7.6±4.0年フォローした成績を報告しており、53例が死亡し、肝疾患関連死は3番目に高頻度であったが、同時にフォローした一般人では肝疾患死は13番目であったことから、NASHの予後は不良であるが、肝疾患関連死の頻度はそれほど高くなく、高齢、糖代謝異常、肝硬変患者が肝疾患関連死の危険因子であると結論づけている。

なお、進行性の線維化予測因子としては、BMI 28kg/m²以上、年齢が50歳以上、AST/ALT比 0.8以上、QUIK score 0.294以下、HOMA-IR 6.2以上、糖尿病合併が挙げられ⁶⁾、肝組織所見のなかでは門脈域の慢性炎症の存在が指摘されている⁷⁾。そして、アジア人で非肥満のNAFLD/NASH患者では心血管障害による死亡率が有意に高いことも判明している⁸⁾。

Argoらは⁹⁾肝生検でフォローした報告例をまとめて、221例のNASHの肝線維化に及ぼす因子を解析し、年齢と初回肝生検時の炎症の存在が肝線維化進展の有意な因子であると報告した (図)。

肥満や糖尿病患者からは肝癌の発生率が高く、肝癌例の多くは進行したNASHを合併していることはよく知られている。Yatsujiら¹⁰⁾、橋本¹¹⁾はNASH肝硬変とC型肝炎硬変で5年間の発癌率を比較検討し、前者は11.3%、後者は30.5%と報告している。NASH肝硬変とC型肝炎硬変の5年生存率はそれぞれ75.2%、73.8%であり、肝硬変に進展したNASHではC型肝炎硬変と同様の予後であった^{10), 11)}。NASH肝硬変の死因は19例中15例が肝癌・肝不全で、心血管イベントはわずか1例である。海外からの報告ではSanyalら¹²⁾が152例のNASH肝硬変の10年発癌率は約10%と報告している。

なお、日本糖尿病学会は2007年に1991～2000年の10年間に死亡した糖尿病患者19,385名の死因を調査し、肝癌8.6%、肝硬変4.7%で合計13.3%が肝疾患関連死であるとしている¹³⁾。しかし、この報告では肝炎ウイルス感染や多飲者の頻度が明らかにされていないことから、糖尿病患者のなかでNASHが原因の肝疾患関連死がどれくらい占めているかは明らかでないが、糖尿病患者の肝硬変・肝癌の少なくとも半数以上はNASHであることは間違いない。

IV おわりに

多くの報告から、NASHからの発癌は高齢者で線維化の進展した例に多く、肝硬変からの発癌率はC型肝炎硬変と比較すると約1/3であるが、肝硬変進展による肝不全死が多く、NASHは肝硬変に進展すると予後不良であることが示唆されている。したがって早期に診断し、基礎となる生活習慣の改善を含めた適切な指導・投薬が重要といえる。

参考文献

- 1) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al : Nonalcoholic fatty liver disease : a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116 : 1413-1419, 1999
- 2) Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, et al : The histological course of nonalcoholic fatty liver disease : a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 42 : 132-138, 2005
- 3) Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE : Nonalcoholic fatty liver disease : predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 121 : 91-100, 2001
- 4) Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al : Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 44 : 865-873, 2006
- 5) Adams LA, Lymp JF, St Sauver JS, et al : The natural history of nonalcoholic fatty liver disease : a population-based cohort study. *Gastroenterology* 129 : 113-121, 2005
- 6) Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, et al : Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 57 : 1441-1447, 2008
- 7) Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al : NASH Clinical Research Network A list of members of the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network can be found in the Appendix : Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) : a histologic marker of advanced NAFLD - Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 49 : 809-820, 2009
- 8) Sung KC, Ryan MC, Wilson AM : The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis* 203 : 581-586, 2009
- 9) Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, et al : Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 51 : 371-379, 2009
- 10) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobar M, et al : Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 24 : 248-254, 2009
- 11) 橋本悦子 : 高度線維化NASHのコホートstudy. 分担研究報告書厚生労働省科学研究費補助金. 肝炎等克服緊急対策事業(肝炎分野)非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明と診断法・治療法の開発に関する研究, 平成20年度 総括・分担研究報告書(研究代表者 岡上 武). p24-25, 2009
- 12) Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al : Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 43 : 682-689, 2006
- 13) 堀田 饒, 中村二郎, 岩本安彦ほか : 委員会報告(糖尿病の死因に関する委員会報告) アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1991～2000年の10年間, 18,325名での検討—. *糖尿病* 50 : 47-61, 2007

NAFLD/NASH診療の医療連携パス

水野雅之* 関耕次郎* 橋本宏明*
煤村敦詩* 松本美加* 島俊英*
岡上武*

索引用語：NAFLD, NASH, 地域医療, 地域連携パス, 生活習慣病

1 はじめに

いわゆる生活習慣病に伴う肝障害“非アルコール性脂肪性肝障害(NAFLD)”はわが国の生活スタイルの欧米化に比例して増加し、もっとも高頻度の肝疾患となっている。しかし、本疾患に対する医師の認識は不十分であり、その意味からもウイルス性肝疾患、腫瘍性疾患と同様に地域連携が重要である。

本稿では、本院での慢性肝疾患地域連携パス、特にNASH/NAFLD連携パスについて紹介する。

2 肝疾患医療連携パス

第5次医療法改正(2007年4月施行)において、医療機能の分化・連携を推進し、切れ目のない医療を提供すること、在宅医療の充実を図ることが打ち出された。疾病の種類や進行度によって、疾患の診療が異なるため、効率的な医療のためには、医療機関の機能分化

と連携による「地域完結型医療」の実現が不可避である。地域連携パスは連携の質の確保と向上のツールとして注目されている。

従来、肝疾患は地域連携パス加算の対象外であり、保険診療上の加算はなかったが、2010年の改定において、循環型(双方向型)パスとしては初めて、肝炎インターフェロン治療に関する連携パスに加算がついた。今回の改定で循環型パスでの加算の対象になった疾患は、がん診療と肝炎診療のみであり、このことから肝疾患での地域連携が重要視されていることがわかる。今後他の肝疾患における加算対象疾患も拡大する可能性がある。

われわれの病院で用いている肝疾患医療連携パスは以下の5つである。1. 肝疾患診断医療連携パス 2. 慢性肝炎医療連携パス 3. C型慢性肝炎IFN療法医療連携パス 4. 肝硬変医療連携パス 5. NASH・NAFLD医療連携パス(図1)。2008年4月から2010年3月までに肝疾患医療連携パスを適応した例はまだま

Masayuki MIZUNO et al : Liaison critical path for NAFLD/NASH patients

*大阪府済生会吹田病院肝臓病センター [〒564-0013 大阪府吹田市川園町1-2]

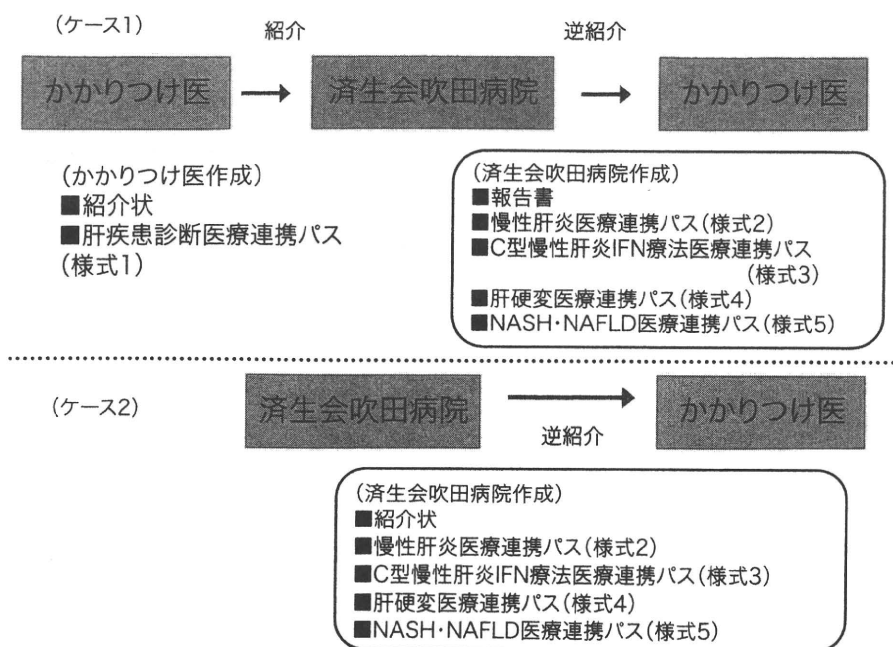


図1 大阪府済生会吹田病院での肝疾患医療連携パスの流れ

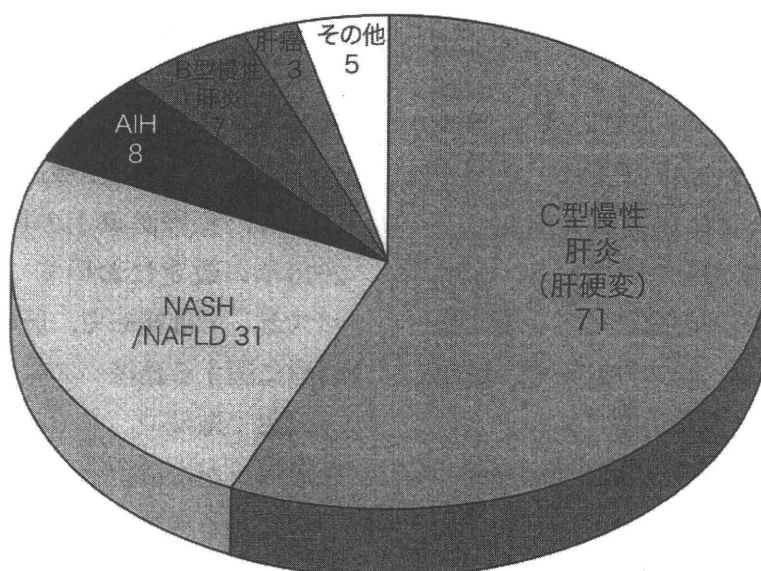


図2 大阪府済生会吹田病院で2008年4月から2010年3月までに肝疾患医療連携パスを適応した125件の疾患別分類

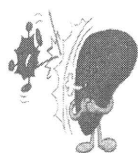
だ一部で125件にすぎないが、その内訳は31件がNASH/NAFLDであった(図2)。本稿ではNASH/NAFLDに関連するパスについて述べる。

3 生活習慣病とNASH

NAFLD/NASH患者の多くは生活習慣病を

背景にもち、本邦成人男性では、肥満・糖尿病・高血圧・脂質異常症を伴わない場合のNAFLDの発生率は約25%で、リスクファクターが1つあると43%、2つでは72%と、生活習慣病の合併に伴い、NAFLDの頻度は高くなる¹⁾。渡邊らはNAFLDのうち、肥満の合併は55.2%、高血圧は50.9%、糖尿病は

第5回肝臓病を考える会



日時：平成21年4月11日(土)
16時30分～18時00分
会場：済生会吹田病院
東館2階 センターホール

【症例提示】16:30～16:45

【医療連携バスについて】16:45～17:00

【講演】座長 大浦医院 大浦 元孝 先生

【I】17:00～17:30

本院における糖尿病とNAFLD症例の解析

済生会吹田病院 消化器内科 榎村 敦詩 先生

【II】17:30～18:00

NASH肝硬変の血液生化学検査値と腹腔鏡像

済生会吹田病院 消化器内科科長 島 俊英 先生

- * 会終了後に懇親会を予定しております。
- * 参加費500円を徴収させていただきます。
- * 大阪府医師会の生涯教育講座(3単位)を申請しております。



済生会吹田病院 第9回肝臓病教室のお知らせ

済生会吹田病院消化器スタッフより、肝臓病でお困りの患者様を対象に、第9回目の肝臓病教室を開催します。
関心のある方は、ぜひご参加ください！
ご家族の方の参加も歓迎いたします！

参加ご希望の方は、「済生会吹田病院 センター受付」まで、お声掛けもしくはお電話(内線:3190)ください。
たくさんのご参加をスタッフ一同お待ちしております。

記

日時：2010年6月5日(土)13時30分～15時10分

場所：済生会吹田病院東館2F センターホール

参加費無料！！

テーマ：生活習慣病と肝臓

軽い運動を予定しているの、動きやすい服装で



講師：消化器、肝臓病センター医師

薬剤部・看護部・栄養科、リハビリテーション科他

お問い合わせ&申し込み 済生会吹田病院 06-6382-1521(代表)

a	b
c	

図3

- 地域の実地医家との勉強会ポスター
- 肝臓病教室のポスター
- 肝臓病教室の様子

36.9%、脂質異常症は69.0%であり、NAFLDは生活習慣病を合併する頻度が高いこと、また、肥満、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常を全く伴わない場合のNAFLDの発生率は6.7%と極めて少なく、生活習慣病の合併数が増加するにしたがって、NAFLDの頻度は増加し、1つ該当すると21.2%、2つ該当すると38.3%、3つ該当すると63.1%に増加すると報告している²⁾。

わが国のNAFLD罹患者は1,000万人を超

えると推計され、最近はその20%がNASHと推定されている。NASHは肝硬変・肝臓癌に進展する可能性のある病態であり、適切な診断が必要である。NASHの診断は、肝生検での病理診断によってなされるが、すべてのNASH患者が適切に診断されているとはいえないのが現状である。

NASH患者が適切に診断されていない原因の一つは、生活習慣病患者の多くが循環器や糖尿病外来でフォローされ、肝臓外来で診療