

	のメカニズムの検討				
今一義, 池嶋健一, <u>渡辺純夫</u>	特集 肝臓と代謝疾患 NAFLD/NASHの発症機序.	BIO Clinica	24(13)	1154-1158	2009
<u>Watanabe S</u> , Yaginema R, <u>Ikejima K</u> , Miyazaki A.	Liver diseases and metabolic syndrome	<i>J. Gastroenterol</i>	43	509-518	2008
Uchiyama A, Kim JS, Kon K, Jaeschke H, <u>Ikejima K</u> , <u>Watanabe S</u> Lemasters JJ.,	Translocation of Iron from Lysosomes into Mitochondria is a Key Event During Oxidative Stress-Induced Hepatocellular Injury.	<i>Hepatology</i>	48(5)	1644-54,	2008
池嶋健一, 青山友則, <u>渡辺純夫</u>	特集 肝疾患と糖代謝, 脂質代謝 V I. 糖代謝および脂質代謝異常と肝臓 4. 脂肪肝と肝切除.	肝胆膵	56(1)	119-125	2008
内山明, 池嶋健一, 今一義, <u>渡辺純夫</u> .	特集II 鉄代謝と消化器疾患 酸化ストレスに伴う肝細胞障害における鉄イオンの細胞内動態と細胞死への影響.	消化器科	46(2)	229-233	2008
池嶋健一, <u>渡辺純夫</u> .	特集 肥満へのアプローチ 肥満症・メタボリックシンドロームの治療・管理 (合併症の診断と治療) 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) .	治療	90(5)	1727-1732	2008
今一義, 池嶋健一, <u>渡辺純夫</u>	特集 NASH/NAFLDの臨床および研究の進歩 NASH/NAFLDの成因と病態.	Medical Science Digest	36(7)	27-30	2008
柳沼礼子, 池嶋健一, <u>渡辺純夫</u> .	第42回日本成人病(生活習慣病)学会:「教育講演」より脂肪肝から肝臓へ—NASHの病態を考える.	成人病と生活習慣病	38(5)	539-545	2008

内山明, 池嶋健一, 今一義, 渡辺純夫.	特集 肝病態生理研究 のあゆみ 12. 酸化ス トレスに伴う肝細胞障 害における鉄イオンの 細胞内動態と細胞死へ の影響.	薬理と治療 (JPT)	36 suppl	S159-S164	2008
青山友則, 池嶋健一, 今一義, 山形寿文, 柳 沼礼子, 山科俊平, 渡 辺純夫.	特集 肝病態生理研究 のあゆみ 19. KK-Ay マウスにおける肝再生 不全-Pioglitazoneに よる改善効果の検討 .	薬理と治療 (JPT)	36 suppl	S197-S199	2008
柳沼礼子, 池嶋健一, 福原京子, 青山友則, 今一義, 水井智和, 山 科俊平, 鈴木聡子, 渡辺純夫.	特集 肝病態生理研究 のあゆみ 27. NAFL D患者に対する低用量 ピオグリタゾン投与の 有用性について.	薬理と治療 (JPT)	36 suppl	S239-S241	2008
Hashimoto E, Tokus hige K.	Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH.	J Gastroentero l.	46 Suppl 1	63-9	2011
Tokushige K, Hashi moto E, Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Shiratori K	Prospective study of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis in comparison with hepatocellular carcinoma caused by chronic hepatitis C.	J Gastroentero l.	45	960-7	2010
Tokushige K, Hashi moto E, et al.	Clinical significance of serum ornithine carbamoyltransferase in patients with non-alcoholic steatohepatitis	Hepatol Re s.	39	939-43	2009
Tokushige K, Hashi moto E, et al.	Influence of adiponectin gene polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic	J Gastroentero l.	44	976-82.	2009

	fatty liver disease				
Taniai M, <u>Hashimoto E</u> , et al.	Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with colestimide.	Hepatol Res.	39	685-93.	2009
Tobari M, <u>Hashimoto E</u> , et al.	Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography.	Intern Med.	48	739-46.	2009
<u>Hashimoto E</u> , et al.	Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis.	J Gastroenterol.	44 Suppl 19	89-95.	2009
Yatsuji S, <u>Hashimoto E</u> , 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	248-54	2009
<u>Hashimoto E</u> ,	Will non-invasive markers replace liver biopsy for diagnosing and staging fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis?	J Gastroenterol Hepatol.	24	501-3	2009

Komatsu M, Yazaki M, Tanaka N, Sano K, <u>Hashimoto E</u> , Takei Y, Song YZ, Tanaka E, Kiyosawa K, Saheki T, Aoyama T, Kobayashi K.	Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease.	J Hepatol.	49	810-20	2008
Nakamura S, Konishi H, Kishino M, Yatsuji S, Tokushige K, <u>Hashimoto E</u> , Shiratori K.	Prevalence of esophagogastric varices in patients with non-alcoholic steatohepatitis.	Hepatol Res.	38	572-9.	2008
Tokushige K, Yatsuji S, <u>Hashimoto E</u> , Kabutake A, Tobari M, Taniai M, Shiratori K.	Familial aggregation in patients with non-alcoholic steatohepatitis.	Intern Med.	47	405-10.	2008
<u>Yasui K</u> , Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Kanemasa K, Matsubara H, Okanoue T, Yoshikawa T.	Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease.	Metabolism			In press
Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, <u>Yasui K</u> , Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Okanoue T.	Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease.	J Gastroenterol	46	101-107	2011
Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, <u>Yasui K</u> , Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Okanoue T	A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7s for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease	J Gastroenterol	46	257-268	2011

Sumida Y, Yonei Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Hibino S, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, <u>Yasui K</u> , Minami M, Itoh Y, Naito Y, Yoshikawa T, Okanoue T.	Lower circulating levels of dehydroepiandrosterone, independent of insulin resistance, is an important determinant of severity of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients.	Hepatol Res	40	901-910	2010
<u>Yasui K</u> , Harano Y, Mitsuyoshi H, Tsujik K, Endo M, Nakajima T, Minami M, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yoshikawa T, Okanoue T.	Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus.	J Gastroenterol	45	95-104	2010
Tsujik K, <u>Yasui K</u> , Gen Y, Endo M, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taniwaki M, Tanaka S, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T.	PEG10 is a probable target for the amplification at 7q21 detected in hepatocellular carcinoma.	Cancer Genet Cytogenet	198	118-125	2010
Miyagi T, <u>Takehara T</u> , Uemura A, Nishio K, Shimizu S, Kodama T, Hikita H, Li W, Sasakawa A, Tatsumi T, Ohkawa K, Hayashi N.	Absence of invariant natural killer cells deteriorates liver inflammation and fibrosis in mice fed with high-fat-diet.	J Gastroenterol	45	1247-1254	2010

Hikita H, <u>Takehara T</u> , Shimizu S, Kodama T, Li W, Miyagi T, Hosui A, Ishida H, Ohkawa K, Kanto T, Hiramatsu N, Yin X, Hennighausen L, Tatsumi T, Hayashi N.	Mcl-1 and Bcl-xL cooperatively maintain integrity of hepatocytes in developing and adult murine liver.	<b>Hepatology</b>	50	1217-1226	2009
Kamada Y, <u>Takehara T</u> , Hayashi N.	Adipocytokines and liver disease.	<b>J Gastroenterol</b>	<b>43</b>	811-822	2008
Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, <u>Saibara T</u> , Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, Okanoue T; Japan Nash Study Group, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma.	Clin Gastroenterol Hepatol.		In press	2011
Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD).	A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease.	J Gastroenterol	46	257-268	2011
Asanuma T, Ono M, Kubota K, Hirose A, Hayashi Y, <u>Saibara T</u> , Inanami O, Ogawa Y, Enzan H, Onishi S, Kuwabara M, Oben JA.	Super paramagnetic iron oxide MRI shows defective Kupffer cell uptake function in non-alcoholic fatty liver disease.	<b>Gut</b>	59	258-266.	2010

Toda K, Hayashi Y, Saibara T.	Deletion of tumor necrosis factor-alpha receptor type 1 exacerbates insulin resistance and hepatic steatosis in aromatase knockout mice.	Biochim Biophys Acta	1801	655-664	2010
Yoshioka S, Hamada A, Jobu K, Yokota J, Onogawa M, Kyotani S, Miyamura M, Saibara T, Onishi S, Nishioka Y.	Effects of Eriobotrya japonica seed extract on oxidative stress in rats with non-alcoholic steatohepatitis.	J Pharm Pharmacol.	62	241-246	2010
Takeuchi T, Iwasaki S, Miyazaki J, Nozaki Y, Takahashi M, Ono M, Saibara T, Furihata M.	Matrix metalloproteinase-1 expression in splenic angiosarcoma metastasizing to the serous membrane.	Int J Clin Exp Pathol.	3	634-639	2010
Enya M, Horikawa Y, Kuroda E, Yonemaru K, Tonooka N, Tomura H, Oda N, Yokoi N, Yamagata K, Shihara N, Iizuka K, Saibara T, Seino S, Takeda J.	Mutations in the small heterodimer partner gene increase morbidity risk in Japanese type 2 diabetes patients.	Hum Mutat	29	E271-277.	2008
Toda K, Okada T, Hayashi Y, Saibara T	Preserved tissue structure of efferent ductules in aromatase-deficient mice.	J Endocrinol	199	137-146	2008
Hayashi Y, Toda K, Saibara T, Okamoto S, Osanai M, Enzan H, Lee GH	Expression of fascin-1, an actin-bundling protein, in migrating hepatoblasts during rat liver development.	Cell Tissue Res	334	219-226	2008
馬渡誠一, 宇都浩文, 坪内博仁	慢性肝疾患と動脈硬化	日本臨牀	69	153-157	2010
Uto H, Kanmura S, Takami Y, Tsubouchi H.	Clinical proteomics for liver disease: a promising approach for discovery of novel biomarkers	Proteome Sci	8	70	2010

Takami Y, Uto H, Tamai T, Sato Y, Ishida Y, Morinaga H, Sakakibara Y, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nakajima T, Okanoue T, Tsubouchi H	Identification of a novel biomarker for oxidative stress induced by hydrogen peroxide in primary human hepatocytes using the 2-nitrobenzenesulfen yl chloride isotope labeling method	Hepatol Res	40	438-445	2010
今村也寸志, 宇都浩文, 坪内博仁	飲酒とNAFLD.	臨床栄養 (臨時増刊 号)	116	758-761	2010
濱邊絢香, 宇都浩文, 今村也寸志, 坪内博仁	本邦におけるNA SH/NAFLDの 頻度, 生活習慣病を 伴わないNAFL Dの頻度.	肝胆膵	60	901-906	2010
宇都浩文、田ノ上史 郎、坪内博仁	非アルコール性脂 肪肝炎：NASH	臨床栄養	114	737-742	2009
宇都浩文、瀬戸山仁 、坪内博仁	消化器疾患患者に おける生活習慣病 —その対策と治療	消化器の臨 床	12	237-245	2009
宇都浩文、呉 建、 坪内博仁	NASHの診断1～バイ オマーカー～	治療学	43	1059- 1064	2009
宇都浩文、上村修司、 坪内博仁	特集 非アルコー ル性脂肪性肝炎（ NASH）研究をめぐる 新展開～NASHの治 療～	最新医学	63	25-30	2008
宇都浩文、 橋元慎一、坪内博仁	NASH/NAFLDの臨床 及び研究の進歩～ NASH/NAFLDとメタ	Medical Science Digest	34	19-22	2008



	ポリックシンドローム～				
Imamura Y, <u>Uto H</u> , Oketani M, Hiramine Y, Hosoyamada K, Sho Y, Hiwaki T, Baba Y, Tahara K, Kubozono O, Kusano K, Tsubouchi H :	Association between changes in body composition and the increasing prevalence of fatty liver in Japanese men.	Hepatol Res	38	1083-1086,	2008
Murakami, Y., Toyoda, H., Tanaka, M., Kuroda, M., Harada, Y., <u>Matsuda, F.</u> , Tajima, A., Kosaka, N., Ochiya, T. and Shimotohno, K.	The Progression of Liver Fibrosis Is Related with Overexpression of the miR-199 and 200 Families.	PLoS One	6(1)	e16081	2011
Takahashi, M., Saenko, V. A., Rogounovitch T. I., Kawaguchi, T., Drozd, V. M., Takigawa-Imamura, H., Natallia M. Akulevich, N. M., Ratanajaraya, C., Mitsutake, N., Takamura, N., Danilova, L. I., Lushchik, M. L., Demidchik, Y. E., Heath, S., Yamada, R., Lathrop, M.,	The <i>FOXE1</i> locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl.	Hum. Mol. Genetics.	19 (12)	2516-2523	2010

<u>Matsuda, F.</u> and Yamashita, S.					
Nalpas, B., Lavalie-Meziani, R., Plancoulaine, S., Jouanguy, E., Nalpas, A., Munteanu, M., Charlotte, F., Ranque, B., Patin, E., Heath, S., Fontaine, H., Vallet-Pichard, A., Pontoire, D., Bourlière, M., Casanova, J. L., Lathrop, M., Bréchet, C., Poynard, T., <u>Matsuda, F.</u> , Pol, S. and Abel, L.	Interferon- $\gamma$ receptor 2 gene variants are associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection.	Gut.	59	1120-1126	2010
Hirosawa, K., Kawaguchi, T., <u>Matsuda, F.</u> and Yamada, R.	Estimation of P-value of MAX test with double triangle diagram for 2x3 SNP case-control tables	Genet. Epidemiology.	34	543-551	2010
Wahlberg K, Jiang J, Rooks H, Jawaid K, <u>Matsuda F</u> , Yamaguchi M, Lathrop M, TheinS L andBest S.	The HBS1L-MYB intergenic interval associated with elevated HbF levels shows characteristics of a distal regulatory region in erythroid cells.	Blood	114(6)	1254-1262	2009

Nakanishi H, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Yamashiro K, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Iida T, Matsuo K, Tajima K, Yoshimura N and <u>Matsuda F.</u>	A Genome-Wide Association Analysis Identified a Novel Susceptible Locus for Pathological Myopia at 11q24.1.	PLoS Genetics	5(9)	e1000660	2009
Misu H, <u>Takamura T</u> , Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S, Ishikura K, Ando H, Takeshita Y, Ota T, Sakurai M, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Miyamoto K, Kubota T, Kubota N, Kadowaki T, Kim HJ, Lee IK, Minokoshi Y, Saito Y, Takahashi K, Yamada Y, Takakura N, Kaneko S	A liver-derived secretory protein, selenoprotein p, causes insulin resistance.	<i>Cell Metab</i>	12	483-495	2010
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.	<i>Diabetes Care</i>	33	284-286	2010

Komura T, Sakai Y, Honda M, <u>Takamura T</u> , Matsushima K, Kaneko S	CD14+ monocytes are vulnerable and functionally impaired under endoplasmic reticulum stress in patients with type 2 diabetes.	<i>Diabetes</i>	59	634-643	2010
Sakurai M, <u>Takamura T</u> , Miura K, Kaneko S, Nakagawa H	Abnormal liver function tests and metabolic syndrome--is fatty liver related to risks for atherosclerosis beyond obesity?	<i>Intern Med</i>	48	1573-1574	2009
Nakamura S, <u>Takamura T</u> , Matsuzawa-Nagata N, Takayama H, Misu H, Noda H, Nabemoto S, Kurita S, Ota T, Ando H, Miyamoto K, Kaneko S	Palmitate induces insulin resistance in H4IIEC3 hepatocytes through reactive oxygen species produced by mitochondria	<i>J Biol Chem</i>	284	14809 - 14818	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	<i>Clin Exp Hypertens</i>	31	201-207	2009
Ando H, <u>Takamura T</u> , Matsuzawa-Nagata 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	<i>Diabetologia</i>	52	329-335	2009

## IV. 研究成果の刊行物・別冊

## NAFLD

岡上 武

非飲酒者（エタノール換算にて1日20g以下）でウイルス肝炎や自己免疫性肝障害が否定され、アルコール性肝障害類似の肝組織所見を呈する例を非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）と称し、NAFLDには予後良好な単純性脂肪肝（SS）と予後不良の非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）がある。多くは糖尿病、肥満、脂質異常症、高血圧などの生活習慣病を合併し、NAFLDは生活習慣病の肝臓での表現型と言われている。最近では肝細胞の10%以上に脂肪滴を認める場合、脂肪肝とする報告が多い。

NASHの成立機序についてDayら<sup>1)</sup>らは「two hit theory」を提唱しているが、当然SSと典型的なNASHの中間の組織所見を呈する例が存在し、一部の例ではSSかNASHかの診断に苦慮する。

病態の形成・進展にはインスリン抵抗性と酸化ストレスが大きな役割を果たし、30～50%の症例に鉄過剰蓄積がみられる。

NASHの発症には内臓脂肪細胞から分泌されるadiponectin, leptin, TNF $\alpha$ , angiotensin IIなどのadipocytokineが関与し、遺伝的素因も関与している。また、線維化にはrenin-angiotensin系も重要な役割を果たし、星細胞にはangiotensin II type 1 (AT1) 受容体が存在し、活性化した星細胞はangiotensin IIを分泌し、肝線維化に重要なTGF $\beta$ の分泌を促進する。

## 診断と検査

A

NASHの診断は組織で行われ、大滴性脂肪肝、肝細胞風船様変性、炎症性細胞浸潤が必須で、多くは線維化を伴う。Matteoniら<sup>2)</sup>はNAFLDをタイプ1, 2, 3, 4に分類した。タイプ1は脂肪肝のみ、タイプ2は脂肪肝プラス小葉内の炎症、タイプ3は脂肪肝プラス肝細胞風船様変性、タイプ4は脂肪肝、肝細胞風船様変性プラス肝線維化あ

るいはマロリー・デンク体形成である。タイプ1・2をSS, 3・4をNASHと診断する。NASHが進行すると脂肪滴が減少・消失するため（burn out NASHという）診断に苦慮する。

最近、肝生検なしに年齢、BMI、血小板数、血清アルブミン、AST/ALTをスコア化し肝線維化の有無を判断する方法や、IRI, ferritin, 4型コラーゲン7s値の異常の有無をスコア化し(NAFIC score) SSかNASHかのscreeningを行う試みも報告されている。高感度CRPやsoluble cytokerin 18 (CK-18) もNASHで高値を示す。

## 治療の一般方針

B

## ① 治療方針の立て方（生活指導が第一）

NASHの成立には2段階で種々の因子が関与し、肥満・糖尿病・脂質異常症・高血圧などの生活習慣病（1st hit）によりSSが発症し、そこに内臓脂肪細胞から分泌されるTNF $\alpha$ などのadipocytokine, 脂質過酸化, 鉄蓄積などの因子（2nd hit）や遺伝的素因が加わりNASHが発症するといわれており、治療の基本は1st hit, 2nd hitの各因子の除去、すなわち生活習慣の改善でかなり改善する。肝機能の改善が得られない場合は薬物療法を選択する。

## ② 薬物療法

抗酸化薬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

## TOPICS インスリン抵抗性と浸潤リンパ球

治療に関するトピックはないが、最近内臓脂肪組織に浸潤しているある種のリンパ球がインスリン抵抗性に関与していることが報告され、肝臓への浸潤リンパ球の役割とともに、病態形成における免疫学的側面が注目されている。

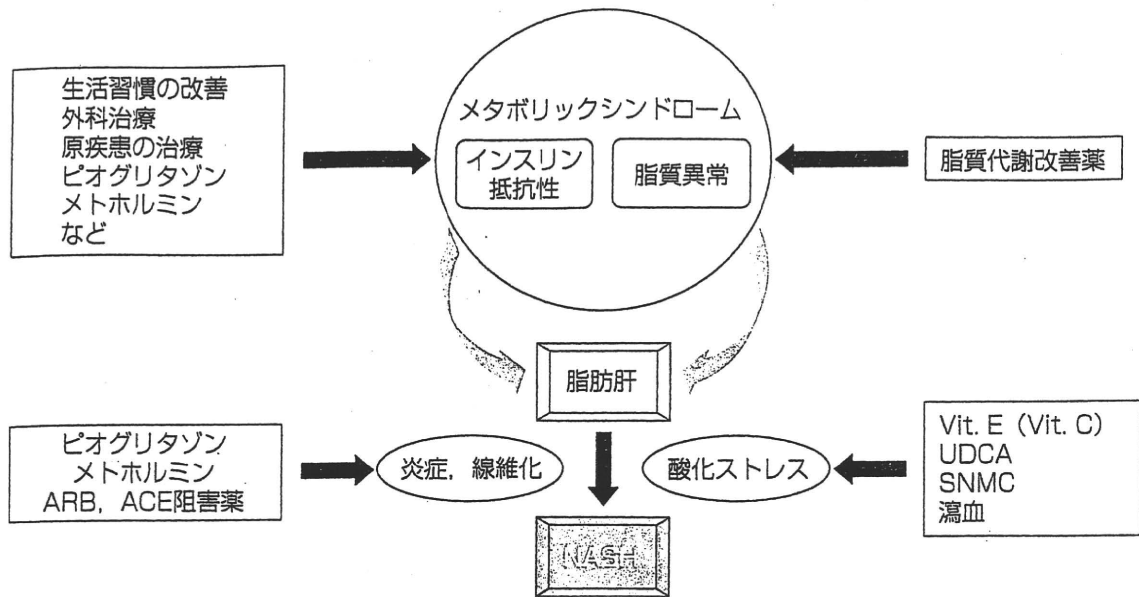


図1 NASHの治療

SNMC：強力ネオミノファーゲンシー

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. 薬物療法に際しては, 個々の症例の病態を考慮し抗酸化薬, インスリン抵抗性改善薬や抗線維化薬などを選択する (図1).

#### a. 糖尿病合併, 非合併 NASH に対するピオグリタゾン投与

PPAR $\gamma$ 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, 中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, ②AMP kinase の活性化を介して脂肪酸 $\beta$ 酸化を抑制する. さらに, TNF $\alpha$ の血中レベル低下作用があり, 線維化改善も期待される.

ピオグリタゾン投与で糖代謝, ALT 値, 肝組織所見 (脂肪肝, 肝細胞風船様変性, 炎症) の有意な改善が見られ<sup>3)</sup>, 糖尿病を合併していない NASH 例でもピオグリタゾン 12 ヶ月間投与で有意な体重増加が見られたが, 空腹時血糖値, HbA1c 値, インスリン C ペプチド値, ALT 値,  $\gamma$ -GTP 値, ferritin 値は有意に改善し, 肝組織所見においても肝細胞障害, 線維化の改善が見られている. 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が, より長期投与での検討が望まれる. 投与に際しては食

事療法・運動療法を併用しない限り治療効果は得られないことを心得ておく必要がある<sup>4)</sup>.

#### b. メトホルミン

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. 副作用がほとんどなく非糖尿病患者にも推奨されているが, 欧米で現在いくつかの study が進行中で, NASH での有効性が期待される.

#### c. 他の脂質異常症改善薬

HMG-CoA 還元酵素阻害薬や小腸コレステロールトランスポーター阻害薬が 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.

#### d. 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 $\beta$  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. したがって, 降圧薬の angiotensin II type 1 receptor 阻害薬 (ARB) や angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害薬の NASH での肝線維化抑制作用

が期待され、NASHにARB（ロサルタンカリウム 50 mg/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。ARBはインスリン抵抗性も改善することからロサルタンカリウムのみならずテルミサルタン、カンデサルタンシレキセチルもNASHの有望な薬剤の可能性が高く、大規模スタディの結果が待たれる。

#### e. その他の薬剤

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 28~35 mg/kg/日を12ヵ月間投与し、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<sup>5)</sup>。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単独やVit. Cとの併用が有効との報告がある。現在、海外で大規模スタディやRCTが進行中である。

### ㊦ その他の治療法

#### a. 瀉血

SSやNASHでは30~50%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高値で、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瀉血が有効であるが、大規模臨床研究やRCTは施行されていない。治療終了後は鉄制限食を継続

することが重要である。

#### b. 外科的治療

BMIが40を越すような超肥満者が多い米国などでは、foregut bariatric surgeryといわれ多量の食物摂取を不可能にして減量を図るために、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、肝機能改善、肝組織所見の改善が得られている。わが国の肥満症治療ガイドライン2006では、BMI $\geq$ 40 kg/m<sup>2</sup>かBMI $\geq$ 35 kg/m<sup>2</sup>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。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ヵ月でベースライン体重の5%減を目安とする。

#### 文 献

- 1) Day C et al: Steatohepatitis: a tale of two "hits"? (editorials). *Gastroenterology* 82: 535-548, 1998
- 2) Matteoni CA et al: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116: 1413-1419, 1999
- 3) Belfort R et al: A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355: 2297-2307, 2006
- 4) Aithal GP et al: Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 135: 1176-1184, 2008
- 5) Leuschner UF et al: High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 52: 472-479, 2010





アルコール性肝障害, NASH(非アルコール性脂肪肝炎)・  
NAFLD(非アルコール性脂肪性肝疾患)

## NASH(非アルコール性脂肪肝炎)・NAFLD (非アルコール性脂肪性肝疾患)

NASH and NAFLD

Key words : NASH, NAFLD, 酸化ストレス, インスリン抵抗性

岡上 武

### 1. 概念・定義

Ludwig ら<sup>1)</sup>は非飲酒者でアルコール性肝炎類似の組織所見を呈する例を非アルコール性脂肪肝炎(NASH)と報告した。多くは糖尿病, 肥満, 脂質異常症などの生活習慣病を合併していたが, その後, 非飲酒者で単純性脂肪肝(SS)を含むアルコール性肝障害類似の肝病変を呈するものを非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)<sup>2)</sup>と称するようになった。

脂肪肝(FLD)とは肝細胞にトリグリセリドが過剰に蓄積した肝障害の総称で, 飲酒量がエタノール換算にて1日20g以下でアルコール性肝障害に類似したFLDをNAFLDと称し<sup>2,3)</sup>, 肝炎ウイルスマーカーは陰性である。従来脂肪肝の組織学的診断は1/3以上の肝細胞に脂肪滴を認

めるものとされてきたが, 最近では肝細胞の5あるいは10%以上に脂肪滴を認める場合を脂肪肝とする報告が多い。なお, NASH症例の20%前後は自己抗体(多くは抗核抗体)が陽性であるが, ほとんどは160倍未満である。

NAFLDはSSと肝細胞風船様変性・壊死・炎症や線維化を伴うNASHに大別される。NASHの成立機序についてDayら<sup>4)</sup>が提唱する‘two hit theory’(図1)があるが, 当然SSと典型的なNASHの中間の症例もありMatteoniらは病理所見からNAFLDをtype1から4に分類した<sup>5)</sup>。

### 2. 疫学

正確な疫学は不明であるが, 我が国の肥満者(BMI 25以上)は過去20年間で1.5倍に増加し, BMIが25-30の者では40-50%に, 30以

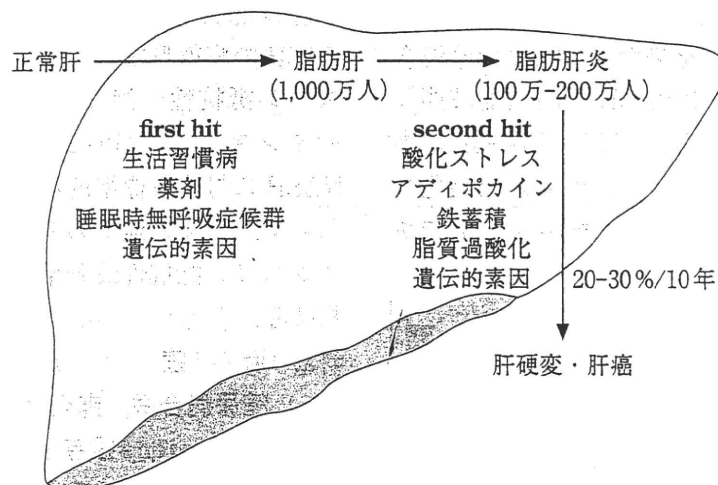


図1 Dayらの提唱するNASH発症のtwo hit theory(一部改訂)

Takeshi Okanoue: Hepatology Center, Saiseikai Suita Hospital 大阪府済生会吹田病院 肝臓病センター

0047-1852/10/¥40/頁/JCOPY

上の高度肥満者では75-80%に脂肪肝がみられる。男性は30歳代から肥満者・NAFLD罹患者が増加し、女性は閉経以降急速にNASHの頻度が高くなる。また、糖尿病患者は過去10年間で2倍に増加し、糖尿病患者の30%以上に肝機能異常がみられ、米国では人口の34%がNAFLDでその10%がNASHといわれ、我が国ではNAFLD 1,000万人のうちNASH 100万人以上と推定されているが、著者らの検討ではNASHの頻度はもっと高い。

### 3. 病因と病態

本症の多くは生活習慣病を基礎にし、脂肪酸の取り込みの亢進、合成促進、分解(酸化)抑制の結果、肝臓に脂肪酸が蓄積し、肝臓にトリグリセリドが蓄積する。

肥満によるインスリン抵抗性は脂肪酸の $\beta$ 酸化を促進し、酸化ストレスの原因になる。内臓脂肪細胞から分泌される種々のadipocytokineはインスリン抵抗性、炎症・線維化に関与し、肥満や糖尿病での脂質代謝異常、鉄代謝異常に伴う酸化ストレス、遺伝的素因もNASH発症に関与している。最近、内臓脂肪組織にはマクロファージの浸潤に先立ってCD8<sup>+</sup> effector T cellが浸潤し、全身のインスリン抵抗性に重要な役割を果たしていることが報告された<sup>9)</sup>。星細胞にはangiotensin II type 1(AT<sub>1</sub>)受容体が存在し、活性化した星細胞はangiotensin IIを分泌し、肝線維化に重要な役割を果たすTGF $\beta$ の分泌を促進し<sup>7)</sup>、高血圧患者でNASHを高頻度に伴う原因となっている。NASHではHOMA-IRが高値で、血清thioredoxinレベルからみた酸化ストレスも高度で、血清フェリチンも高値である<sup>8)</sup>。

### 4. 診断と鑑別診断

NASHの確定には大滴性脂肪肝、肝細胞風船様変性、炎症性細胞浸潤が必須で、ほとんどの例は中心静脈周囲と肝細胞周囲性の線維化を伴い、時にマロリー・デンク体(Mallory-Denk body)がみられる<sup>1)</sup>。線維化進展例の多くで脂肪滴が減少・消失する(burned-out NASH)。

Bruntら<sup>9)</sup>はNASHの病理所見を脂肪肝や炎症の程度と線維化の程度で評価・分類した(表1)。

一方、Matteoniら<sup>9)</sup>はNAFLDをタイプ1(SS)、タイプ2(steatohepatitis)、タイプ3(steatonecrosis)、タイプ4(タイプ3プラスMallory-Denk bodyあるいは線維化)に分類し、タイプ3, 4をNASHと分類した(図2)。type 2と3の鑑別に苦慮することが多い。SS、NASHともに鉄過剰蓄積が高頻度にみられる。

脂肪肝、肝細胞風船様変性、炎症の程度をスコア化し(NAFLD activity score: NAS)、NASHとSSの鑑別が提案されている<sup>10)</sup>。しかし、肝細胞風船様変性がなく、SSに軽度の肝線維化を伴っている例をNASHとするか否か、意見の一致をみていない。

年齢、BMI、血小板数、血清アルブミン、AST/ALTをスコア化し肝線維化の有無を判断する方法<sup>11)</sup>や、IRI、ferritin、4型コラーゲン7s値の異常の有無をスコア化し(NAFIC score)、SS、NASHのscreeningの試みもある<sup>12)</sup>。高感度CRPや血中cytokeratin 18(CK-18)値でSS、NASHの鑑別が可能との報告もある<sup>13)</sup>。

### 5. 治療と予後

NAFLD治療の基本は1st hit, 2nd hitの各因子の除去で、運動、食餌制限など生活習慣の改善と合併する糖尿病、高血圧などの薬物療法で肝機能異常と肝組織所見は改善する。SS、NASH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、抗酸化剤やインスリン抵抗性改善薬が期待されるが、NASHに対する標準的な治療法はまだ確立しておらず、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。

#### a. 治療

##### 1) 糖尿病合併、非合併NASHに対するpioglitazone投与

PPAR $\gamma$ 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、なかでもpioglitazoneは①脂肪組織からの肝臓への脂肪酸動員を抑制、②AMP

表1 NASH activity score (NAS)の評価方法

項目	定義	スコア
脂肪化程度	低倍から中等度の倍率での脂肪化 <5% 5-33% >33-66% >66%	0 1 2 3
実質の炎症病期	炎症巣の評価 なし <200倍の拡大で2カ所 200倍の拡大で2-4カ所 200倍の拡大で5カ所以上	0 1 2 3
肝細胞障害 (ballooning)	なし 数個の ballooning cells 多数の ballooning cells	0 1 2

## NASHの壊死・炎症のgradingとstaging(Brunt分類)

grade 1(軽度)	脂肪肝(主として大滴性)66%以下 中心静脈周囲の軽度肝細胞風船様腫大 軽度の小葉内炎症細胞浸潤なし、または軽度の門脈域炎症
grade 2(中等度)	脂肪肝(程度は不問) 中心静脈周囲肝細胞風船様腫大(顕著) 中心静脈周囲性線維化を伴う小葉内好中球浸潤 軽度から中等度の小葉内、門脈域線維化
grade 3(高度)	小葉全体に広がる脂肪肝 肝細胞風船様腫大と明らかな disarray(中心静脈周囲性) 好中球浸潤を伴う肝細胞風船様腫大と軽度慢性炎症 軽度から中等度の門脈域炎症性細胞浸潤

## NASHの線維化分類(staging)

stage 1	中心静脈周囲性線維化(肝細胞周囲性) 限局性、あるいは広範囲
stage 2	中心静脈周囲性線維化と門脈域の線維化
stage 3	中心静脈周囲性線維化と架橋形成を伴う門脈域の線維化
stage 4	肝硬変

kinaseの活性化を介して脂肪酸 $\beta$ 酸化を抑制、  
③TNF $\alpha$ の血中レベル低下作用、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症例へのpioglitazone投与で糖代謝、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<sup>14)</sup>、糖尿病非合併NASHへの投与で体重増加がみられたが、空腹時血糖値、HbA1c値、

インスリンCペプチド値、ALT値、 $\gamma$ GTP値、ferritin値は改善し、肝組織所見の改善がみられ、有意差はないが、adiponectin levelの上昇もみられている。投与に際しては食事療法・運動療法を併用しないかぎりTZD単独で治療効果は得られない。

## 2) Metformin

本剤は肝臓での糖新生抑制、グルコース吸収

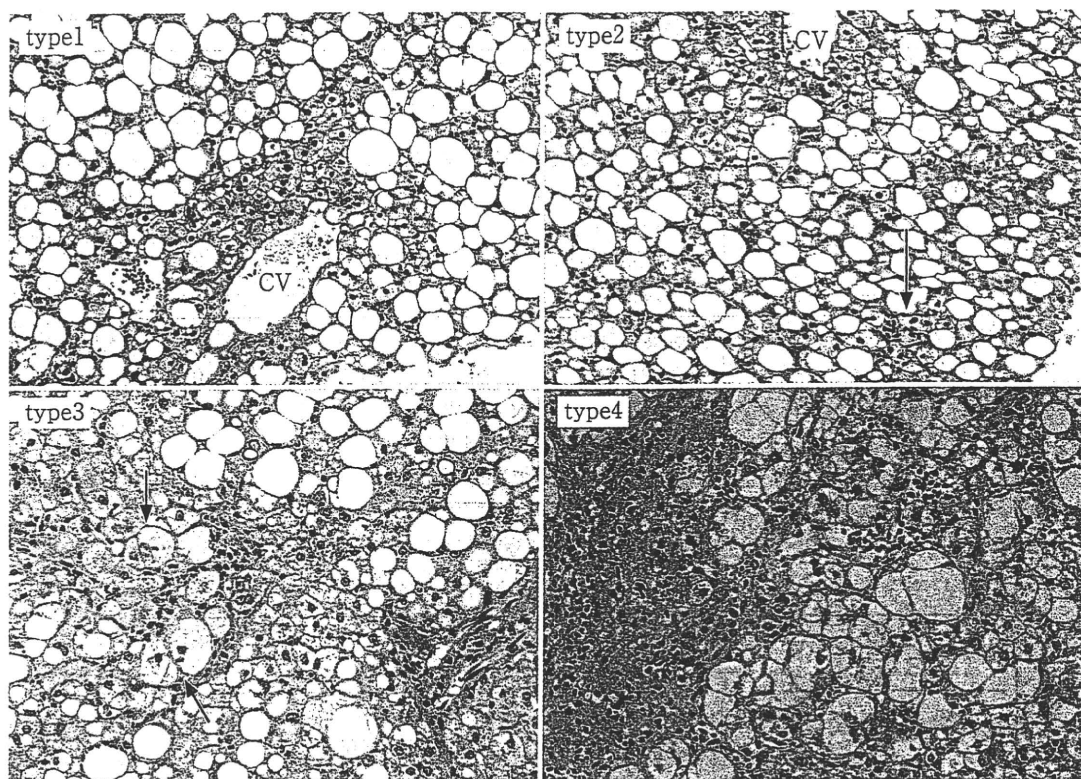


図2 Matteoniらの分類のtype 1, 2, 3, 4の組織所見

type 1は単純性脂肪肝, type 2は炎症(矢印)を伴う脂肪肝であるが肝細胞風船様変性や線維化はなく, type 3は脂肪肝, 炎症性細胞浸潤に肝細胞風船様変性(矢印)を伴い, type 4は線維化を伴う典型的なNASH症例である. CV: central vein.

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. 欧米で現在幾つかのstudyが進行中である.

### 3) 他の脂質異常症改善剤

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く, 今後の検討が期待される.

### 4) 抗線維化療法

肝星細胞にはAT<sub>1</sub>受容体が存在し, angiotensin IIはTGFβ活性化を介して星細胞を活性化することから, ARB・ACE阻害剤はNASHでの肝線維化抑制作用が期待され, 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.

### 5) その他の薬剤

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り, 最近フランスで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, 血糖値, インスリン濃度, HOMA-IRが改善したと報告された(ヨーロッパ肝臓学会). ビタミンE単独あるいはビタミンCとの併用が有効との報告があり, 現在海外二重盲検試験(RCT)が進行中である.

### 6) 瀉血

鉄は毒性の強いヒドロキシラジカルを産生するため, 血清フェリチン高値でALT高値例には瀉血が有効であり, 大規模臨床研究やRCTが進行中である.

### 7) 外科的治療

超肥満者には多量の食物摂取を不可能にして減量を図るためのforegut bariatric surgery, すなわちRoux-en-Y胃バイパス術, 胃形成術,