

れている。また、これらの代謝異常に伴うインスリン抵抗性が胆石形成に重要な要因であると考えられている。BMIが高い群では胆石のリスクが高くなり、low-calorie diet 後もしくは胃バイパス術後に新規の胆石の発症を認めることも報告されており、急激な体重の変化は胆石症発症のリスクと考えられる。

急性膵炎

肥満は急性膵炎の増悪因子であり、肥満によるアディポサイトカインの不均衡が膵炎の重症化の一因であると報告され¹⁶⁾、肥満を解消することにより膵炎の重症化が予防できる。さらに脂質代謝異常は膵組織における微小循環障害と酸化ストレスにより膵組織障害をきたし、慢性膵炎の炎症や線維化と関連すると報告されており¹⁷⁾、脂質代謝異常の改善や脂質過酸化を抑制する治療薬が慢性膵炎における組織障害を軽減させる可能性がある。

消化器悪性疾患

2型糖尿病患者の死因に関するアンケート調査では、悪性新生物による死亡が34.1%であり、血管障害による26.8%よりも多く、糖尿病やメタボリックシンドロームと発癌との関連性が注目されている。また、肥満は種々の悪性腫瘍の誘因になると考えられ、各臓器における悪性腫瘍と肥満との関係が報告されている。Renehanら¹⁸⁾は141編の報告から221件のデータを抽出し、各人種・性別における各種臓器の癌の罹患率とBMIとの関連性を検討している。その解析では、BMIの増加と強い相関を認めた癌は男性では食道癌、甲状腺癌、大腸癌および腎臓癌であり、女性では子宮内膜癌、胆嚢癌、食道腺癌および腎臓癌であった(図2)。また2つの大規模研究

では、肥満者は肝癌、食道癌、膵癌などの消化器系発癌リスク、癌死亡リスクが高いことが明らかにされた^{19,20)}。

1. 肝 癌

日本人全体の悪性新生物による死亡率に比較して、糖尿病患者の死亡率は高く、なかでも肝癌が最も多く8.6%を占める。厚生労働省の調査では、糖尿病患者は糖尿病に罹患していない人に比べて肝発癌リスクは男性が2.24、女性が1.84であった。米国での約90万人を対象した調査では、肝癌死のリスクは肥満の重症度とともに徐々に上昇し、BMI 35 kg/m²以上では男性は4.52になる。

C型慢性肝炎には糖尿病が高率に合併し、C型慢性肝炎患者の発癌に糖尿病や肥満が促進的に作用すると考えられる。また、C型慢性肝炎患者においては、肝脂肪化が高度になると肝発癌の可能性も高くなる。さらに、非代償性肝硬変患者を対象とした検討では²¹⁾、男性、糖尿病、AFP高値、BMI高値、血清アルブミン低値が発癌危険因子であると報告されており、発癌の可能性が高い非代償性肝硬変患者でも肥満や糖尿病は肝発癌に促進的に作用すると考えられる。

わが国の肝細胞癌はその85%をウイルス性肝炎患者が占め、大部分がウイルス発癌である。その一方で、NAFLDの約10%はNASHと考えられ、NASH高度線維化例の5年間の発癌率は15%とされている²²⁾。今後肥満を背景としたNASHからの発癌が増加することが予測され、肝炎ウイルスの関与の有無にかかわらず、肥満対策は肝発癌抑制の観点から非常に重要な課題である。

2. 食道腺癌

欧米において食道腺癌は増加の一途をたどっている。大部分の食道腺癌はバレット上

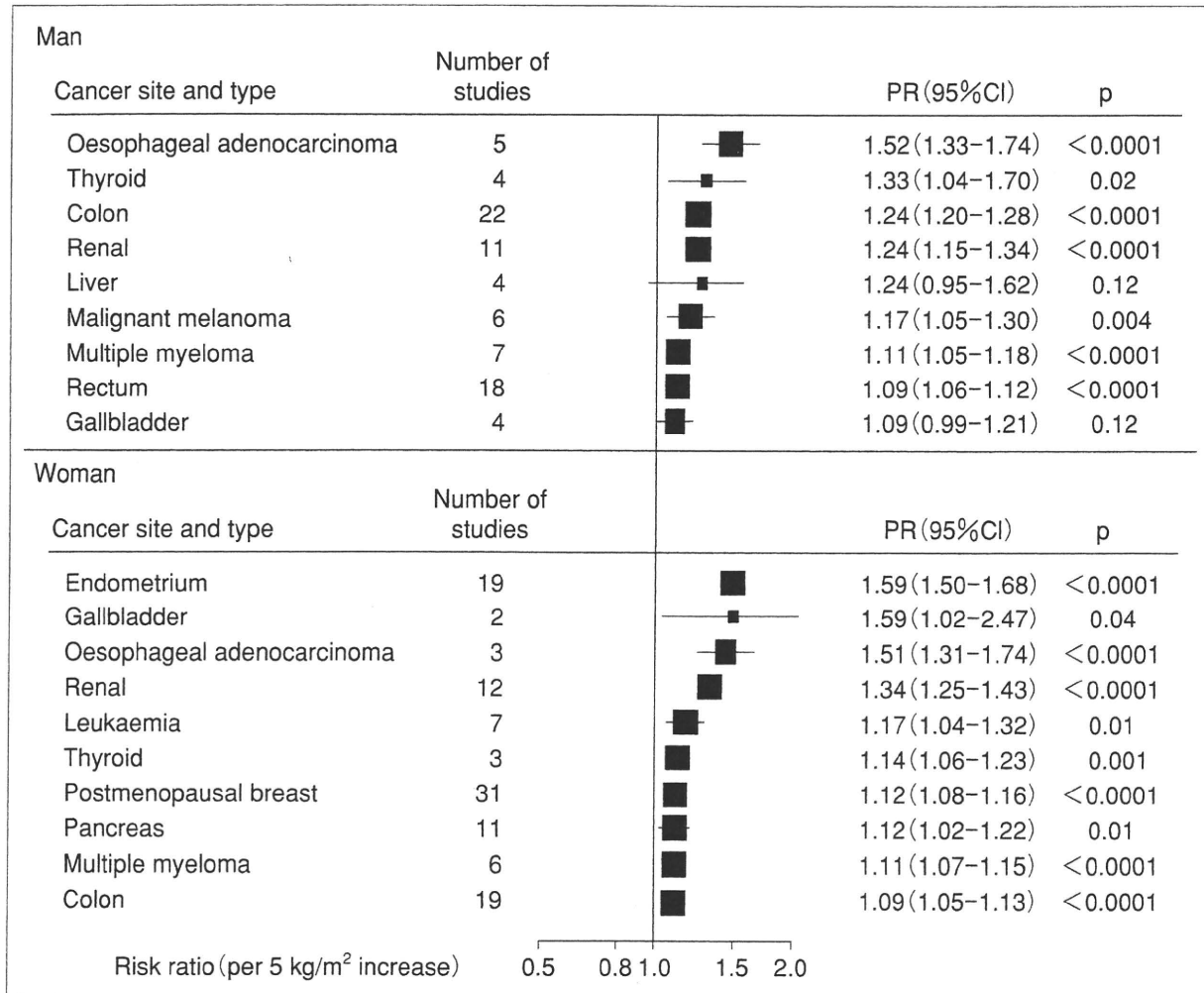


図2 BMIと各種臓器の発癌との関連性
(文献18より引用改変)

皮から発生するが、GERDはバレット上皮の危険因子であり、GERD患者の約10%にバレット上皮がみられる。肥満はGERDの危険因子であることから、間接的に肥満はバレット上皮に関連すると考えられる。バレット上皮から悪性上皮へ進展させる要因については明らかではないが、内臓脂肪面積がバレット上皮の発生やバレット上皮から癌への進展に相関するという報告もあり²³⁾、内臓脂肪型肥満の多い男性に食道腺癌が多く発生している理由の一つと考えられる。このため肥満を解消しGERDを改善させることが、食道腺癌発症予防の一つと考えられる。

3. 大腸癌

大腸癌の危険因子として肉類や脂肪の過剰摂取、飲酒、肥満が挙げられており、そのなかでも肥満は重要である。特に、内臓脂肪型肥満は大腸癌のリスクを増大させる。また、2型糖尿病は大腸癌のリスクを増大させ、特に近位大腸癌が発生しやすいと報告されている²⁴⁾。さらにメタボリックシンドロームの診断項目を満たす数が多いほど、大腸癌発生の頻度が増加する。肥満すなわち内臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性が大腸癌の発症に関わっており²⁵⁾、その機序の一つとしてinsulin-like growth factor (IGF)-1の関与が考え

られている²⁶⁾。肥満に基づくインスリン抵抗性により引き起こされた高インスリン血症などが、成長因子として作用し、腫瘍細胞の増殖を促すと推察されている。したがって食生活、飲酒をはじめとする生活習慣の改善と肥満の解消が、大腸癌発症予防の第一歩と言える。

4. 膵 癌

血糖コントロールが急激に悪化した場合は、膵癌による正常膵組織の萎縮の可能性が考えられ、各種画像診断による膵病変の探索が必要である。また、膵癌発症以前に糖尿病が存在していることが多いことから、糖尿病が膵癌の発症に促進的に作用する可能性が考えられる。さらに、インスリン抵抗性や肥満が膵癌の危険因子であることも報告されている²⁷⁾。これらのことから肥満対策、インスリン抵抗性改善は膵癌発症予防につながる可能性がある。

おわりに

過栄養と運動不足を背景に世界的に肥満人口が増加しているが、臓器としての消化器はその解剖学的な位置、生理的な機能の面からみても食事・栄養と密接な関連があり、診療にあたり肥満との関わりを念頭に置いておく必要がある。肥満やメタボリックシンドロームの存在は消化器疾患の発症や病態に悪影響を与えることが最近の研究で徐々に明らかとなりつつある。日常診療において、消化器疾患患者における肥満対策や生活習慣病治療は極めて重要である。

文 献

1) 藤田 浩, 宇都浩文, 桶谷 眞ほか: 消化器疾

患患者における生活習慣病の現状. 消化器科 47: 345-349 (2008)

2) 北條麻理子, 永原章仁, 宮崎招久ほか: 消化器疾患とメタボリック症候群. 日消誌 105:1711-1721 (2008)

3) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌 94: 794-809 (2005)

4) 肥満症治療ガイドライン作成委員会: 肥満症治療ガイドライン2006. 肥満研究 12(臨時増刊号): 1-91 (2006)

5) Kojima S, Watanabe N, Numata M *et al*: Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. J Gastroenterol 38: 954-961 (2003)

6) Imamura Y, Uto H, Oketani M *et al*: Association between changes in body composition and the increasing prevalence of fatty liver in Japanese men. Hepato Res: (2008) [in press]

7) Yoshioka Y, Hashimoto E, Yatsuji S *et al*: Nonalcoholic steato-hepatitis: cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and burn-out NASH. J Gastroenterol 39: 1215-1218 (2004)

8) Day CP, James OF: Steatohepatitis. a tale of two "hits"? Gastroenterology 114: 842-845 (1998)

9) Huji JM, Sud A, Farrell GC *et al*: Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. Gastroenterology 125: 1695-1704 (2003)

10) Charlton MR, Pockros PJ, Harrison SA: Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. Hepatology 43: 1177-1186 (2006)

11) Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB: Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. Ann Intern Med 143: 199-211 (2005)

12) Nilsson M, Johnsen R, Ye W *et al*: Obesity and estrógen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. JAMA 290: 66-72 (2003)

13) Mandelstam P, Lieber A: Esophageal dysfunction in diabetic neurop-athy-gastroenteropathy. Clinical and roentgenological manifestations. JAMA 201: 582-586 (1967)

14) Clavé P, González A, Moreno A *et al*: Endogenous cholecystokinin enhances postprandial gastroesophageal reflux in humans through extrasphincteric receptors. Gastroenterology 115: 597-604 (1998)

15) 名越淳人, 財 裕明, 原澤 茂: 逆流性食道炎の疫学と成因. 消化器の臨床 7:441-444(2004)

16) Zyromski NJ, Mathur A, Pitt HA: A murine

- model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **295** : G552-G558 (2008)
- 17) Yan MX, Li YQ, Meng M *et al* : Long-term high-fat diet induces pancreatic injuries via pancreatic microcirculatory disturbances and oxidative stress in rats with hyperlipidemia. *Biochem Biophys Res Commun* **347** : 192-199 (2006)
- 18) Renehan AG, Tyson M, Egger M : Body-mass index and incidence of cancer : a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* **371** : 569-578 (2008)
- 19) Moller H, Mellemegaard A, Lindvig K *et al* : Obesity and cancer risk : a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* **30** : 344-350 (1994)
- 20) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K *et al* : Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults. *N Engl J Med* **348** : 1625-1638 (2003)
- 21) 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. *Hepato Res* **35** : 204-214 (2006)
- 22) 日本肝臓学会編 : NASH・NAFLDの診療ガイド. 文光堂, 東京 (2006)
- 23) El-Serag HB, Kvavil P, Hacken-Bitar J *et al* : Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* **100** : 2151-2156 (2005)
- 24) Limburg PJ, Anderson KE, Johnson TW *et al* : Diabetes mellitus and subsite-specific colorectal cancer risks in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14** : 133-137 (2005)
- 25) Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB *et al* : Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* **122** : 327-334 (1995)
- 26) Renehan AG, Painter JE, Atkin WS *et al* : High-risk colorectal adenomas and serum insulin-like growth factors. *Br J Surg* **88** : 107-113 (2001)
- 27) Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E : A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* **89** : 519-523 (2003)

資料・消化器疾患関連学会開催日程 (2009年6月10日～2009年8月31日)

- ◆第48回日本消化器がん検診学会総会
 ・日時：2009年6月19日(金)～20日(土)
 ・会場：札幌市教育文化会館(札幌市)
 ・会長：関谷千尋
 (天使大学大学院看護栄養学研究科教授)
- ◆第63回日本食道学会学術集会
 ・日時：2009年6月25日(木)～26日(金)
 ・会場：パシフィコ横浜(横浜市)
 ・会長：安藤暢敏(東京歯科大学市川総合病院院長)
- ◆第15回日本ヘリコクター学会学術集会
 ・日時：2009年6月25日(木)～26日(金)
 ・会場：東京ステーションコンファレンス
 (サピアタワー)(東京都千代田区)
 ・会長：神谷 茂(杏林大学医学部感染症学教授)
- ◆第64回日本消化器外科学会総会
 ・日時：2009年7月16日(木)～18日(土)
 ・会場：大阪国際会議場, リーガロイヤルホテル大阪
 (大阪市)
 ・会長：塩崎 均(近畿大学医学部外科学教授)
- ◆第46回日本消化器免疫学会総会
 ・日時：2009年7月23日(木)～24日(金)
 ・会場：松山全日空ホテル(松山市)
 ・会長：恩地森一(愛媛大学大学院医学系研究科先端病態制御内科学教授)
- ◆第40回日本膵臓学会大会
 ・日時：2009年7月30日(木)～31日(金)
 ・会場：京王プラザホテル(東京都新宿区)
 ・会長：白鳥敬子(東京女子医科大学消化器内科教授)

NASH の診断 1

バイオマーカー

宇都浩文 吳 建 坪内博仁

うと ひろふみ, くれ たけし, つぼうち ひろひと: 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学

● はじめに

肝細胞に中性脂肪が過剰に蓄積した状態の肝障害を脂肪性肝疾患と総称し、飲酒量がエタノール換算で 20 g/日以下の場合には NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease: 非アルコール性脂肪性肝疾患) が考えられる。NAFLD の約 10% は肝線維化が進展し、肝硬変や肝癌を発症する可能性があるといわれ、そのような予後不良な疾患は、NASH (nonalcoholic steatohepatitis: 非アルコール性脂肪肝炎) と考えられる。

NAFLD は脂肪肝を基本とすることから、多飲歴がないことと画像診断による脂肪肝の存在などから診断できる。一方、NASH は肝細胞の風船様腫大、炎症細胞浸潤、肝細胞周囲線維化などの病理学的所見から診断することから、NASH の確定診断には肝生検による組織診断が不可欠である。しかし、肝生検は侵襲的な検査であり、すべての NAFLD 患者に肝生検を施行することは現実的ではない。このため、NAFLD のなかで肝生検の必要な症例のスクリーニングが重要となる。

本稿では、NASH と単純性脂肪肝との鑑別に有用な非侵襲的検査、特に簡便に得られる血液を用いたバイオマーカーについて述べる。

● NAFLD のスクリーニング

NAFLD は、予後良好な単純性脂肪肝と進行

性の NASH を含むことを念頭に置きながら、NASH の診断のためにまず NAFLD のスクリーニング (図 1) が必要である。

a 肝機能障害

トランスアミナーゼ (AST<ALT) の軽度上昇 (正常値上限の 2~4 倍)、胆道系酵素 (ALP, γ -GTP) の軽度上昇を認めるが、基準値内にとどまる症例がある。

b 画像検査 (超音波, CT 等) による脂肪肝の存在

腹部超音波検査は簡便で脂肪肝のスクリーニングに有用であるが、肝・脾 CT 値を用いた CT 検査は定量性に優れ、診断能も高い。ただし、肝硬変に進行した NASH では、脂肪肝を認めないことがあることに留意する。

c 他の肝疾患 (ウイルス性, 自己免疫性, 代謝性疾患等) の除外

HBs 抗原, HCV 抗体などのウイルス性肝炎の診断に必要な検査、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、免疫グロブリンなどの自己免疫性肝疾患に関連する項目、セルロプラスミン、トランスフェリン飽和度、 α_1 -アンチトリプシンなど代謝性肝疾患に関連する項目を測定し、他の肝疾患を否定する。なお、NASH の約 10% で抗核抗体が陽性 (160 倍以下) であり、自己免疫性肝炎のスコアリングシステムなどを用いて総合的に鑑別する必要がある。また、代謝性肝疾患は家族歴なども考慮し、必要な場合のみ検討する。

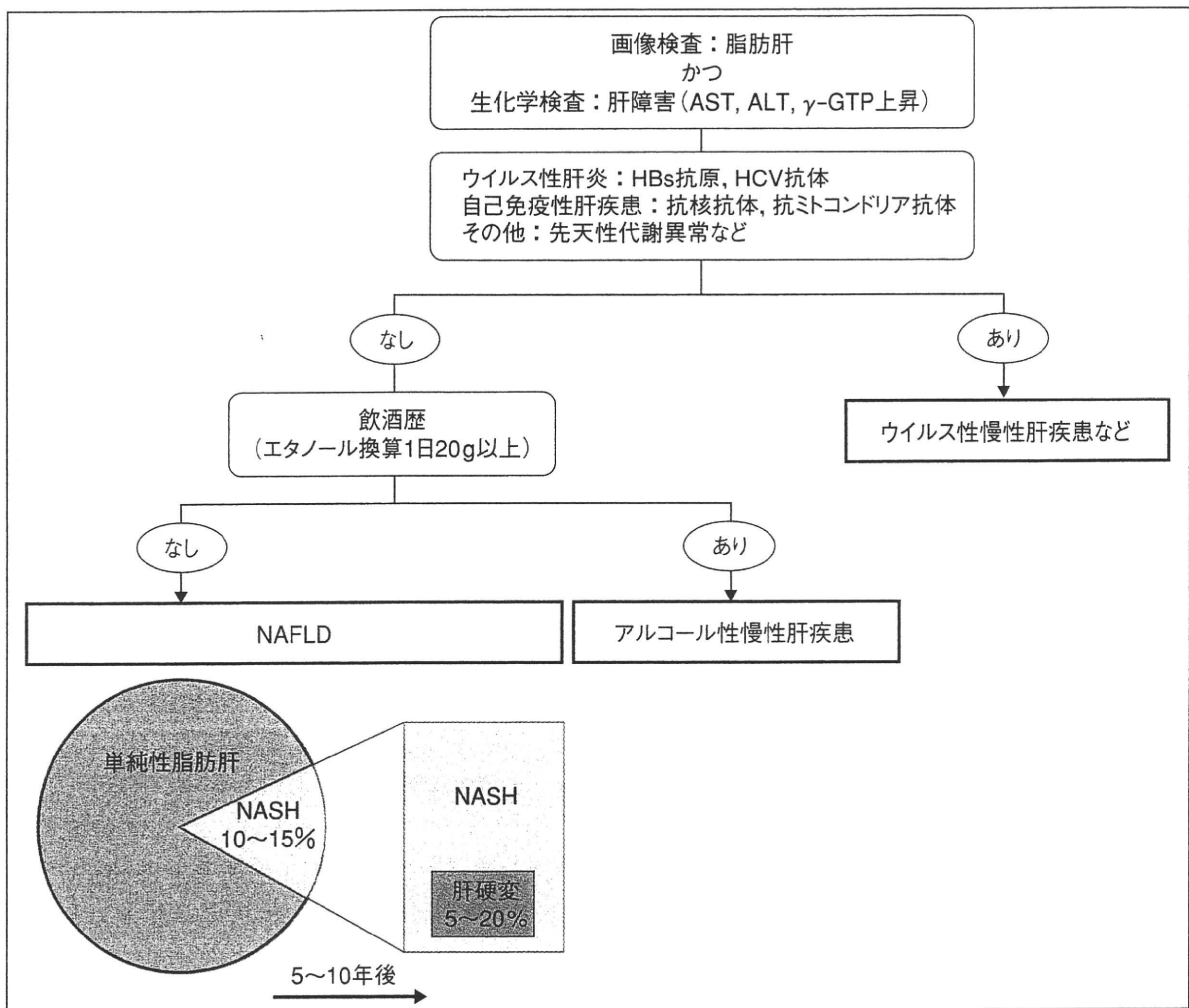


図 1 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) のスクリーニング法

d 多飲歴の否定

エタノール換算で 20 g/日を超える飲酒歴を認めないことを確認する。

e 合併症

メタボリックシンドローム、肥満、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、睡眠時無呼吸症候群などが NAFLD のリスクファクターとしてあげられる。複数のリスクファクターを有するものは NASH の可能性が高い。

● **NASH のバイオマーカー**

NAFLD と考えられる症例のうち、単純性脂肪肝よりも NASH が疑われる場合には肝生検による組織診断が必要となる。

1 NASH の一般生化学検査所見

a トランスアミナーゼの上昇

NASH は基本的には ALT 優位のトランスアミナーゼ上昇が特徴的であるが、その値は軽度 (100 IU/L 以下) のことが多く、基準値内で推移する症例もある。トランスアミナーゼの値自体は NASH の重症度とは比例しないとされている¹⁾。なお、AST/ALT 比は肝線維化の進行に伴って上昇し、肝硬変となった場合には ALT 優位が AST 優位となり、AST/ALT 比は 1 以上となるが、アルコール性肝疾患と異なり 2 以上となることは少ない。NAFLD 患者で AST/ALT 比が経時的に上昇傾向を示すものは、NASH の進行が疑われる。

表 1 単純性脂肪肝と非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) における血液・生化学検査の比較 (自験例)

	単純性脂肪肝 (n=15)	NASH (n=35)	p value
ヘモグロビン (g/dL)	15.1±1.8	14.4±1.5	0.07
血小板数 (×10 ⁴ /μL)	23.8±7.5	18.8±7.0	<0.05
AST (IU/L)	41.6±20.2	69.4±46.5	<0.05
ALT (IU/L)	83.1±53.1	94.6±96.0	0.89
γ-GTP (IU/L)	75.3±52.4	155.6±303.1	0.40
総コレステロール (mg/dL)	209.2±45.8	204.8±52.1	0.97
空腹時血糖 (mg/dL)	119.1±48.5	112.3±34.3	0.61

b 肝線維化マーカーの上昇

単純性脂肪肝では肝線維化を認めないため、線維化マーカーは有用な指標になると考えられている。そのなかでも、慢性肝炎の組織学的線維化の程度との相関が高い IV 型コラーゲンとヒアルロン酸は指標となり、進行例ではヒアルロン酸, IV 型コラーゲン, P-III-P (プロコラーゲン-III-ペプチド) などの高値を認める。ただし、感度が十分でないためカットオフ値の設定が難しく、スクリーニング検査には必ずしも適していない。

Guha らは、複数の線維化マーカー (ヒアルロン酸, P-III-P, tissue inhibitor of metalloproteinase-1) を組み合わせた ELF (Enhanced Liver Fibrosis panel) を用いた方法で、線維化を伴った NASH で高い診断能が得られたとしている²⁾。また、体外から肝の硬度を測定する方法である transient elastography (Fibroscan[®]) は、ウイルス性肝疾患だけでなく NAFLD の肝線維化の推定に有用である³⁾。

c 血小板数の低下

血小板は、間接的な肝線維化マーカーのひとつである。自験例でも、単純性脂肪肝と比べて NASH では血小板数は低値であった (表 1)。また、経時的に低下する場合は、NASH の進行が推測できる。

d 血清鉄とフェリチンの上昇

NASH は単純性脂肪肝と比較して、肝組織中の鉄沈着の頻度が高い。また、血清フェリチン値が NASH の肝組織炎症や肝線維化の程度を反映していると報告されている⁴⁾。過剰な鉄が

フェントン反応により強力な酸化作用を有する活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) を産生し、肝障害を悪化させると考えられており、後述の酸化ストレスとも関連する。

2 NASH の病態に関連した検査所見

a インスリン抵抗性

インスリン抵抗性の指標として HOMA-IR [homeostasis model assessment-insulin resistance : 空腹時血糖 (mg/dL) × IRI (μU/mL) / 405] がよく利用される。HOMA-IR は 1.6 以下であればインスリン抵抗性はないと判断するが、NASH 症例では 2 以上の高値が多い。NAFLD はインスリン抵抗性を基盤として発症することが多く、HOMA-IR は単純性脂肪肝と NASH との鑑別にも有用である^{5,6)}。また、NASH での肝脂肪化の程度と HOMA-IR は相関すると報告されている⁷⁾。しかし、カットオフ値については統一見解がないこと、HOMA-IR 自体が空腹時血糖 140 mg/dL 以上ではインスリン抵抗性の指標とはならないことに留意する。

b 酸化ストレスマーカー

酸化ストレスとは生体内の酸化還元状態を維持する機構が破綻し、空気中の酸素分子よりも非常に不安定で強い酸化力を有する ROS が過剰となった状態である。ROS はさまざまな生体分子と反応し、細胞障害を起こし多くの疾病の発症に関与する。NASH の肝組織中では肝細胞のミトコンドリア形態異常、チトクローム P450 2E1 (CYP2E1) の過剰発現、高度な鉄沈着などが原因で ROS が過剰となり、酸化ストレ

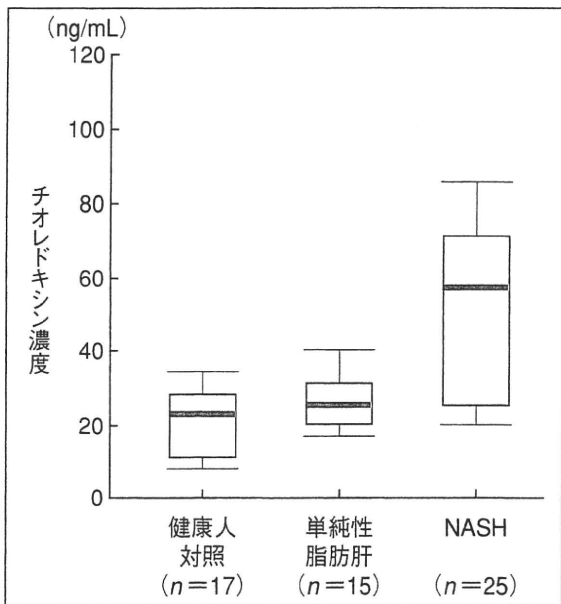


図 2 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) における血清チオレドキシニン濃度 (文献 9 から引用, 改変)

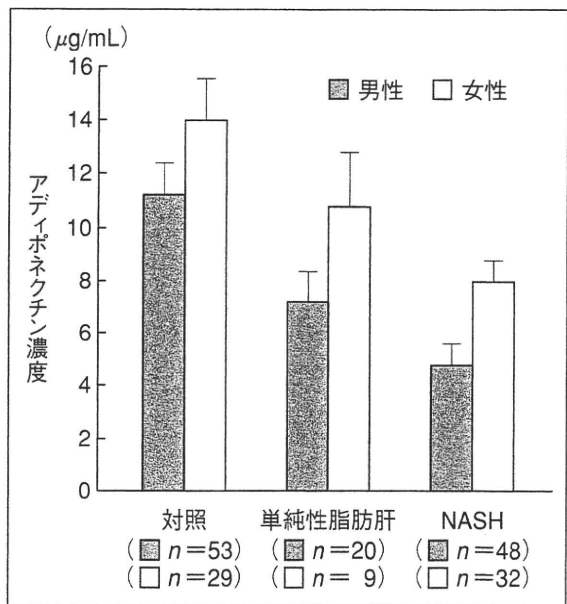


図 3 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) における血清アディポネクチン濃度 (文献 5 から引用, 改変)

スは亢進している。酸化ストレスマーカーとしては、活性酸素による修飾化合物と抗酸化酵素・抗酸化物質の2つに分けられ、前者にはマロンジアルデヒド (MDA), 4-ヒドロキシ-2-ノネナール (HNE), 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG), 後者にはスーパーオキシドジスムターゼ (SOD), カタラーゼ, チオレドキシニン (TRX) などが知られている。NAFLD は健康人と比較し, CuZn-SOD 活性は低く, 血清 MDA 活性は高い⁸⁾。また, 単純性脂肪肝と NASH との比較では, 肝組織中 MDA, 血清 TRX が NASH で高値である^{9,10)}(図 2)。特に TRX は血清を用いて簡便に測定できるため, 鑑別マーカーとして有用と考えられる。

c アディポサイトカイン

脂肪組織は余剰エネルギーを貯蔵するだけでなく, 生理活性物質であるさまざまなアディポサイトカインを分泌する。このアディポサイトカイン分泌異常が NAFLD, 特に 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。アディポサイトカインにはアディポネクチン, 腫瘍壊死因子 (TNF)- α , レプチンなどが知られている。

①アディポネクチン：脂肪組織に特異的に高

発現している分泌蛋白質であるが, 肥満をきたし内臓脂肪量が増えると, 血中濃度は低下する。アディポネクチンはインスリン抵抗性改善作用, 動脈硬化抑制作用, 抗炎症作用, 抗肝線維化作用を有する^{11,12)}。また, 性・年齢・BMI をマッチさせた対照群と比較して, NASH 患者は有意に血中アディポネクチン値が低く, 血中アディポネクチン値は NASH の診断マーカーとして有用である⁵⁾(図 3)。

②腫瘍壊死因子 (TNF)- α ：代表的な炎症性サイトカインであり, 肝炎を悪化させるだけでなく, インスリン受容体のチロシンキナーゼ活性を低下させることでインスリン抵抗性を増悪させる。また, TNF- α はアディポネクチンの遺伝子発現を低下させる。小児 NASH 患者では, 単純性脂肪肝と比較して血清 TNF- α 値が高値であり, NAS score (NAFLD activity score) とも有意な相関を示す¹³⁾。さらに, 可溶性 TNF 受容体 (sTNFR)-2 濃度は, 健康人や単純性脂肪肝患者と比較して NASH 患者で高く, sTNFR-2 濃度が高値となる TNF- α の一塩基多型 (TNF- α position-1031C もしくは TNF- α position-863 A) キャリアは NASH 患者で頻度が高くなると報告されている¹⁴⁾。以上のことから

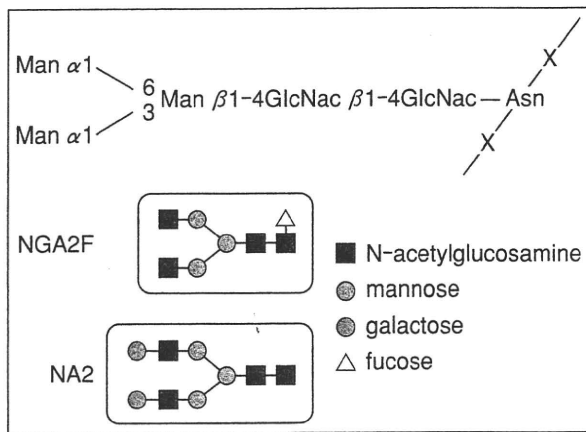


図 4 N 型糖鎖の基本構造と一部の

ら、血清 TNF- α 濃度は NASH のバイオマーカーとして有用と考えられ、その一塩基多型は NAFLD の進展予測にも有用である可能性がある。

③レプチン：脂肪細胞や肝星細胞に発現し、中枢神経に作用して強力な食欲抑制作用を示す。肥満をきたすとレプチンの血中濃度は上昇し、同時にレプチン抵抗性も生じ、もともとの糖・脂質代謝改善作用は減弱する。性と BMI をマッチさせた対照群と比較して NASH 患者では血中レプチン値が高く、血中レプチン値は肝の脂肪化と相関するが、肝炎や肝線維化とは相関しないこと¹⁵⁾から、単純性脂肪肝と NASH の鑑別には有用ではない可能性がある。

④高感度 C reactive protein(高感度 CRP)：高感度 CRP は心血管イベントの予測因子として知られている。脂肪組織での高感度 CRP 発現は血中アディポネクチン発現と負の相関があり、アディポネクチンノックアウトマウスの脂肪組織では CRP の mRNA が亢進していることから、動脈硬化の進展にはアディポネクチン低下を介した高感度 CRP 高値が関連している可能性が示されている¹⁶⁾。また、高感度 CRP は NASH と単純性脂肪肝との鑑別に有用であると報告されている¹⁷⁾。

d サイトケラチン-18 (CK-18) 断片

上皮系細胞において、アポトーシスが誘導されると Caspase-3 によりサイトケラチン 18 (CK-18) が 3 つに切断されることが知られてい

る。最近、CK-18 断片濃度が NAFLD と健康人の鑑別、NAFLD における NASH と単純性脂肪肝の鑑別に有用であり¹⁸⁾、NAFLD における肝線維化とも相関することが報告されている¹⁹⁾。

e その他

血管内皮細胞間接着分子である intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) や pentraxin 3 が NASH の診断に有用であると報告されている^{20,21)}。また、N-glycan (N 型糖鎖) は糖蛋白質の糖鎖のうち、蛋白質のアスパラギン残基に結合している糖鎖の総称である (図 4) が、N-glycan のうち agalacto core- α -1,6-fucosylated biantennary glycan (NGA2F) 濃度は NAFLD における NASH の診断に有用であることが報告されている²²⁾。さらに、bigalacto biantennary glycan (NA2) と NGA2F との比 (NGA2F/NA2) は、NASH における肝線維化の重症度の予測に有用である可能性がある²²⁾。

● おわりに

NASH は進行した病態でなければ、一般的な血液検査などで単純性脂肪肝と鑑別することは容易ではない。しかし、病態に関連した種々のバイオマーカーの測定による NASH と単純性脂肪肝との鑑別が試みられており、それぞれの有用性が報告されている。また、肝組織所見を用いた NAFLD の活動性スコア (NAS score : 5 点以上は NASH と診断)²³⁾も NASH の診断に用いられてきており、今後、そのスコアとバイオマーカーとの相関も検討が必要である。NASH 患者は増加傾向にあり、決して予後良好な疾患ではない。このため、一般臨床で簡便・迅速に測定できるような NASH 診断法の確立が強く望まれる。

文献

- 1) Mofrad P, Contos M, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003 ; 37 : 1286-92.
- 2) Guha IN, Parkes J, Roderick P, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease : validating the European liver fibrosis panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008 ;

- 47 : 455-60.
- 3) Obara N, Ueno Y, Fukushima K, et al. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *J Gastroenterol* 2008 ; 43 : 720-8.
 - 4) George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998 ; 114 : 311-8.
 - 5) Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH : TNF α or adiponectin? *Hepatology* 2004 ; 40 : 46-54.
 - 6) 川中美和, 山田剛太郎. 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 診断へのアプローチ血液検査所見. *日内誌* 2006 ; 95 : 66-9.
 - 7) Sakurai M, Takamura T, Ota T, et al. Liver steatosis, but not fibrosis, is associated with insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2007 ; 42 : 312-7.
 - 8) 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* 2005 ; 100 : 850-5.
 - 9) 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* 2003 ; 38 : 32-8.
 - 10) 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* 2005 ; 42 : 585-91.
 - 11) Matsumoto H, Tamura S, Kamada Y, et al. Adiponectin deficiency exacerbates lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced liver injury in mice. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 3352-8.
 - 12) Kamada Y, Tamura S, Kiso S, et al. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1796-807.
 - 13) Manco M, Marcellini M, Giannone G, Nobili V. Correlation of serum TNF- α levels and histologic liver injury scores in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol* 2007 ; 127 : 954-60.
 - 14) Tokushige K, Takakura M, Tsuchiya-Matsushita N, et al. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *J Hepatol* 2007 ; 46 : 1104-10.
 - 15) Chitturi S, Farrell G, Frost L, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis : a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002 ; 36 : 403-9.
 - 16) Ouchi N, Kihara S, Funatani T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003 ; 107 : 671-4.
 - 17) Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol* 2007 ; 42 : 573-82.
 - 18) Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis : A multicenter validation study. *Hepatology* 2009 [in press].
 - 19) Diab DL, Yerian L, Schauer P, et al. Cytokeratin 18 fragment levels as a noninvasive biomarker for nonalcoholic steatohepatitis in bariatric surgery patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 1249-54.
 - 20) Ito S, Yukawa T, Uetake S, et al. Serum intercellular adhesion molecule-1 in patients with nonalcoholic steatohepatitis : comparison with alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2007 ; 31 : 83S-7S.
 - 21) Yoneda M, Uchiyama T, Kato S, et al. Plasma Pentraxin 3 is a novel marker for nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *BMC Gastroenterol* 2008 ; 8 : 53.
 - 22) Chen C, Schmilovitz-Weiss H, Liu XE, et al. Serum protein N-glycans profiling for the discovery of potential biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis. *J Proteome Res* 2009 ; 8 : 463-70.
 - 23) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005 ; 41 : 1313-21.

最新医学・第63巻・第9号（2008年9月号 別刷）

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

宇都 浩文 上村 修司 坪内 博仁

最 新 医 学 社

臨床

NASH の治療

宇都浩文** 上村修司* 坪内博仁***

要 旨

NASH は今後日本で増加することが予想されるが、NASH に対する薬物療法に関してはエビデンスレベルの高い報告は少なく、日本人を対象とした検討も少ない。NASH は内臓脂肪蓄積を基盤とするメタボリックシンドロームを背景に、インスリン抵抗性・耐糖能異常、糖尿病、脂質異常症、高血圧などを合併することが多く、その対策が NASH 治療の基本である。つまり、日常生活・生活習慣の是正や肥満の改善に加え、合併する疾患に対する治療が NASH の病態改善にも有効と考えられる。

はじめに

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の中で、肝細胞の変性・壊死に伴う炎症や線維化を伴う進行性の疾患である。NASH の成 因機序として、Day らの提唱した“two hit theory”が広く知られている。すなわち、NASH の発生には、正常肝から単純性脂肪肝 (simple steatosis) となる“1st hit”と、単純性脂肪肝から NASH へ進行する“2nd hit”が必要と言われている¹⁾。“1st hit”には、肥満、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病や遺伝子多型、薬剤などが原因として考えられ、“2nd hit”には、高インスリン血症、TNF α などのサイトカイン、鉄沈着などに

起因する酸化ストレスなどが重要な因子として挙げられる。このことから、NASH の治療は肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧といった生活習慣病に対する食事・運動療法を主体とした生活習慣の改善が中心となる。しかし、NASH に対する薬物治療に関してはエビデンスレベルの高い報告は少なく、推奨度の高い治療法は十分確立していない²⁾。本稿では、NASH の治療に関して最近の知見を含めて紹介する。

日常生活指導

1. 食事・運動療法

NASH は、肝における生活習慣病やメタボリックシンドロームの表現型と言われており、生活習慣の改善が必須である。そのため、NASH ではメタボリックシンドロームの治療に則した食事・運動療法を行うことが重要である³⁾。食事指導の目安としては、1日当たりのエネルギーは標準体重当たり 25~35 kcal/kg 程度、タンパク質は 1.0~1.5g/kg、

* 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学

** 同講師 *** 同教授

キーワード：非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、
治療、インスリン抵抗性

表1 NASH に対する薬物治療

治療薬	対象患者	結果 (文献 No.)
インスリン抵抗性改善薬		
ピオグリタゾン	NASH 55 例	ALT 値低下, 組織学的改善 (6)
ロシグリタゾン	NASH 63 例	ALT 値低下, 組織学的改善, アディポネクチン上昇 (7)
メトホルミン	NAFLD 110 例	ALT 値低下, 評価可能患者の組織学的改善 (8)
糖尿病治療薬		
ナテグリニド	NASH 10 例	ALT 値低下, 組織学的改善 (9)
抗酸化薬		
ビタミン E	NASH 12 例	ALT 値低下, 組織学的改善 (10)
ビタミン E + C	NASH 49 例	ALT 値変化なし, 組織学的線維化改善 (11)
ベタイン	NASH 10 例	ALT 値低下, 組織学的改善 (12)
UDCA	NASH 166 例	ALT 値低下あるもコントロール群と有意差なし (13)
UDCA + ビタミン E	NASH 48 例	ALT 値低下, 組織学的改善 (14)
脂質異常症治療薬		
ゲムフィブロジル	NASH 46 例	ALT 値低下 (16)
アトルバスタチン	NASH 27 例	ALT 値低下 (17)
プロブコール	NASH 30 例	ALT 値低下 (18)
高血圧薬		
ロサルタン	NASH 7 例	ALT 値低下, 組織学的改善 (22)

略語：巻末の「今月の略語」参照

脂肪は総エネルギーの 20% 以下とする⁴⁾。また、散歩などの有酸素運動により筋肉や脂肪細胞における代謝が改善し、脂肪細胞より分泌される TNF α が減少し、インスリン抵抗性の改善やトリグリセリド (TG), VLDL の減少, HDL コレステロール (HDL-C) の増加など脂質代謝も改善する⁵⁾。この際、体重は 1 週間に 1.6kg 未満の割合で緩徐に減量することが肝要である²⁾。

薬物療法

NASH を含めた NAFLD に肥満, 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧などの生活習慣病を合併する場合には, これらの合併症に対する薬物治療がまず必要である。NASH の病態進展にはインスリン抵抗性や糖代謝異常, 酸化ストレス, 脂質代謝異常, 高血圧などが重要な因子と考えられ, それぞれを分子標的とした薬物治療が行われている (表 1)。

1. インスリン抵抗性改善薬

NASH 患者の 8 割に認められるインスリン抵抗性は NASH の基本病態と考えられ, まずその治療が NASH の治療ターゲットとして挙げられる。インスリン抵抗性は, 脂肪細胞からのアディポサイトカイン分泌異常によって引き起こされると考えられており, それらの受容体や細胞内シグナル伝達に作用する薬剤が, 治療薬として用いられている。PPAR γ はインスリン感受性の作用増強にかかわる核内受容体であり, 脂肪細胞の分化, 脂質代謝調節にもかかわっている。チアゾリジン系誘導体は PPAR γ のリガンドとして作用する薬剤であり, 全身のインスリン抵抗性改善や, 肝局所において微小炎症の改善や線維化進展抑制などの作用を有することも報告されており, 最近, ピオグリタゾンとロシグリタゾンはそれぞれ二重盲検試験で NASH に対する有効性が報告されている⁶⁾⁷⁾。本邦では, ピオグリタゾンはインスリン抵抗性改善

薬としてすでに臨床応用されており、インスリン抵抗性を呈する糖尿病を合併している NASH には試みるべき治療法である。その他、ビグアナイド系薬剤であるメトホルミンもインスリン抵抗性改善薬であり、肝での糖新生を抑制し、肝での糖取り込みを亢進させることによって血糖を調節する。腎機能障害や呼吸循環不全の患者には禁忌であるが、糖尿病患者に有効であるだけでなく NASH に対しても、トランスアミナーゼの改善、肝内脂肪化、線維化の改善作用を有することが示されている⁸⁾。また、ナテグリニドはインスリン分泌能がある程度保たれた 2 型糖尿病に用いられるが、NASH に対する有効性も報告されている⁹⁾。

2. 抗酸化療法

酸化ストレスとは、生体内の酸化還元状態を維持する機構が破綻し、種々の活性酸素種 (ROS) が過剰となった状態である。NASH では、過剰の脂肪酸負荷に対し ROS が過剰産生状態となっており、NF- κ B を活性化し、TNF α やインターロイキンの転写亢進が認められ、肝細胞死が誘導される。また酸化ストレスは肝星細胞の増殖促進、活性化作用も有しているため、肝線維化も進展させ、NASH の増悪に促進的に作用する。ビタミン E、ビタミン C、ベタイン、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) などは抗酸化作用を有し、NASH の治療薬の候補である。ビタミン E 単独投与やビタミン C との併用により、NASH におけるトランスアミナーゼや肝線維化の改善が報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。コリン代謝産物であるベタインはメチオニンの代謝に関与し、グルタチオンなどの抗酸化物質の供給に重要であり、小胞体のストレスを軽減する可能性があり、NASH のトランスアミナーゼや肝組織の炎症、線維化を改善する¹²⁾。

UDCA は抗酸化作用のほか、利胆作用、

肝細胞膜保護作用、免疫調節作用などさまざまな機能を有しており、NASH に対する UDCA の有効性も期待されている。しかし Lindor らが行った二重盲検試験では、UDCA 投与により肝機能検査値、肝組織所見の改善は認められたが、プラセボ投与群と有意差はなかった¹³⁾。一方 Dufour らは無作為比較試験で、UDCA とビタミン E の併用は UDCA 単独やコントロールと比較して有意に ALT の低下および組織学的改善を認めたと報告している¹⁴⁾。このような結果から、NASH に対する UDCA の効果は十分ではなく、ビタミン E などの併用がより効果的であると考えられる。また、肝内に沈着した鉄はフェントン反応を介して酸化力の強いヒドロキシルラジカルを生成し、酸化ストレスをもたらしめている。NASH 患者では肝組織中の鉄沈着や血清フェリチンの上昇が高頻度に認められ、瀉血療法による生体からの適切な鉄の除去は抗酸化療法の 1 つと考えられる¹⁵⁾。

3. 脂質異常症治療薬

NAFLD、特に NASH にはメタボリックシンドロームを伴うことが多い。メタボリックシンドロームの診断基準の 1 つである高 TG 血症と低 HDL-C 血症などの脂質代謝異常に対する治療は、NASH の治療にも有用である可能性がある。PPAR α アゴニストであるフィブラート系薬剤は、肝臓や骨格筋に作用して脂肪酸燃焼を促進し、組織内脂肪量を低下させ、血中 TG は低下、HDL-C は上昇させ、インスリン抵抗性も改善するため、肝脂肪化に対して有効な薬剤と期待されている¹⁶⁾。またスタチン製剤は、コレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を阻害することにより、肝でのコレステロール合成を抑制する。さらに、血中コレステロール、血中 TG の低下作用を有しているだけでなく、レニン・アンジオテンシン系抑制、抗炎症作

用やマトリックスメタロプロテアーゼ阻害作用など多彩な作用を有しており、NASH の治療に有用と期待されている。脂質異常症を伴った NASH 患者にスタチン製剤の1つであるアトルバスタチンを、脂質異常症のない NASH 患者には UDCA を投与した Kiyici らの前向き試験では、アトルバスタチン群において肝の脂肪化が有意に改善している¹⁷⁾。一方、プロブコールは肝でのコレステロール合成抑制作用とともに抗酸化作用を有することが知られているが、NASH に対する ALT 低下作用も報告されている¹⁸⁾。脂質異常症治療薬のトランスアミナーゼや肝脂肪化に対する作用機序は不明な点も多く、NASH に対する治療に関しては今後の検討が待たれる。

4. 高血圧治療薬

NAFLD の約 40% 近くに高血圧が認められ¹⁹⁾、血圧調整をつかさどる種々の因子が NASH の発症・増悪に関与し、特にレニン・アンジオテンシン系の活性亢進やアディポサイトカイン分泌異常の関与が重要と考えられている。脂肪組織由来のアディポサイトカインにはアディポネクチン、TNF α などが含まれ、インスリン抵抗性を介して血圧上昇に関連している。アンジオテンシン II はレニン・アンジオテンシン系の主要な因子の1つであり、昇圧反応や血管リモデリングにも重要な役割を担っている。肝星細胞の表面にはアンジオテンシン II タイプ 1 受容体が発現しており、肝星細胞自体もアンジオテンシン II を産生し、オートクリンのおよびパラクリン的に肝星細胞自身を活性化・増殖させ、肝線維化の促進に重要な役割を果たしているが、アンジオテンシン II にはインスリン抵抗性、酸化ストレスの増強作用もある²⁰⁾²¹⁾。実際、アンジオテンシン II タイプ 1 受容体拮抗薬 (ARB) には降圧効果、抗動脈硬化、インスリン抵抗性改善などの多彩な作用があり、ARB は

NASH において抗線維化作用のみならずインスリン抵抗性改善、抗炎症作用も期待できる。つまり、アンジオテンシン II をターゲットとした治療には、血圧管理、インスリン抵抗性改善、肝線維化予防の効果が期待でき、NASH の治療に有用である可能性がある²²⁾。

外科治療法

NASH の病態進行・悪化には肥満が大きく影響するが、体格指数 (BMI) が 40kg/m² 以上の重症肥満で体重の自己コントロールが困難な場合には、外科的治療法も考慮される。外科的治療の基本的な戦略は摂取エネルギーの抑制であり、術式として消化吸収能抑制術と胃縮小手術に分けられる。消化吸収能抑制術には、小腸バイパス術、胆膵バイパス術、十二指腸転換術などが挙げられ、胃縮小手術には、胃バイパス術、胃形成術、胃バンディング術などがある²³⁾。胃バンディング術は胃上部に巻きつけたバンドにより胃の容積を減らして食事摂取量を減らす術式で、腹腔鏡下にて治療が可能である。

おわりに

本邦においてはメタボリックシンドロームの罹患者の増加が危惧されており、NASH の患者数も今後増加していくと予想される。NASH は進行性の比較的予後不良な疾患であり、EBM に基づいた治療法の早期確立が望まれる。

文 献

- 1) Day CP, et al: Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 114: 842-845, 1998.
- 2) Nugent C, et al: Evaluation and management of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 4: 432-441, 2007.
- 3) Ueno T, et al: Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty

- liver. *J Hepatol* 27: 103-107, 1997.
- 4) 日本肝臓学会 編: NASH, NAFLD の診療ガイド. 文光堂, 東京, 2006.
 - 5) Mulcahy K, et al: Diabetes self-management education core outcomes measures. *Diabetes Educ* 29: 768-803, 2003.
 - 6) Belfort R, et al: A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355: 2297-2307, 2006.
 - 7) Ratziu V, et al: Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: One-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 135: 100-110, 2008.
 - 8) Bugianesi E, et al: A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 100: 1082-1090, 2005.
 - 9) Morita Y, et al: Nateglinide is useful for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with type 2 diabetes. *Hepatogastroenterology* 52: 1338-1343, 2005.
 - 10) Hasegawa T, 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: 1667-1672, 2001.
 - 11) Harrison S A, et al: Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 98: 2485-2490, 2003.
 - 12) Abdelmalek M F, et al: Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 96: 2711-2717, 2001.
 - 13) Lindor K D, et al: Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. *Hepatology* 39: 770-778, 2004.
 - 14) Dufour J F, et al: Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 1537-1543, 2006.
 - 15) Sumida Y, et al: Effect of iron reduction by phlebotomy in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Hepatol Res* 36: 315-321, 2006.
 - 16) Basaranoglu M, et al: A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 31: 384, 1999.
 - 17) Kiyici M, et al: Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 17: 713-718, 2003.
 - 18) Merat S, et al: Probuocol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol* 38: 414-418, 2003.
 - 19) Hamaguchi M, et al: The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 143: 722-728, 2005.
 - 20) Togashi N, et al: Effect of TNF-alpha-converting enzyme inhibitor on insulin resistance in fructose-fed rats. *Hypertension* 39: 578-580, 2002.
 - 21) Folli F, et al: Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels. A potential role for serine phosphorylation in insulin/angiotensin II crosstalk. *J Clin Invest* 100: 2158-2169, 1997.
 - 22) Yokohama S, et al: Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 40: 1222-1225, 2004.
 - 23) 川村 功: 外科治療法. 別冊「医学のあゆみ」NAFLD のすべて (西原利治 編), p121-126. 医歯薬出版, 東京, 2006.

Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis

Hirofumi Uto, Shuji Kanmura, Hirohito Tsubouchi
Department of Digestive and Life-style Related Disease,
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

NASH/NAFLDと メタボリックシンドローム

NASH and NAFLD in Metabolic Syndrome

宇都 浩文・橋元 慎一・坪内 博仁

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学



宇都 浩文 (うと ひろふみ)

1991年鳥取大学医学部卒業。2002年宮崎医科大学医学部第2内科助手。'04年宮崎医科大学医学部第2内科講師。'06年鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学講師・専門医。研究領域：C型肝炎の疫学研究、消化器疾患・生活習慣病のプロテオーム解析

Key Words:

NAFLD, NASH, metabolic syndrome, Life-style related Disease

■ Abstract ■

食習慣の欧米化や運動不足から、生活習慣病とその複合病態であるメタボリックシンドロームの増加が危惧されている。非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は生活習慣病の肝病変と考えられ、肝機能異常や脂肪肝を指摘される健診受診者も増加していることから、NAFLDが注目されている。NAFLDは単純性脂肪肝と非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に大別され、後者は肝硬変や肝癌のリスクがある。NASHを予測する簡便なバイオマーカーはなく、その診断には肝の組織診断が必須であるが、脂肪肝の頻度が高いこと、肝生検が侵襲的であることから、簡便かつ迅速に測定できる診断マーカーの同定が急務である。NASHはインスリン抵抗性を基盤とし、アディポネクチン低下やTNF- α の上昇がみられ、NASHの病態進展には内臓脂肪型肥満や生活習慣病が密接に関係している。NASHの治療薬としてインスリン抵抗性改善薬などが試みられており、NAFLD/NASHの治療には生活習慣病の改善が極めて肝要である。

■はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) とは、飲酒量が1日エタノール換算で20g以下で脂肪肝を呈するものであり、アルコール性脂肪肝や各種ウイルス性肝炎及び自己免疫性肝疾患は除外される。NAFLDは単純性脂肪

肝 (simple steatosis) と非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) の2つに分けられ、臨床的に重要な疾患は肝硬変や肝癌に進行するNASHである。しかし、単純性脂肪肝はNASHに進展する可能性もあり、単純性脂肪肝でも定期的な経過観察が必要である。臨床的には生化学検査や画像所見でNAFLDと診断されることが多いが、NAFLDやNASHの確定診断には肝組織所見が不可欠である。また、進行したNASHでは画像所見や組織所見で典型的な脂肪肝を認めないこともあり、注意が必要である。

NASHの発症機序としてDayらが提唱したtwo hit theoryが広く知られている。すなわち、遺伝、肥満、高脂血症、糖尿病などの原因 (first hit) で脂肪肝となり、インスリン抵抗性や酸化ストレス、エンドトキシン等の原因 (second hit) が重なりNASHとなる。このtwo hit theoryで提唱されている原因の多くはメタボリックシンドロームに大きく関わっていることからNASH/NAFLDはメタボリックシンドロームの肝病変と考えられている。本稿ではNASH/NAFLDとメタボリックシンドロームの関連について最近の知見を紹介する。

■ Hirofumi Uto, Shinichi Hashimoto, Hirohito Tsubouchi

Department of Digestive and Life-style related Disease, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

表1 肥満の診断基準

BMI値	日本肥満学会基準	WHO基準
BMI<18.5	低体重	Underweight
18.5≤BMI<25.0	普通体重	Normal range
25.0≤BMI<30.0	肥満(1度)	Preobese
30.0≤BMI<35.0	肥満(2度)	Obese I
35.0≤BMI<40.0	肥満(3度)	Obese II
40.0≤BMI	肥満(4度)	Obese III

(文献1から引用改変)

■肥満とNASH/NAFLD

肥満の評価はBMI [(体重kg)/(身長m)²] が用いられており、BMIが22で有病率が最小になることから、これを基準に理想体重が算出される。日本肥満学会基準(肥満症治療ガイドライン2006)では18.5以上25未満が標準、25以上30未満が肥満(1度)、30以上が肥満2~4度となる(表1)¹⁾。日本成人15万人を対象とした研究ではBMIが25~28の1度の肥満でも耐糖能異常、2型糖尿病、高血圧、高中性脂肪血症、高コレステロール血症、低HDLコレステロール血症などを発症する危険率が標準体重群の2倍に増加すると報告されている。また、肥満は内臓脂肪型肥満と皮下脂肪型肥満の2種類に分けられるが、腹腔内に存在する脂肪の蓄積が皮下脂肪の蓄積よりも動脈硬化性疾患のリスクとなり、日本人の肥満は前者が多いことが指摘されている。

NASHを含む脂肪肝は肥満に起因ないし関連して発症する健康障害の一つである(表2)¹⁾。平成17年国民健康・栄養調査では成人の肥満人口(BMI≥25)の比率は、男性では40歳代、女性では閉経後の60歳代が最も高く、それぞれ34.1%、29.0%であった。また、非アルコール性かつ非ウイルス性肝障害の約80%に肥満が合併している。さらに、脂肪肝は、肥満1度では50%、肥満2度以上であれば75%にみられる。NASHの頻度はNAFLDの約10%、成人の0.5~1%程度と言われているが、今後

表2 肥満に起因ないしは関連して発症する健康障害のうち脂肪細胞の質的異常による疾患

1. 耐糖能障害・2型糖尿病
2. 脂質代謝異常
 - 高コレステロール血症
 - 低HDLコレステロール血症
 - 高トリグリセリド血症
3. 高血圧
4. 高尿酸血症・痛風
5. 脂肪肝
 - 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)
 - (非アルコール性脂肪肝炎; NASHを含む)
6. 冠動脈疾患
 - 心筋梗塞
 - 狭心症
7. 脳梗塞
 - 脳血栓症
 - 一過性脳虚血発作

(文献1から引用改変)

肥満の増加とともに、NAFLDやNASHの頻度もさらに増加すると考えられる²⁾。

■インスリン抵抗性とNASH/NAFLD

NASH/NAFLDは内臓脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性を基盤とする病態である。内臓脂肪からはTNF-α、アディポネクチン、レプチン、アンジオテンシノーゲンなどのアディポサイトカインと総称される生理活性物質が分泌され、門脈血流を介してインスリン抵抗性に影響する。アディポネクチンは内臓脂肪増加と逆相関して血中濃度が低下し、肝臓および骨格筋のインスリン感受性を低下させ、TNF-α、レプチン、アンジオテンシノーゲンはインスリン抵抗性を亢進させる。NASH症例の77%がアディポネクチン10μg/ml以下、かつインスリン抵抗性を表わすHOMA-IRが3以上と高値であるのに対し、単純性脂肪肝症例では33%のみであることから、アディポネクチン減少はNASHの指標となる³⁾。内臓脂肪量もNASHの予測因子とされ、TNF-αは内臓脂肪量に相関し、脂肪組織に浸潤した炎症細胞からも分泌され、TNF-αはNASHの繊維化を促進させる因子の一つである⁴⁾。このようにアディポサイトカインはNASHの発症や進展に関与し、それに伴い誘導されるインスリン抵抗性はNASH/NAFLDの基本病態と考えられる。さらに、PPAR(peroxisome proliferators-activated

receptor) γ agonistであるチアゾリジン誘導体やビグアナイド薬はインスリン抵抗性を改善させることでNASHの肝障害を改善させる。

■脂質代謝異常とNASH/NAFLD

血清中性脂肪が 200mg/dl 以上の高値もしくはHDLコレステロールが 35mg/dl 未満の低値であれば、NAFLDの危険性が上昇することが報告されている。内臓脂肪蓄積に伴いインスリン抵抗性が惹起された結果、中性脂肪分泌が亢進する。脂肪細胞で中性脂肪が分解され、遊離脂肪酸が増加し肝臓へ流入する。また高インスリン血症に伴う肝での脂肪酸合成の促進、あるいは肝臓内での β 酸化の低下などにより肝に脂肪が蓄積し脂肪肝が進行していく⁵⁾。

フィブレート系薬剤はPPAR- α agonistであり、脂肪酸の燃焼を促し組織内の中性脂肪量を減少させることで脂肪肝を改善させる可能性がある²⁾。また、スタチン系薬剤はHMG-CoA還元酵素阻害によるコレステロール合成抑制作用の他、レニン・アンジオテンシン系抑制作用、TNF- α などのサイトカイン発現抑制作用などを介してNASHにおける肝機能改善及び肝脂肪化改善作用が期待されている。

■高血圧とNASH/NAFLD

NASH/NAFLDの病態の基盤であるインスリン抵抗性は、高血圧の増悪因子でもある。インスリン抵抗性が血圧上昇に関与する機序として、腎におけるNa貯留作用、交感神経亢進作用、レニン・アンジオテンシン系活性亢進作用、血管抵抗増加作用などが考えられる。また、NASH/NAFLDの病態形成には酸化ストレスが関与しているが、酸化ストレス亢進により血管内皮細胞から産生される一酸化窒素(NO)が減少し、NOが血管収縮あるいは交感神経刺激を誘導することで血圧を上昇させる⁶⁾。一方、高血圧患者とくに肥満合併例ではレニン・アンジオテンシン系が亢進し、その中でもアンジオテンシンIIはインスリン抵抗性を惹起し、鉄の

表3 日本の8学会合同の診断基準準備委員会によるメタボリックシンドロームの診断基準(文献⁷⁾を引用)

腹腔内脂肪蓄積 ・ウエスト周囲径	(内臓脂肪面積 男性 $\geq 85\text{cm}$ 女性 $\geq 90\text{cm}$)	男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当
上記に加え以下のうち2項目以上		
1) 高トリグリセライド血症 かつ/または 低HDLコレステロール血症		$\geq 150\text{mg/dl}$ $< 40\text{mg/dl}$
2) 収縮期血圧 かつ/または 拡張期血圧		$\geq 130\text{mm/Hg}$ $\geq 85\text{mm/Hg}$
3) 空腹時高血糖		$\geq 110\text{mg/dl}$

- ・CTスキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい。
- ・ウエスト径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著名で、臍が下方に変異している場合は肋骨下縁と前腸骨きよくの midpoint の高さで測定する。
- ・メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない。
- ・高TG血症、低HDL-C血症、高血圧、糖尿病に対する薬物療法を受けている場合は、それぞれの項目に含める。
- ・糖尿病、高コレステロール血症の存在はメタボリックシンドロームの診断から除外されない。

過剰沈着、酸化ストレス増強などを引き起こす。このようにNASH/NAFLDと高血圧は密接に関連している。

さらに、降圧剤であるアンジオテンシン変換酵素阻害剤やアンジオテンシンII 1型受容体拮抗薬は肝星細胞の活性化を抑制し、NASHの肝線維化を改善する可能性がある。このように、NASH/NAFLDに対しては降圧効果を介した心・血管イベントの抑制に加えて、直接もしくは間接的にNASHの進行も抑制することが期待出来る。

■NASH/NAFLDとメタボリックシンドローム

過食、運動不足を背景に心筋梗塞や脳卒中等の動脈硬化性疾患の罹患数が増加傾向であったことから、シンドロームX、死の四重奏、内臓脂肪症候群などの様々な症候群が報告され、1999年WHOよりメタボリックシンドロームの概念が提唱された。さらに2005年4月、8学会合同で本邦でのメタボリックシンドローム診断基準が示された(表3)⁷⁾。メタボリックシンドロームは、内臓脂肪型肥満を共通の要因とした高血糖、脂質異常、高血圧を呈する病態であり、動脈硬化を促進させる重要な複合生活習慣病である。CTスキャンなどで内臓脂肪量を定量することが勧められているが、診断基準