

- 51) Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al; FRES-GUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011; 54: 1011-9.
- 52) Nobili V, Bedogni G, Alisi A, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child.* 2011; 96: 350-3.
- 53) Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. End-points and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2011; 54: 344-53.
- 54) Karcz WK, Krawczykowski D, Kuesters S, et al. Influence of sleeve gastrectomy on NASH and type 2 diabetes mellitus. *J Obes.* 2011; 2011: ID 765473. (In press)
- 55) Bricambert J, Miranda J, Benhamed F, et al. Salt-inducible kinase 2 links transcriptional coactivator p300 phosphorylation to the prevention of ChREBP-dependent hepatic steatosis in mice. *J Clin Invest.* 2010; 120: 4316-31.
- 56) Iacobini C, Menini S, Ricci C, et al. Galectin-3 ablation protects mice from diet-induced NASH: a major scavenging role for galectin-3 in liver. *J Hepatol.* 2011; 54: 975-83.
- 57) Kerr TA, Korenblat KM, Davidson NO. MicroRNAs and liver disease. *Transl Res.* 2011; 157: 241-52.
- 58) Wagner M, Zollner G, Trauner M. Nuclear receptors in liver disease. *Hepatology.* 2011; 53: 1023-34.
- 59) Rangwala F, Guy CD, Lu J, et al. Increased production of sonic hedgehog by ballooned hepatocytes. *J Pathol.* 2011; 224: 401-10.
- 60) Aharoni-Simon M, Hann-Obercyger M, Pen S, et al. Fatty liver is associated with impaired activity of PPAR γ -coactivator 1 α (PGC1 α) and mitochondrial biogenesis in mice. *Lab Invest.* 2011; 91: 1018-28.

A

NASH/NAFLDの疫学

高知大学医学部消化器内科学 小野正文, 西原利治

本項のポイント

- ▶ NAFLDの発症は、肥満やメタボリックシンドロームとの関連が極めて重要である
- ▶ 男性、特に中年男性および高齢女性の肥満人口の増加が懸念される
- ▶ 現在のわが国におけるNAFLD罹患率は全体で29.7%であり、男性が41%、女性が17.7%と男性の罹患率が高いと推定される
- ▶ NAFLDにおけるNASHの割合は10~20%と報告されており、これまでの推定よりも高頻度と考えられる
- ▶ NASHを背景肝病変とした肝細胞癌(HCC)が増加傾向にあるため、その対策が急務である

1 肥満とNAFLDの関連

非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD)は、肝臓に脂肪沈着を生じて発生する病態である。このため、医療者のみならず多くの人々にとって、NAFLDは肥満に合併することの多い疾患というイメージが一般的と思われる。事実、肥満度別のNAFLDの頻度をみると、BMI(body mass index)23以下の非肥満者におけるNAFLDの頻度はわずか2.7%であるのに対して、 $23 \leq \text{BMI} < 25$ の過体重者では10.5%、 $25 \leq \text{BMI} < 30$ の肥満者では34.6%、 $30 \leq \text{BMI}$ の高度肥満者では77.6%と肥満の程度が強くなるほど高くなっており、 $30 \leq \text{BMI}$ になるとNAFLDの合併率は急激に上昇している(図1)。このように、NAFLDの発症と肥満には極めて密接な関連があることは、これまでの一般的なイメージと同様、データからも明らかである。

2 わが国における肥満の現状と年次推移

それでは、肥満人口の増加はいつ頃から始まったのだろうか？ 一般には1970年代の飽食の時代に始まり、その後は増加の一途をたどっているとされてきた。しかし実際には、図2に示すように、1983年以降の25年間における肥満人口割合

の推移は男女で大きく事情が異なっている。男女とも、この25年間の年齢別肥満人口割合に大きな変化は認められない。つまり、男性では40~49歳が肥満のピークであり、女性では年齢が高いほど肥満の割合が増加傾向となっている。また、男性では各年代とも未だに肥満人口が増加しているのに対し、女性では70歳以上の高齢者を除き、各年代で概ね減少傾向にある。さらに、2009(平成21)年の国民栄養調査では、総肥満人口割合は男性30.5%、女性20.8%で、特に中年男性においては約3人に1人が肥満となっており、男性の肥満人口の増加が止まらない現状が明らかとなっている。このような傾向から、特に中年男性および高齢女性の肥満対策が急務であることがわかる。

平成21年の国民栄養調査において、「メタボリックシンドロームの予防や改善のための食事や運動の実勢状況」を調査したことは、これまでの調査項目と比べて目新しい(図3)。これによると、男女とも肥満がある人ほど「食事改善や運動」ができていない割合が高いことがわかる。この結果は全く当たり前の結果とはいえ、男女とも多くの肥満者は「するつもりがない」わけではなく、「するつもりはあるが、できない」といった実態が明らかになった。本来、「食事改善や運動」をしなければいけない肥満者ができていないのか、それとも「食事改善や運動」ができていないから肥

満になっているのかは議論のあるところであるが、現在肥満となっている人達の多くは、“するつもりがあるが、できない”状況にあることをわれわれ医療者は認識する必要がある。そして、そういった人達が“食事改善や運動”を比較的簡単に実施できるように、医師や保健師はもちろんのこと、栄養士、運動療法士を含めたチームとして関わっていく必要性を示すデータともいえる。

3 わが国における NASH/NAFLD の頻度

小島らの報告によると、飲酒者を含む脂肪肝患者の割合は、1989年では12.6%、1998年では30.3%と増加している。一方、江口らの最新の報告によれば、2009~2010年の健診受診者のうち、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)抗体陽性およびHBs(hepatitis B surface)抗原陽性、20g/day以上の飲酒者を除く8,352例中、NAFLDの割合は全体で29.7%、男性で41%、女性で17.7%であった。今回の報告では、非飲酒者であるNAFLDに限っても約30%が脂肪肝を指摘されており、約10年前に小島らが発表したときと比べて明らかに増加していると考えられる。さらに、NAFLDの頻度は男性が女性の3倍と非常に多いことも明らかとなった(図4)²⁾。NAFLDの頻度は、女性では年齢との関連を認めたが、男性では年齢との関連はなく、肥満人口動態と同様の推移

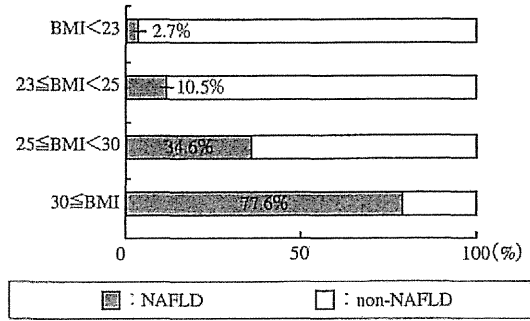


図1 肥満度別のNAFLD合併頻度

を示した。また、江口らは、NAFLDの頻度はBMIやトリグリセリド(triglyceride: TG)(中性脂肪)、低比重リポ蛋白コレステロール(low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C)の増加に伴って増加する傾向であるとも報告している。

近年では、NAFLDの10~20%が非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: NASH)と考えられており、日本人におけるNASH患者数は全人口の2%前後、もしくはそれ以上と想定されている。また、男性は若年に多く、女性は50歳を過ぎてから発症頻度が急増し、性による年齢分布の違いが認められ、前述の肥満人口割合に近い発生頻度になるとされている。さらに、女性ではNASHへ進行する頻度が男性に比して高く、脂肪肝からNASHに至る期間も男性に比して短いと推定されている。

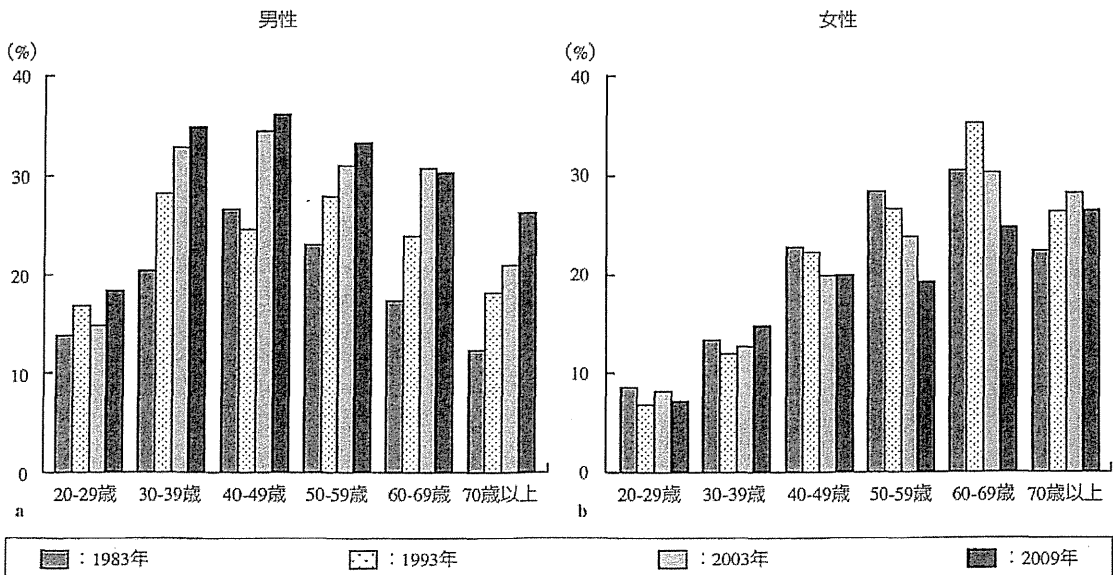


図2 肥満者の年齢別年次推移(20歳以上)

a: 男性, b: 女性

(平成15年国民栄養調査および平成21年国民栄養調査を改変)

第1章
総論—疫学、病態、診断、治療

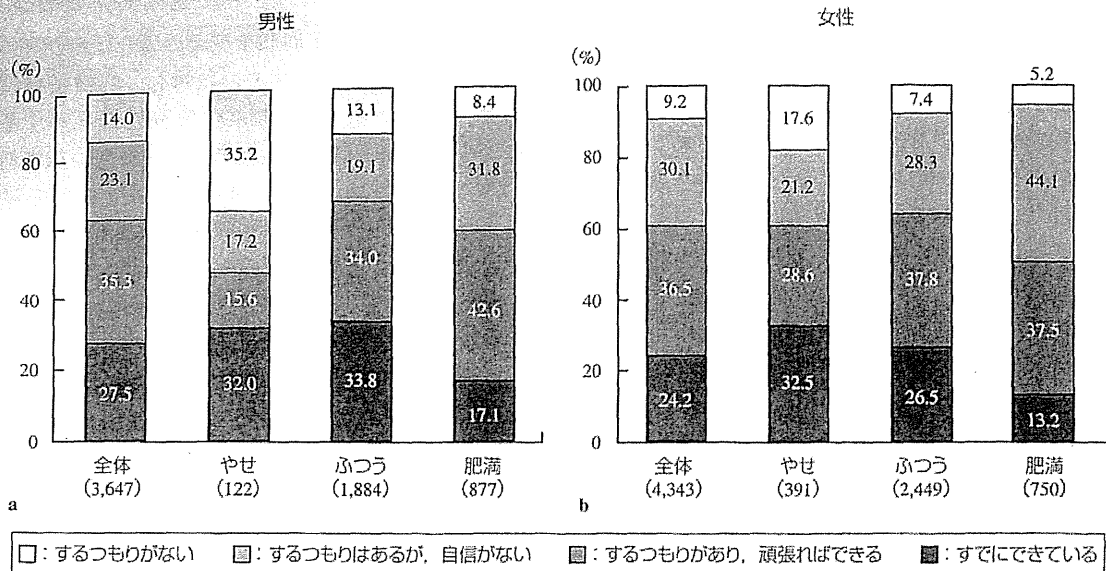


図3 メタボリックシンドロームの予防や改善のための食事や運動の実践状況(20歳以上)

a: 男性, b: 女性.

(平成21年国民栄誉調査より改変)

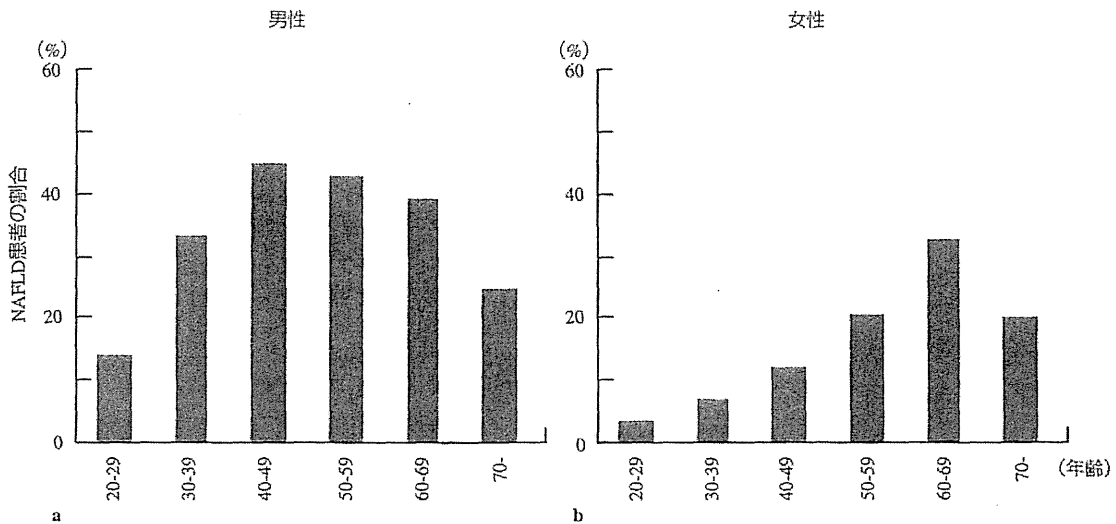


図4 健診受診者における年齢別NAFLD発症頻度

a: 男性, b: 女性.

前述の江口らの健診患者における報告では、NASHの頻度をBBAT score およびFIB-4 indexなどの非侵襲的スコアリングシステムにて推定したところ、健診者において、ある程度線維化の進行したNASHが全体の約2~3%に存在すると試算された。これは、これまで考えられてきた1~2%よりも多く、後述する最近の米国の報告と同様、NASHの割合は従来考えられていたよりも高頻度と推定される。今後、わが国においても、肝生検に基づいたNASHの発症頻度に関する詳細な調査が待たれる。

4 米国におけるNASH/NAFLDの罹患率

全世界におけるNAFLDの罹患率は2.8~46%とされており、国や報告によって大きな隔りがある。米国におけるNAFLDの罹患率は2004年にDallasらが31%と報告しているが、NASHの罹患率については詳細な報告がなく、1980年代後半の剖検患者におけるNASHの罹患率はその頻度とされてきた。これによると、NASHの頻度は非肥満者で2.7%、肥満者で18.5%であった。

しかし、2011年、米国におけるNASH/NAFLDの罹患率に関する新たな調査結果が『*Gastroenterology*』で発表された³⁾。この報告によると、Texas州のブルック陸軍医療センターに通う18~70歳の外来患者400名において、既往歴や現病歴、飲酒歴、食事内容などの質問に答え、腹部超音波検査を行った328名についてNAFLDの頻度を調査したところ、156名(46%)がNAFLDであった。このうち、肝生検に同意した134名中40名(全体の12.2%、NAFLD中の29.9%)が組織学的にNASHと診断されたという。さらに、NAFLDの人種別頻度では、ヒスパニックが58.3%と高頻度であり、白人が44.4%、黒人が35.1%と続く。人種によるNAFLDの罹患率の差については、これまでの数多くの報告と同様、この研究においてもヒスパニックでの罹患率が極めて高い割合を示し、NAFLDの発症に人種差が重要であることをあらためて示した。また、糖尿病合併例54名のうち、NAFLDは74%、NASHは22.2%と高頻度であり、糖尿病との関連も重要であることがあらためて示された。この報告では、これらの結果から、米国におけるNASH/NAFLDの頻度は、これまでの推定より高頻度であると結論づけている。

全世界的に肥満人口が増加しており、特に米国においては著明であることから、以前のデータに比べて、米国のNAFLDの罹患率が高頻度であったことは当然の流れともいえる。しかし、何らかの疾患がある外来患者におけるNAFLDの頻度をそのまま米国全体の頻度と捉えてよいかどうかについては議論の余地があろう。しかし、NAFLDにおけるNASHの割合がこれまで考えられてきた10~20%よりもはるかに高く、約30%がNASHであったとの報告は、これまでの概念を大きく変える可能性を秘めている。今後、わが国における検証が待たれる。

5 メタボリックシンドロームとNASH/NAFLDの関連

肥満人口の増加は、高血圧・高脂血症・糖尿病などのいわゆるメタボリックシンドロームの人口増加をきたし、今や先進諸国のみならず、発展途上国においても社会問題となっている。メタボリックシンドロームのなかでも肝の脂肪化において最も重要な要因の1つは肥満、特に内臓脂肪蓄積である。NAFLDの発症が肥満の様式によって大きな影響を受けることは知られている。図5に

示すように、皮下脂肪型肥満の場合は脂肪肝の合併頻度が約30%であるのに対し、内臓脂肪型肥満の場合はその合併頻度が約50%と上昇する。さらに、皮下脂肪、内臓脂肪ともに多い重複型肥満の場合には、実に約80%がNAFLDを合併することが明らかとなっている。このような観点から考えると、食事・運動療法だけでなく、薬物療法においても内臓脂肪や皮下脂肪の減少に重点を置いた治療が重要と思われる。

筆者らの関連施設における健診受診者約1,200名について検討を行ったところ(図6)、健診受診者全体におけるメタボリックシンドローム合併頻度は9.4%であったのに対し、腹部超音波検査で脂肪肝の合併がみられたNAFLD合併健診受診者では36.2%がメタボリックシンドロームであった。さらに、筆者らの教室において、肝生検によってNASHと診断された103名では、実に65.3%がメタボリックシンドロームと診断される状態であった。この結果は、NAFLDがメタボリックシンドロームと密接な関係にあるというだけでなく、メタボリックシンドロームがNAFLDからNASHへの進展に極めて重要な役割を果たしていることを示す事実として興味深い。さらに、メタボリックシンドローム合併NAFLDの場合にはNASHである確率が高く、その肝病変の進行を正確に把握するための詳細な検査とそれに基づく治療が必要になってくるものと思われる。

6 NASH 肝硬変からの肝細胞癌(HCC)の発症頻度

NASH 肝硬変からの肝細胞癌(hepatocellular carcinoma: HCC)発症については、わが国では東京女子医科大学が詳細な検討を行っている。これによると、肝生検でNASH 肝硬変と診断された患者のHCC 5年発癌率は11.3%であり、同コントロールとしたC型肝硬変のHCC 5年発癌率30.5%の約1/3であった⁴⁾。そして、NASH 肝硬変のHCC発症の危険因子として、高齢であること、線維化進展例などをあげている。また、海外の報告によると、NASH 肝硬変のHCC 5年発癌率は約10%とされている。さらに、最近の多施設による線維化進行NAFLDにおける7年間の前向き研究では、NAFLDのHCC発症が2.4%であったのに対し、C型慢性肝炎(chronic hepatitis C: CHC)のHCC発症は6.8%であった。NAFLD、CHCともに、従来の発癌率と比べて低い傾向に

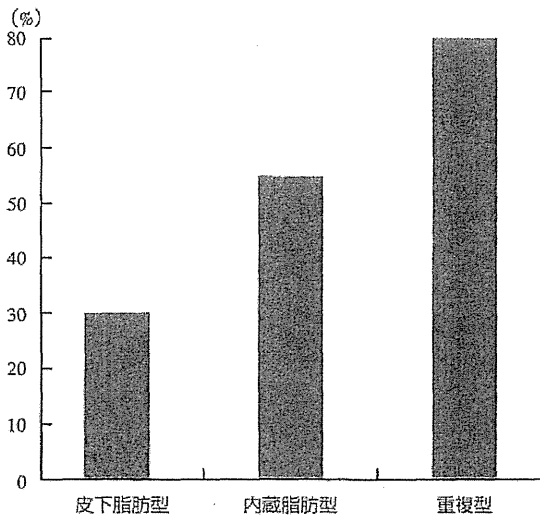


図5 肥満様式とNAFLDの合併頻度

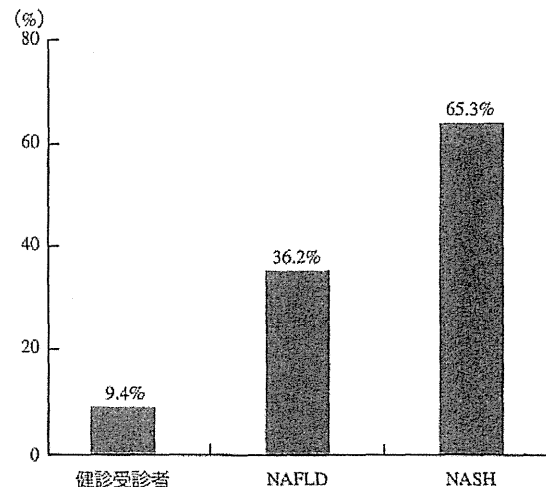


図6 メタボリックシンドロームの合併頻度

あったものの、NAFLDのHCC発症はCHCのHCC発症と比して頻度が低いことが明らかにされた⁹⁾。

一方、最近のわが国の多施設研究によるNASH 87例のHCC発症に関する報告によれば、女性では肝硬変のような線維化進展例でのHCC発症が多いのに対し、男性では線維化があまり進展していないNASHからも多くのHCC発症がみられ、発症の危険因子に性差があることが明らかとなった⁶⁾。今後は、前述のNASH肝硬変のみのHCC発症率だけでなく、線維化が進展していないものを含めた全NASHにおけるHCC発症率の調査が必要であり、重要な課題の1つといえる。

7 おわりに

近年、わが国でもNASHを背景病変とした

HCCの報告が数多く認められるようになってきた。しかし、その多くは事前にNASHと診断された症例に発症したHCCではなく、むしろHCC発症を契機として、肝生検もしくは手術にて背景病変がNASHと診断された症例である。このため、実際はNASHのHCC発症は前述よりも高頻度と推定される。HCC発症を契機としてNASHと診断される症例が多いことを鑑みると、現在B型慢性肝炎(chronic hepatitis B: CHB)やCHCに対して行っているようなHCCの早期発見・診断、早期加療をNASH/NAFLDでも考える時期がきていると思われる。さらに、CHBやCHC同様、HCC発症を防ぐための対策を早急に検討する必要があると考える。

●文献

- 1) Kojima S, et al.: Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterology* 2003; 38: 954-961
- 2) Eguchi Y, et al.: The prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: A multicenter large retrospective study. *J Gastroenterology* (in press)
- 3) Williams CD, et al.: Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124-131
- 4) 徳重克年, ほか: NASH/NAFLDの自然経過と予後. *Adiposience* 2010; 7: 61-67
- 5) Bhala N, et al.: The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: An international collaborative study. *Hepatology* 2011; 54: 1208-1216
- 6) Yasui K, et al.: Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 428-433

二次性糖尿病

慢性肝疾患と耐糖能異常

Glucose intolerance in chronic liver disease

西原利治 羽柴基 小野正文

Key words : 肝硬変, 肝内シャント, 肝外シャント, 非アルコール性脂肪性肝疾患, インスリン感受性

I 肝臓におけるブドウ糖と脂肪酸の代謝

食後, 炭水化物から糖が生成されると, 腸管から速やかに吸収され門脈に流入する。門脈血中のブドウ糖の濃度が高まると, 膵臓からのインスリン分泌が始まり, 多量のブドウ糖とともに肝臓に流入する。肝細胞内の Glut2 はインスリンの作用により類洞側に動員されて, 大容量のブドウ糖の取り込みが可能となる。肝細胞に取り込まれたブドウ糖はグリコーゲンとして肝細胞内に貯蔵され, 肝類洞での取り込みを免れた糖は筋肉や脳細胞に取り込まれてグリコーゲンの蓄積に利用される。しかし, 肝臓には食後数時間すると枯渇する量しかグリコーゲンを貯蔵することができないため, 余剰の糖は肝細胞内で行われる脂肪酸合成の基質として用いられる。産生された脂肪酸はトリグリセリドとして VLDL に組み込まれて, 肝細胞から分泌されて末梢の脂肪組織に貯蔵される。

貯蔵されたグリコーゲンのうち, 血糖の維持に活用できるのは肝臓のグリコーゲンである。そのため, 肝臓のグリコーゲン量が減少する夜間には, 肝臓でアミノ酸を基質とした糖新生が亢進してグリコーゲンの不足を補う。また, インスリンの血中濃度が低下すると脂肪細胞から

脂肪酸の放出が始まり, 肝細胞に流入した脂肪酸を基質として心臓のエネルギー源となるケトン体の産生も亢進する。グリコーゲンの貯蔵量が少ない小児で, 早朝に尿ケトン体が検出されやすいのはこのような代謝動態による。

このように, 肝細胞は摂食時, 空腹時を通じて生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。急性あるいは慢性肝疾患に際して多彩な代謝異常が生じることになる。例えば, ライ症候群や急性妊娠脂肪肝では肝細胞のミトコンドリアの機能不全が生じ, 劇症肝炎では多量の肝細胞が壊死・脱落する。慢性肝炎では肝臓内の慢性炎症に伴い肝細胞のインスリン感受性が損なわれるため, 耐糖能に影響が現れる。更に, より進展した慢性肝疾患である肝硬変では肝臓の解剖学的構造までもが改変されるために, 肝臓による全身の恒常性維持が大きく揺らぐことになる。糖尿病症例の約 1 割は肝硬変ないし肝細胞癌により死亡している¹⁾ことから, 本稿では, 解剖学的構造の改変により耐糖能に極めて大きな影響が観察される肝硬変と, 成人の 14% が罹患する非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における耐糖能異常について紹介したい。

Toshiji Saibara, Motoi Hashiba, Masafumi Ono: Department of Gastroenterology and Hepatology, Kochi Medical School 高知大学医学部 消化器内科

2) 肝硬変に伴う耐糖能異常

1) 肝臓の基本構造

肝臓は肝細胞の集合体であるが、漫然と肝細胞が並んでいるわけではない。肝臓を大木に例えるならば、木の葉に相当する肝小葉と呼ばれる基本構造が多数集合して肝臓が構成されている。肝小葉は多数の肝細胞より構成されており、血液の流入口である門脈域には門脈に併走する形で肝動脈の分枝も流入している。酸素濃度勾配に従って機能分化した肝細胞が中心静脈域に向けて索状に整然と配列され、小さなコミュニティを形成している。これに対して、胆汁排泄系である胆道は中心静脈域から門脈域に向けて流出するため、門脈域では木の葉に連なる小さな小枝に相当する少量の線維組織の中を門脈と肝動脈、胆管が併走する。このため、肝臓に流入した門脈血や動脈血はくまなく肝細胞と接触して、糖質やアミノ酸に加えてインスリンや酸素などを効率よく肝細胞に届け、肝細胞から放出される VLDL やブドウ糖などを受け取り、肝静脈を介して全身に運ぶことができる。

2) 肝硬変に伴う血流改変

慢性に肝細胞の壊死・脱落を伴う炎症が持続すると、肝細胞に接する伊東細胞は活性化して門脈域と中心静脈域を結ぶように線維性架橋を形成する。このような癒痕形成に伴う線維性構造物(隔壁)が肝小葉を分断するようになると線維組織内に新生血管が侵入し、肝細胞と接触して物質の交換をすることなく肝静脈に流出する肝内シャント血流が、徐々に増加する。本来供給されるはずの酸素の供給が減少し、酸素分圧が低下した領域の肝細胞では、嫌気性解糖により得られる ATP や脂肪酸の β 酸化により産生されるケトン体を主なエネルギー源とせざるを得なくなり、機能を保った肝細胞の数の減少につながる。肝硬変の肝組織で脂肪沈着がまねるのはこのような血流の改変が誘因となっている。

門脈は静脈であるため、正常肝では極めて低圧、低流速で肝臓を灌流しているが、上記の線維性隔壁が肝小葉を分断するようになると血流路が寸断されて屈曲するために血管抵抗が高ま

り、門脈血流のうっ滞と門脈圧の亢進を生じる。肝硬変に伴う門脈圧の亢進では食道静脈瘤をはじめとする側副血行路(肝外シャント)が形成される。肝外シャントが形成されると、有効な門脈血流が減少するため肝細胞に供給される糖質やアミノ酸も減少し、肝細胞のタンパク合成力は低下、グリコーゲンの貯蔵量も減少する。空腹時にはアミノ酸からの糖新生が亢進するため、late evening snack による糖質・脂質の補給を行い筋肉におけるタンパク質の消耗を低減する必要がある。

3) 肝硬変に伴う耐糖能異常

肝硬変では上述のように肝細胞数の減少や血流改変によりグリコーゲンの貯蔵量が低下し、血糖維持のために糖新生や脂肪酸の酸化亢進が認められる。また、肝外シャントが生じると腸管から門脈に流入した高濃度のブドウ糖と膵臓から分泌されたインスリンが直接同時に末梢静脈に流入する。このために、多様な耐糖能異常が観察される(図1)。また、脾腫に伴って赤血球寿命が短縮するため HbA1c は 1-1.5% 低値を示し、アルブミンの産生低下に伴い半減期が延長するグリコアルブミン値は高値となるので、耐糖能異常の評価に際しては留意が必要である。1960 年以前に生まれた日本人の多くは脂肪の摂取量が少なかったために、上部消化管に存在する K 細胞や L 細胞、膵 β 細胞は隣りパーゼの働きによりトリグリセリドから生成される、2-oleylglycerol による刺激を受けることが少なかった²⁾。このため、GLP-1 や GIP による膵 β 細胞刺激が少なく、糖に対するインスリン分泌能の低い傾向にあった。このようなインスリン分泌能の低い症例が肝硬変に移行すると、糖負荷試験では肝外シャントにより高濃度のブドウ糖と中等量のインスリンが末梢血に流入するために、インスリン不足を反映する parabolic 型の血糖変動が観察される(図1:---)。これに対して、脂肪の摂取量が多く、トリグリセリドから生成される 2-oleylglycerol による刺激を K 細胞や L 細胞、膵 β 細胞が十分に受けた症例では、インスリン分泌能が高いために速やかに糖負荷後高血糖が改善され、時には低血糖をきた

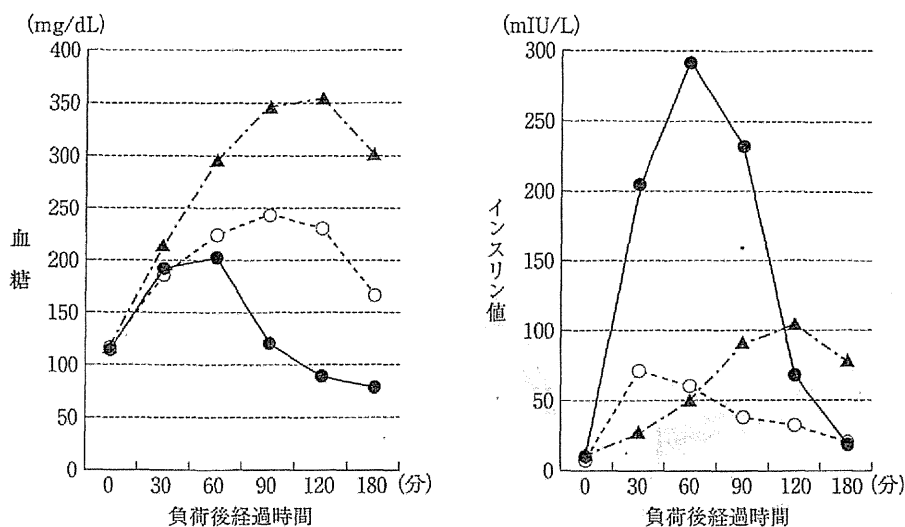


図1 75g経口糖負荷試験
 -▲- インスリンの早期分泌の低下した症例。
 ●- 食後低血糖を生ずる症例。
 -○- インスリン感受性の低下した症例。

すなど oxyhyperglycemia 型の血糖変動が観察されることもある(図1:●-○)。

3 非アルコール性脂肪性肝疾患

飲酒歴に乏しい脂肪肝症例ではしばしばALTやASTの異常高値が観察される。ウイルス型肝炎や自己免疫性肝炎、既知の代謝異常などの除外ができたこのような症例に肝生検を行うと、ほとんどの症例で肝細胞の壊死・炎症性細胞浸潤が認められる。このような慢性肝疾患を伴った脂肪肝症例は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と総称されるが、慢性炎症に際して産生されたTNF- α などの炎症性サイトカインは血流を介して下流にある肝細胞のインスリン感受性を低下させる。更に、脂肪肝を伴う症例では肥満に伴う高インスリン血症を背景として有することも多く、筋肉を中心としたインスリン感受性の低下も広く観察される³⁾。NAFLDの1割を占め、最も肝線維化が進展しやすいとさ

れる非アルコール性脂肪肝炎(NASH)では、肝硬変の項で述べたように肝線維化の進展に伴う肝内・肝外シャントが発達しやすいために、NGTからIGTやDMパターンへの進展が肝障害を伴わない症例に比してより速やかとなる可能性がある(図2)。

肥満症例の多くでは基礎分泌が保たれるため、空腹時血糖やHbA1cは正常である場合が多い。しかし、過重なインスリン分泌が持続すると膵 β 細胞は徐々に消耗する。そこで、減量によりこのようなインスリン過剰分泌を改善すれば、より長期にわたって耐糖能を維持することが可能となると期待される(図3)⁴⁾。NAFLDは生活習慣病の肝臓における表現型であり、肝臓関連死のみならず心・脳血管関連死も多い⁵⁾。肥満症例の多くは脂肪肝を伴っているため、脂肪肝と食後高血糖を指標としたスクリーニングによりアルコール性肝障害やNAFLDを早期発見し治療することは喫緊の課題である。

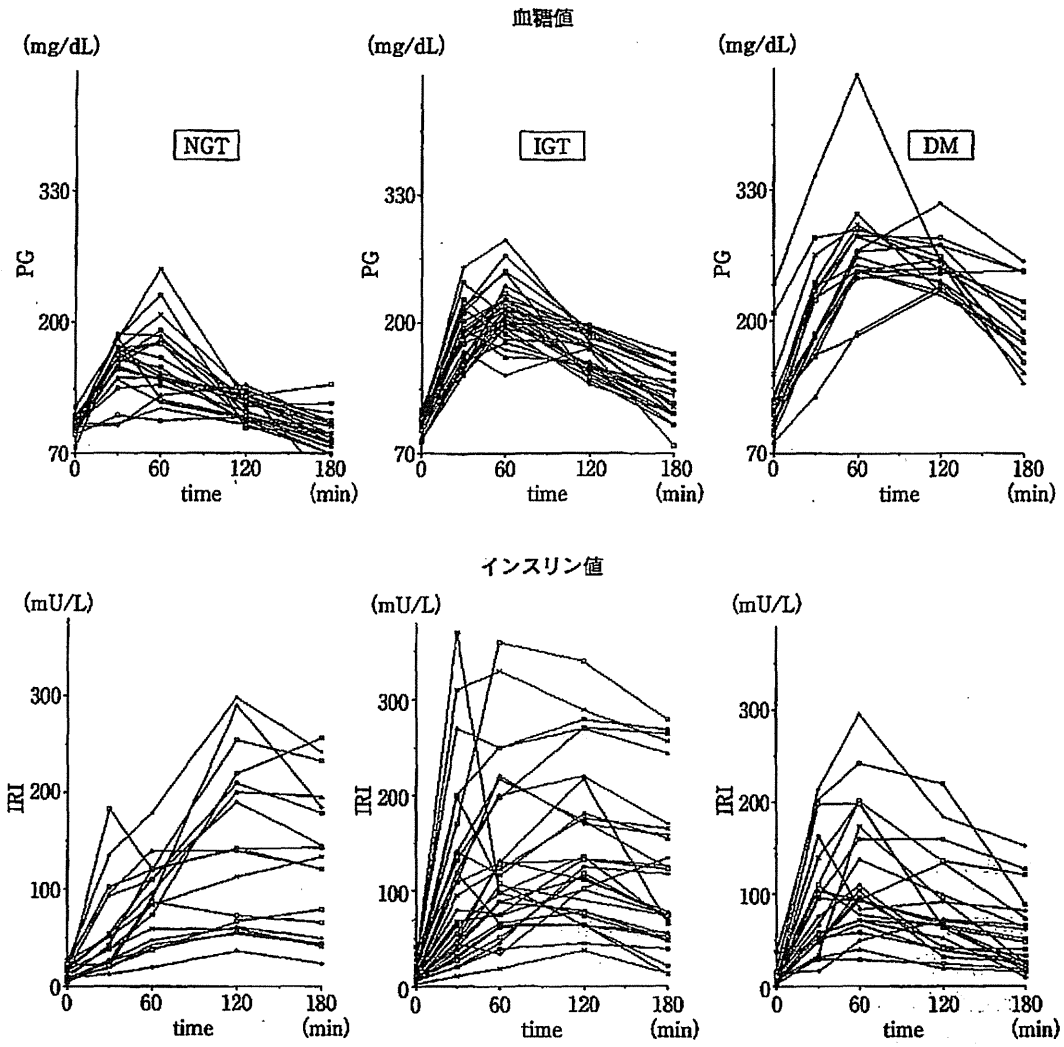


図2 NASHにおける75g経口糖負荷試験

VIII

ライフステージ・タイプ別糖尿病の病態と治療

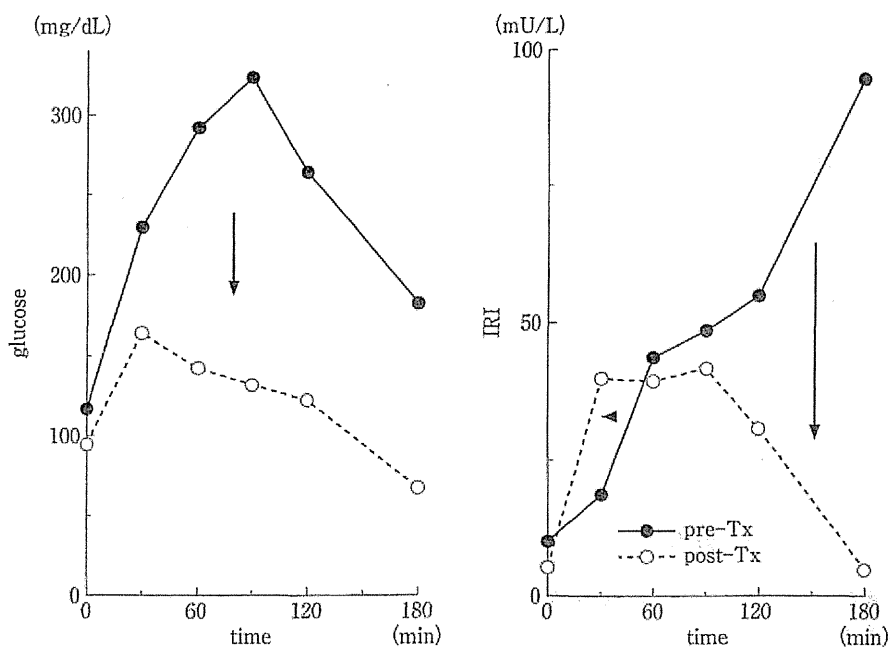


図3 減量によるインスリン感受性の改善

文献

- 1) 堀田 暁ほか：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，18,385名での検討—。糖尿病 50: 47-61, 2007.
- 2) Hansen KB, et al: 2-Oleoyl glycerol is a GPR119 agonist and signals GLP-1 release in humans. J Clin Endocrinol Metab 96: E1409-1417, 2011.
- 3) Dixon JB, et al: Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 121: 91-100, 2001.
- 4) Bowman P, et al: Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. Diabetologia 55: 123-127, 2012.
- 5) Smith BW, Adams LA: Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. Nat Rev Endocrinol 7: 456-465, 2011.

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)

の診断基準

近年の肥満人口の増加に伴い脂肪肝や肝機能異常を指摘される症例が増加し、検診受診者の1/4を占めるようになった。従来、このような肝障害症例の多くは、慢性飲酒に伴う肝障害、あるいは脂肪肝に伴う肝障害と見なされてきた。しかし、1998年に慢性進行性肝疾患であるNASH（非アルコール性脂肪肝炎；nonalcoholic

steatohepatitis）の疾患概念が確立¹⁾し、米国成人の2~5%が本症に罹患していることや、本邦では成人の約2%が本症に罹患している²⁾ことが明らかになると状況は一変し、脂肪肝を有する肥満症例が肝機能異常を呈した場合にはNASHの合併を常に念頭においた診断と治療が求められるようになった。

■ 診断基準

NASHは1980年にLudwigらにより提唱された新しい疾患概念であり、高度の脂肪肝に実質の炎症・壊死、線維化所見が加わった原因不明の慢性進行性肝疾患である。ウイルス性肝疾患、自己免疫性肝疾患、既知の先天性代謝性肝疾患の除外が必要である。飲酒歴が乏しいにもかかわらず、肝臓の組織像では風船様肝細胞やMallory小体など従来アルコール性肝障害に特徴的な病変とされてきた所見を呈するのが特徴³⁾で、病理学的検査により診断される（図1）。

NASHが肝硬変に進展するには肝の線維化の進展が重要と考えたBruntらは、肝線維化の進展度をもとにNASHの病期（Stage）を定め、活動度は線維化の程度に加えて、脂肪肝・小葉内の炎症・肝細胞の風船様変性の程度を加味して、病理組織像を変化の強いもの（Grade 3）、中等度のもの（Grade 2）、軽度のもの（Grade 1）の3群に分類した⁴⁾。図1に示す症例はStage 3 Grade 3に相当する一例である。他方、Matteoniらは非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease；NAFLD）を4型に分類し、肝細胞に中~大滴性の脂肪滴を有するだけの脂肪肝症例をType I、脂肪肝+小葉内に炎症（steatohepatitis）のみを有する症例を

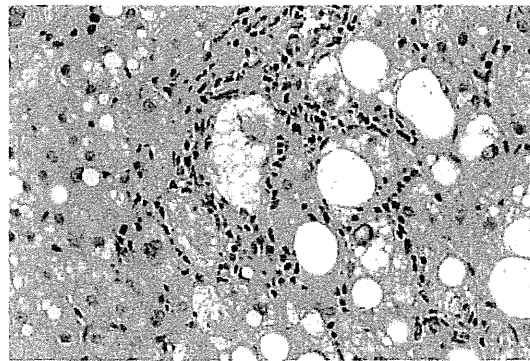


図 1

Type II、脂肪肝+肝細胞の風船様変性を有する症例をType III、Type III+肝線維化もしくはMallory小体の存在する症例をType IVと分類し、肝硬変への進展が予想され肝疾患関連死の増加に繋がる可能性が高いType IIIとType IVをNASHと定義することを提唱した⁵⁾。肝硬変に移行する危険が低いと評価されるType I（nonalcoholic fatty liver (NAFL)）とType II（steatohepatitis）は単純性脂肪肝（simple steatosis）と総称される⁶⁾。

■ 病型分類

本症は病理学的に定義された症候群であり、多様な誘因の関与が想定される。過食や運動不足によって誘発された肥満、とくに内臓肥満を背景病態としインスリン抵抗性や糖尿病、高脂血症、高血圧を高頻度に合併する原発性症例と、薬物性や消化管手術後性など原因と推定できる背景病態を有する二次性症例とに分けることが可能で、明らかな誘因を有する症例については、その誘因を併記することが望ましい (表 1)³⁾。

■ 肥満に伴う NASH

○ 疾患の遺伝的背景

人類の歴史は飢餓との戦いであり、 β_3 -adrenergic receptor のような節約遺伝子の獲得は基礎代謝を低値に保つことにより生存競争を有利に押し進めるうえで、きわめて重要な意義を有していた。しかし、産業革命以降、飢餓の脅威が遠のくようになると、これらの省エネルギー型の遺伝素因を有することの優位性は急速に失われた。節約遺伝子を例にとれば、基礎代謝が低いため、過食や運動不足により容易に肥満を生じやすく、いったん肥満をきたすと減量に抵抗性が高く、糖尿病や高脂血症、高血圧などに罹患しやすくなるので評価は一転して、生活習慣がもたらす健康被害に感受性の高い遺伝素因と見なされるようになった。

このように、生活習慣病の多くは飢餓に適應する過程で獲得された遺伝形質を素因とし、過食や運動不足といった環境要因を誘因とする症候群である。2005年4月には心・脳血管疾患の高リスク群であるメタボリックシンドロームの本邦における診断基準が提案された (表 2)⁷⁾ が、すでに検診受診者の 10.4% はメタボリックシンドロームに罹患している。肥満に伴う NASH はメタボリックシンドロームの肝臓における表現型と呼ばれ、過食を伴うグルメの時代の申し子である。

表 1 Ludwig による steatohepatitis の分類

| アルコール性 | 非アルコール性 (NASH) | |
|--------|----------------|------------------|
| | 原発性 | 二次性 |
| | 肥満と関係する病態 | 薬物性・小腸バイパス手術・その他 |

(Ludwig J, et al: Mayo Clin Proc 1980; 55: 434-438³⁾より)

表 2 本邦におけるメタボリックシンドロームの診断基準

| | |
|-----------------------------|---|
| 【必須事項】 | |
| 臍部周囲長 | 男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm |
| 【下記 3 項目のうち、2 項目以上を満たす】 | |
| 1) 高 TG 血症 ≥ 150 mg/dl | かつ/または 低 HDL-Chol 血症 < 40 mg/dl |
| 2) 高血圧 | 収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ/または 拡張期血圧 ≥ 85 mmHg |
| 3) 空腹時血糖 ≥ 110 mg/dl | |

(メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: 日内会誌 2005; 94: 794-809⁷⁾より)

○ 病態の理解と予防

肥満は過食に運動不足が重なると生じる病態であり、エネルギーの供給過剰状態である。過剰なエネルギーは肝臓で脂肪酸に変換され、グリセオールとエステルを形成して中性脂肪となる。apolipoprotein B と結合して、ゴルジ体から血中に超低比重リポ蛋白 (VLDL) として放出された中性脂肪は、末梢組織でエネルギー源として利用されるか、脂肪組織に貯蔵される。末梢脂肪組織から遊離した脂肪酸が夜間には肝臓のエネルギー源となるが、肥満は皮下脂肪型肥

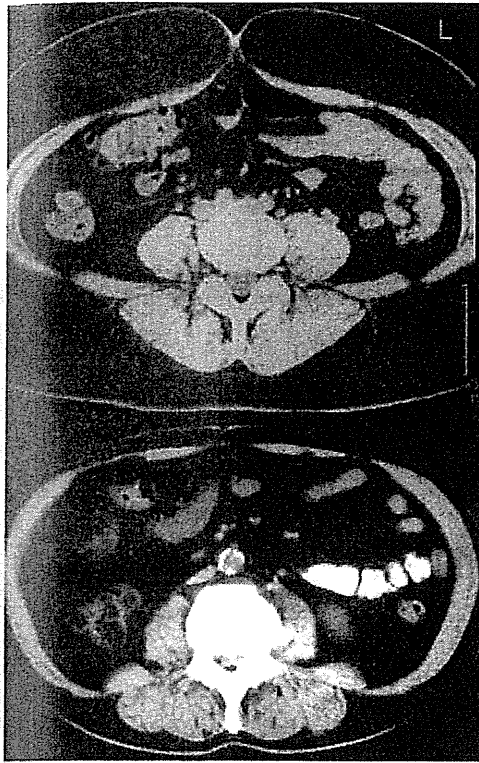


図 2
上：皮下脂肪型肥満
下：内臓脂肪型肥満

満と腸間膜の脂肪組織に脂肪の蓄積が生じる内臓脂肪型肥満に大きく大別される (図 2)。肥満の進行に伴って皮下の脂肪組織が飽和して内臓脂肪の蓄積が始まるころには、夜間に末梢組織から遊離する脂肪酸の量が肝臓の消費量を上回るようになり、肝臓への中性脂肪の蓄積が始まる。すでに本邦成人の 1/3~1/4 は脂肪肝を有するが、VLDL に中性脂肪を結合させる機能や肝臓における脂肪酸のβ酸化が遺伝的に低下している症例では、肥満に先行して肝臓の脂肪化

■ NASH 発見のストラテジーと治療

ウイルス性肝疾患、自己免疫性肝疾患、既知の先天性代謝性肝疾患の除外ができれば NAFLD との診断が可能で、その 1 割が NASH に罹患している。検診受診者を基にした直近の

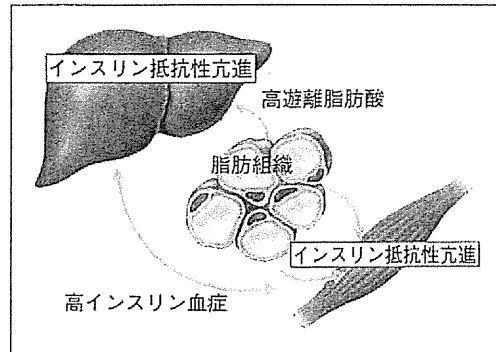


図 3 インスリン抵抗性亢進の機序

が生じる。

皮下脂肪組織の脂肪沈着が飽和に近づいて、内臓脂肪の蓄積が進行するようになると、内臓脂肪組織から TNF- α やレジスチンの放出が高まり、肝臓におけるインスリン抵抗性の亢進、糖の放出亢進が起こる。他方、脂肪酸の放出亢進が生じると筋細胞でも脂肪酸の利用が高まり、糖の取り込みは抑制されて、筋におけるインスリン抵抗性も亢進する (図 3)。インスリン抵抗性の亢進は膵β細胞の肥大とインスリン分泌能の亢進を誘発し、さらなる肥満を可能とする。

非飲酒検診受診者の 13% は脂肪肝を伴う顕性の肝障害を伴っており、その 9 割は BMI (body mass index) 25 以上の肥満者である。本邦成人の 1/4 は BMI 25 以上の肥満者であり、すでにこのような悪循環に陥っている。男性では 30 歳代以降、女性では 40 歳代以降、肥満の頻度が著増するので、このような肥満移行期にある症例を中心に過食を抑え運動不足の解消に努め、NASH を含めた生活習慣病の予防に繋げることが重要である。

データによれば、NAFLD の有病率は男性では 41%、女性では 18% とされ、NASH の有病率は 2~3% と報告されている²⁾。

ではどのようにして、NASH に罹患している

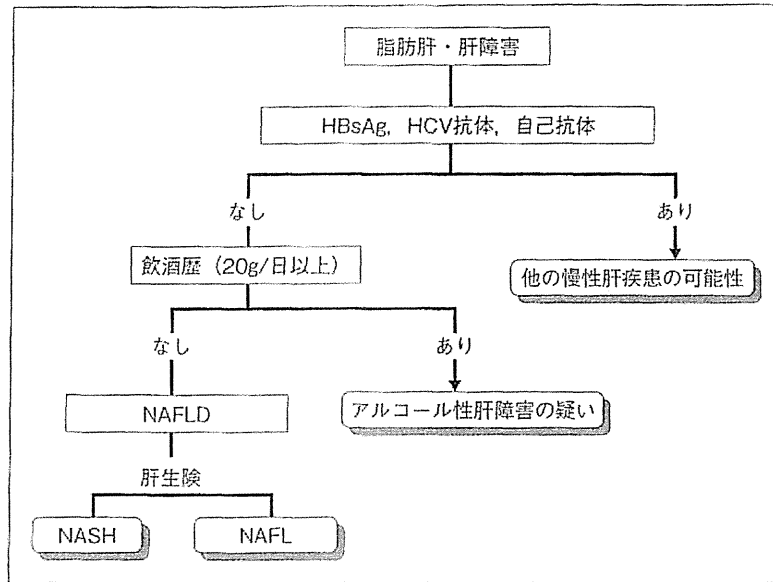


図 4 NASH 診断のプロセス

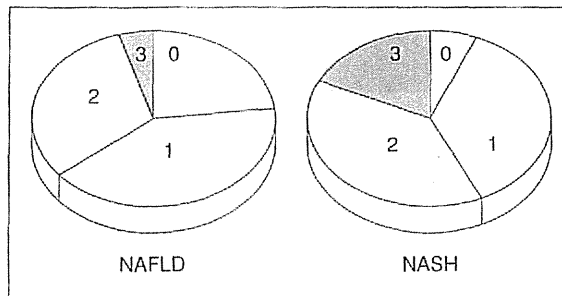


図 5 メタボリックシンドロームの合併頻度
NAFLD と NASH : それぞれが満たすメタボリックシンドロームの指標の数を示す。

可能性のさらに高い症例を選択すればよいのであろうか。NASH の診断を得るためには、肝組織を病理学的に検索することが必要である。しかし、非飲酒者の 13% を占める症例すべてに肝生検を施行することは現実的ではない (図 4)。NASH はメタボリックシンドロームの肝臓における表現型であることから、本邦におけるメタボリックシンドロームの診断基準に示された三つの指標を基に、NASH 発症の母地となる NAFLD と NASH とを比較した (図 5)。NAFLD ではメタボリックシンドロームの指標を一つも満たさないものが 1/4 を占めたが、NASH では

5% ほどであった。これに対し NAFLD ではメタボリックシンドロームの指標を三つ満たすものが 5% ほどであったが、NASH では 1/5 を占め、その 4 割は stage 3 あるいは 4 と線維化の進行した症例であった。したがって、メタボリックシンドロームの指標を一つも満たさない NAFLD 症例については過食や運動不足、内臓脂肪の多寡、脂肪肝をきたしやすい遺伝的素因などについて検討し、その原因に応じた生活指導や薬物治療を行うことが求められる。メタボリックシンドロームの指標を三つとも満たすものについては速やかに肝生検を行い、NASH 罹

患の有無や stage の評価を行い、生活習慣の改善を行うとともに、薬物療法を併用して糖尿病

や高脂血症、高血圧などの疾患を十分に制御する必要がある。

■ おわりに

NASH はメタボリックシンドロームの肝臓における表現型である。このため、NASH の 2/3 はメタボリックシンドロームの診断基準を満たす。したがって、メタボリックシンドロームに

伴う肝障害をみれば NASH を疑い、NASH をみれば脳・心血管イベントの高危険群であることを想起し、診療にあたる必要がある。

文 献

- 1) Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH : Nonalcoholic steatohepatitis : summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003 ; 37 : 1202-1219
- 2) Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al : Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan : a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012 ; 47 : 586-595
- 3) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al : Nonalcoholic steatohepatitis : Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980 ; 55 : 434-438
- 4) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al : Nonalcoholic steatohepatitis : a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 2467-2474
- 5) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al : Nonalcoholic fatty liver disease : a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 1413-1419
- 6) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al : The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease : practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012 ; 55 : 2005-2023
- 7) 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* 2005 ; 94 : 794-809

(西原利治, 小野正文)

非アルコール性脂肪性肝疾患

Non-alcoholic fatty liver disease

西原利治, 小野正文 Toshiji Saibara, Masafumi Ono

疫学

非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD)はわが国で最も罹患率の高い慢性肝疾患で、肥満や生活習慣病を有することが多い(図1)。非飲酒者あるいは機会飲酒者(20g/日以下)で脂肪肝を有する症例に好発し、男性検診受診者の有病率は41%、女性検診受診者の有病率は18%である。若年女性の有病率は低い。本症は肝硬変への移行頻度が高いとされる非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis; NASH)と、頻度が低いとされる非アルコール性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver; NAFL)とからなる(図2, 3)。NAFLDの症例数は男性優位であるが、NASHの症例数には差を認めない。NASHは肝臓に線維化を認めない症例と線維化の進展した症例とからなるが、線維化の進展したNASH症例の頻度は検診受診者の約2%を占める。NASHでは総死亡率も肝疾患関連死亡率も高値である。

症状

脂肪肝は肥満者に多いため生活習慣病の合併が多く、糖尿病・高血圧などの生活習慣病に関連した症状をしばしば伴う。

診断

1. 病歴

肥満を伴う非飲酒者あるいは機会飲酒者(20g/日以下)の慢性肝障害では本症を疑う。過去に肥満の病歴をもつ症例も多いので、輸血や薬剤の服用歴に加えて体重や肝障害に関

する病歴の聴取も欠かせない。検診で肝障害を複数回指摘されたり、ここ数年で体重が増加したなどの病歴をもつ症例が多い。また、内臓肥満を高頻度に伴い、糖尿病、高血圧、脂質異常症など生活習慣病の合併も多い。

2. 検査

原因不明のALTやASTの高値(>30 IU/L)を認める症例では、腹部超音波検査を行い、脂肪肝の有無を検索する。脂肪肝を認め、過量飲酒の病歴(>20g/日)がなければ、鑑別診断を行い、ほかの原因による慢性肝疾患を除外する(図1)。肥満(BMI>25)や血小板数の減少(<20万/ μ L)、血清フェリチン値の上昇を伴う症例では、ヒアルロン酸やIV型コラーゲン7Sなどの肝線維化マーカー上昇の有無を検索する。検査で異常値を示す症例では年齢や性別を加味して、肝生検の適応を考慮する。

3. 鑑別診断

原因不明のALTやASTの高値(>30 IU/L)を反復して認める症例では、既知の慢性肝疾患を除外する。問診によりアルコール性肝疾患や薬物性肝障害を除外するとともに、HBs抗原やHCV抗体を用いてB型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスの持続感染を除外する。フェリチンやセルロプラスミン量を測定し、鉄や銅の先天性代謝異常を除外する。自己免疫性肝疾患を疑う症例ではIgGやIgM、自己抗体を検索する。NAFLDにおける抗核抗体の陽性頻度は高いので、自己免疫性肝炎との鑑別診断が必要な場合には、肝臓専門医に鑑別を依頼する。

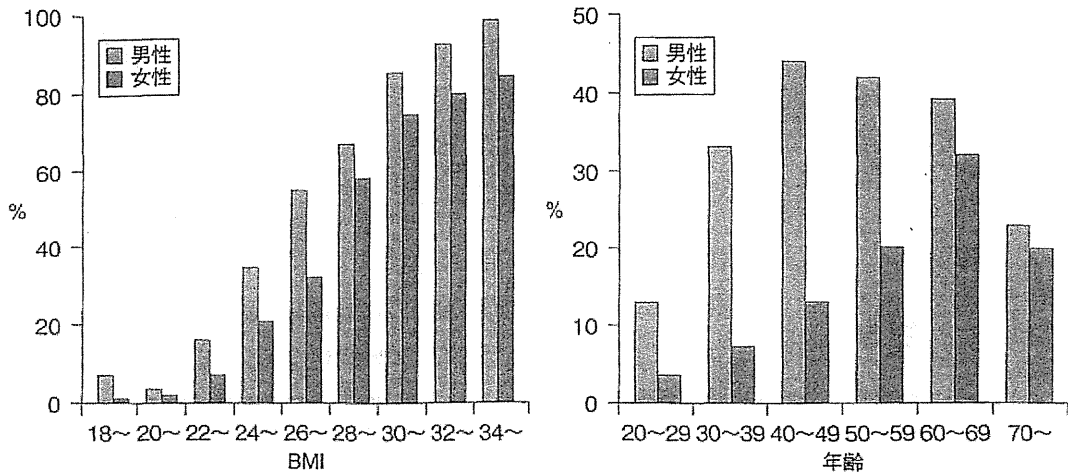


図1・検診受診者におけるNAFLDの頻度

(Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al: Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012; 47(5): 586-595 より引用)

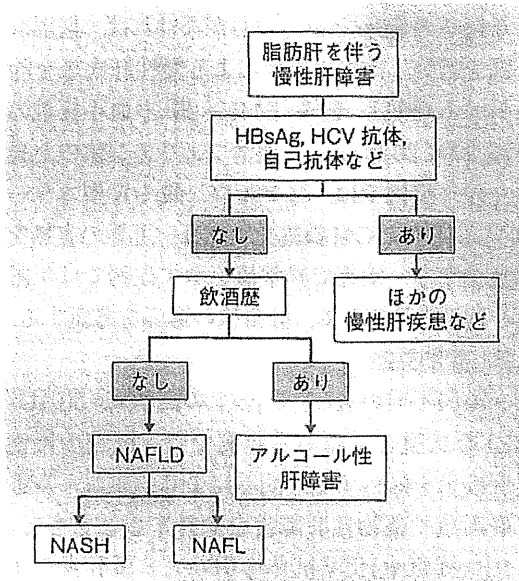


図2・NASH/NAFLの診断アルゴリズム

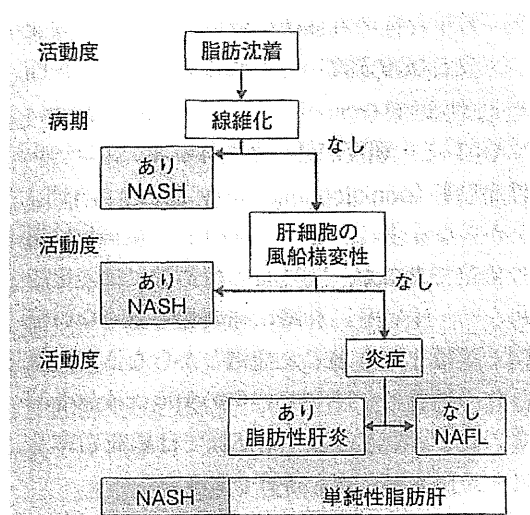


図3・NAFLDの病理的な分類アルゴリズム

治療

1. 治療方針の決定

NAFLDの治療方針は肝線維化や風船様肝細胞の程度に加えて、年齢や肥満の程度、合併症の有無、脂肪肝の程度などにより決定される。NASH症例では、肝疾患関連死のみ

ならず、高LDL-コレステロール血症や生活習慣病に対する積極的な治療介入を行う。肥満を伴う症例では食事制限と運動療法により、まず体重を5%程度低減してインスリン感受性の回復を図る。フェリチン高値の症例では瀉血を考慮する。早期に改善が認められない症例では、合併症の進展を抑制するために薬物治療を行う。

2. 病理組織像による分類

病理学的に肝線維化や肝細胞の風船様変性を伴う症例はNASHと呼ばれ、肝線維化や風船様肝細胞を伴わない症例であるNAFLとは区別される。

3. 重症度分類

肝疾患としての重症度は病期（肝線維化の程度）と活動度（肝組織像の病変の程度）の総合評価となる。活動度は肝線維化の進行速度を規定すると考えられ、線維化の進展度は肝硬変や肝細胞がんによる肝疾患関連死亡率に反映される。NASHでは肝疾患関連死亡率のみならず、脂質異常症や糖尿病の合併頻度も高いので総死亡率も高値である。

4. 治療薬各論

NASHを保険適用とする治療薬は認可されていない。しかし、合併する生活習慣病の治療は死亡率を低減するために必須であり、日本肝臓学会より『NASH・NAFLDの診療ガイド』が出版されているので、その詳細をぜひご参照いただきたい。本項では保険適用ではないが、対照群をおいた比較的大規模な無作為比較試験でNASHに対する有効性を検証中の薬剤、もしくは終了した薬剤のうち、2012年の米国のガイドでも有用性が示唆さ

れた薬剤について紹介する。

a. エイコサペンタエン酸(EPA)製剤

例) エパデールS900®(900mg)：1,800～2,700mg(2～3包)。

SREBP-1cを抑制して脂肪酸の合成を抑制し、PPAR- α を介して脂肪酸の β 酸化を亢進させる作用をもち、NASHの背景病変である脂肪肝の改善効果が期待される。また、脂質異常を是正して冠動脈イベントを抑制することが知られている。

b. チアゾリジン系薬剤

例) アクトス®(15mg, 30mg)：15～30mg(1錠)。

インスリン感受性を回復する糖尿病治療薬剤としてよく知られた薬剤である。本剤はNASHの肝組織像の改善をもたらす。肝臓に線維化をもたらす星細胞の活性化を抑制する作用をもつため、肝硬変への移行が危惧されるNASH症例では、特に有用性が期待される。肝臓からのブドウ糖の供給量が低下した症例では、インスリン感受性改善に伴う低血糖に留意が必要である。また、食事制限を遵守しないと体重増加を来しやすく、心不全を有する症例では留意が必要である。



28. 脂肪肝

肝細胞は日中に中性脂肪を合成・貯蔵し、夜間には中性脂肪を原料としてケトン体を産生し、心筋をはじめとする諸臓器のエネルギー源として供給している。この中性脂肪を貯蔵する肝細胞の働きはエネルギーやタンパク摂取量が限られていた時代には生存に関わる本質的なものであった。したがって、多量の脂質が肝細胞に沈着して脂肪肝を呈してもそれは生理的な現象の一部であり、脂肪の沈着に伴って生じる肝細胞壊死や炎症性細胞浸潤を病的な所見ととらえる者はいなかった。このため、臨床的にも病理学的にも脂肪肝について詳細な研究がなされたことはない。

わが国では30%程度の肝細胞に中滴性ないし大滴性の脂肪滴が観察される場合に脂肪肝と診断されることが多い¹⁾が、どの程度の脂肪滴が沈着すれば脂肪肝と診断するか国際的には明確な基準はない。肥満が治療の対象となったのは高度肥満者が急速に増加した1980年代以降で、高血圧や糖尿病、動脈硬化の危険因子として認識されたからである。肥満に伴う脂肪肝が治療の対象として認識されたのは、非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)が新しい疾患概念として認められた1998年以降のことである²⁾。

わが国では成人の3割が脂肪肝を有し、その1/3は過量飲酒が誘因である。残りの2/3は過食と運動不足が誘因とされ、その2/3は非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD)と呼ばれる慢性肝疾患に罹患している。過量飲酒が肝硬変や肝細胞癌の誘因であることはよく知られているが、NAFLDが肝硬変や肝細胞癌の誘因になるとの共通認識が得られたのはわずか15年前のことである。NAFLDの1~2割を占めるNASHでは高率に肝硬変に移行するのでとくに留意が必要である³⁾。

病因

過栄養性の脂肪肝に沈着している脂質は中性脂肪で、多くの場合、中~大滴性の脂肪滴が肝小葉中心性に沈着している(図Ⅲ-124)。過栄養の他にも、ウィルソン病やアルコールの過飲などによる代謝性、テトラサイクリンなどによる中毒性、糖尿病などによる内分泌性、さらにクワシオルコル(kwashiorkor)に代表される低栄養性脂肪肝が知られている。それ以外にも、急性ミトコンドリア機能不全であるReye症候群や急性妊娠脂肪肝など微細な中性脂肪の脂肪滴沈着をきたす病態があり、原因や重篤度により、脂肪滴の大きさや脂肪滴の肝臓小葉内分布が異なる。

他方、中性脂肪以外の脂質が蓄積することもある。抗不整脈薬であるアミオダロンの場合には肝細胞内のホスホリパーゼ活性が低下することにより、リン脂質の沈着を生じる。



脂肪
肝