

といった対症療法を行うなどの工夫が求められる⁴⁾。NASHの予後改善が可能な薬剤が開発されるまで、臨床医としての能力を十分に発揮して肝線維化の進行を抑制することが肝要である。

文 献

- 1) http://www.ningen-dock.jp/concerned/press/pdf/dock-genkyou_h23.pdf
- 2) Eguchi, Y., Hyogo, H., Ono, M., Mizuta, T., Ono, N., Fujimoto, K., Chayama, K., Saibara, T.: JSG-NAFLD. 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*, 47: 586-595, 2012.
- 3) <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb-att/2r98520000021c19.pdf>
- 4) 日本肝臓学会編: NASH・NAFLDの診療ガイド. 文光堂, 東京, 2010.
- 5) Sanyal, A. J., Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Kowdley, K. V., Chalasani, N., Lavine, J. E., Ratzliff, V., McCullough, A.: Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 54: 344-353, 2011.
- 6) 岡上武, 西原利治, 小野正文, 角田圭雄, 橋本悦子, 田村信司, 山田剛太郎, 河田純男, 工藤正俊: 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: 741-747, 2009.
- 7) 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.
- 8) Yasui, K., Hashimoto, E., Komorizono, Y., Koike, K., Arai, S., Imai, Y., Shima, T., Kanbara, Y., Saibara, T., 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*, 9: 428-433, 2011.
- 9) Yasui, K., Hashimoto, E., Tokushige, K., Koike, K., Shima, T., Kanbara, Y., Saibara, T., Uto, H., Takami, S., Kawanaka, M., Komorizono, Y., Okanoue, T.: The Japan NASH Study Group. Clinical and pathological progression of non-alcoholic steatohepatitis to hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 42: 767-773, 2012.

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NASH/NAFLD)

西原 利治 (高知大学医学部消化器内科学 教授)

要約

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を誘発する重要な因子として内臓脂肪性肥満やインスリン感受性の低下とならんで遺伝的素因の重要性が確立された。体重増加に伴う肝臓への異所性脂肪の沈着を契機に肝臓に炎症が生じると、遺伝的背景をもつ症例では肝臓の線維化がすみやかに進展し、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) から肝硬変、肝細胞癌に進展すると想定されている。とはいえ、単純性脂肪肝から NASH への進展に際してどのような機構により肝臓線維化が進展するか、その自然経過など未解明の課題も多い。

治療に関しては食事制限や有酸素運動による減量が有効とする成績が報告されている。しかし、その多くが短期間での効果の検証にすぎず、どのような生活習慣の改変が長期予後の改善に繋がるかなど、今後解決しなければならない課題は多い。このため食事運動療法が NASH・NAFLD の治療法として強く推奨され、十分な効果が得られない症例に対しては薬物治療が必要であるとしても、その具体的な方法論についてはいまだ検討の緒に就いたばかりといわざるをえない。

Key words : 脂肪肝—インスリン感受性—メタボリックシンドローム—parallel hits hypothesis

はじめに

近年の肥満人口の増加は過食と運動不足といった生活習慣の延長上に位置する。このような生活環境の変化は糖尿病や脂質異常症、高血圧や脂肪肝など多様な生活習慣病の増加をもたらす。慢性



西原 利治 (さいばら としじ)

昭和 55 年 京都大学医学部医学科
卒業
平成 21 年 高知大学消化器内科学
教授

進行性肝疾患である非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) も生活習慣病の一つであり、成人の 2 割が罹患しており、その 1 割は肝硬変や肝細胞癌に進展しやすい非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) にすでに進展している (図 1)。近年の NAFLD の研究の進歩により、病態成立にかかわる作業仮説は脂肪蓄積を肝細胞障害の第一歩と考える two-hit theory から腸管や脂肪織から放出されるサイトカインを中心とした多因子の重積が肝臓の炎症や障害をもたらすとする parallel hits hypothesis へと新たな展開をみせた。これに伴い、本症のメタボリックシンドロームとしての側面に着目して、糖代謝改善薬や脂質代謝改善薬、抗炎症薬、抗肥満薬のみならず、外科的治療法の開発が本格化している。本稿では最新の研究成果について紹

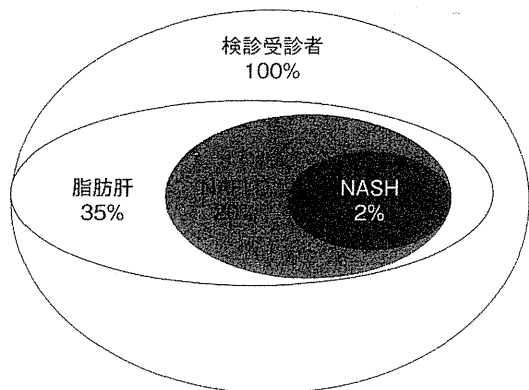


図 1 検査受診者における NAFLD・NASH の頻度

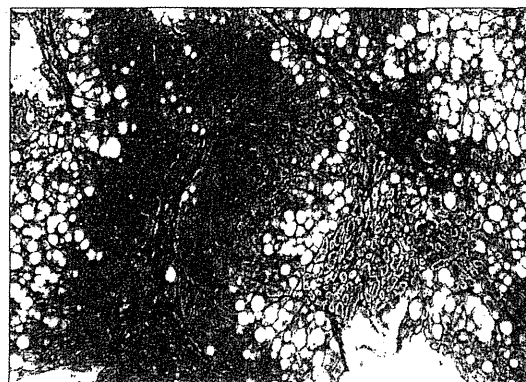


図 2 NASH の肝組織像 (塗銀染色)
脂肪滴の沈着を背景に線維化の進展が観察される

介し、NAFLD 発症進展にかかわる新たな分子についても触れたい。

1. NAFLD と NASH の定義について

NAFLD は非飲酒者に発症する脂肪肝を背景とする慢性進行性疾患で、緩徐に肝臓の線維化が進展する単純性脂肪肝と比較的すみやかに肝硬変に移行する NASH に分類することが可能である (図 2)。すでに肝臓に線維化の認められる症例は肝硬変への道を一步踏み出したと考えられるために NASH として積極的な介入を行うことに異論はない。では、肝臓に線維化のない脂肪肝症例に限ったとき、どのような症例に対して積極的な介入を行えばよいのであろうか。

すみやかに線維化の進展する NASH 症例と緩徐にしか線維化が進展しない単純性脂肪肝症例との差異はどのようなものであろうか。この差異を明らかにするためには病期の進展をエンドポイントとする疫学調査が不可欠である。しかし、単純性脂肪肝と NASH の境界領域の症例についてどのような所見を呈する症例を NASH と診断するかについて、欧米では病理医の意見は必ずしも一致していない。このため予後を視野に入れて論点を集約する試みが現在も続けられている¹⁻⁵⁾。

線維化が NASH の診断に重要であることから、軽度の肝線維化を鋭敏に検出する方法を開発すればきわめて有用であると誰しも考える。そこで、

さまざまな可能性を考慮しつつ、この点に関する研究も引き続き行われている⁶⁻⁸⁾。とはいえ、日常診療で肝生検を行うことは必ずしも容易ではないために、非観血的な NASH の診断法に関する関心はいぜん高く⁹⁾、線維化進展例の非観血的検出法の開発に向けた研究が続けられている¹⁰⁾。これらの成果を踏まえて NASH・NAFLD の現状について、いくつかの報告がなされている¹¹⁻¹³⁾。なかでも、肝線維化の進展した NASH 症例の予後を反映する因子として血小板数やコレステロール値の低下、ビリルビン値の高値など肝不全への移行をうかがわせる指標の重要性が国際共同研究を通じて明らかとなった¹⁴⁾。

肥満を背景とする NASH では脂肪肝の存在を容易に検出することができる (図 3)。しかし、肝線維化の進展とともに次第に脂肪肝の程度は軽減されることが知られている。その原因として、肝硬変では肝細胞のエネルギー源として脂肪酸が利用されることが知られてきたが、最近の研究では肝硬変を伴った NASH 症例の脂肪酸合成能も線維化の進展していない NASH 症例に比較して低下していると報告されている¹⁵⁾。

2. 病態をめぐる研究の進展

NASH 症例での肝線維化の進展における内臓脂肪蓄積や炎症の重要性についてはすでにコンセ

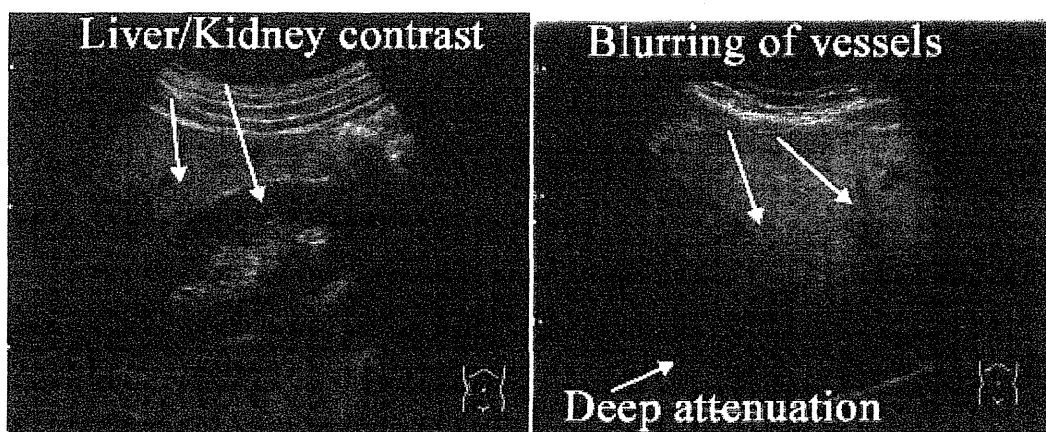


図 3 脂肪肝の腹部超音波像
肝腎コントラスト (左)・深部エコーの減弱と血管走行の不明瞭化 (右)

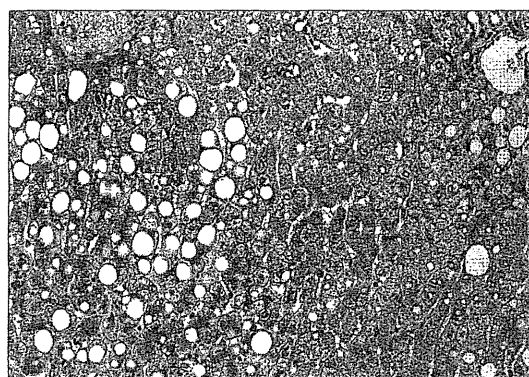


図 4 脂肪肝における肝細胞への酸化ストレス
左下方に大滴性脂肪滴の集積と CYP2E1 の発現増強が観察される

ンサスが得られているが、改めて確認が行われた^{16,17)}。また、osteopontin を介する糖新生亢進と脂肪肝の誘発、肝線維化促進作用も明らかとなった^{18,19)}。鉄過剰になると肝臓では容易にフェントン反応を通じて活性酸素が生じ、酸化ストレスによる肝細胞障害が生じる (図 4)。このため NASH の病期と肝臓における鉄過剰の程度との間に相関が示された²⁰⁾。ラットの NASH モデルでは鉄をキレートして体外に排泄するとともに NADPH oxidase の上流に位置する angiotensin II の作用を低減すれば病態の改善が得られることが報告された²¹⁾。

果糖やトランス脂肪酸のもたらす肝障害²²⁾や脂肪酸による肝細胞に対する脂肪毒性²³⁾が NASH の病態進展に関与する可能性、VLDL 産生における小胞体ストレスなどが NAFLD の病態を修飾する可能性^{24~26)}も重ねて示された。NASH に対して生活習慣を含めた介入を行わなければ移植肝にさえ NASH が再燃することは周知の事実である²⁹⁾。この再燃に関しても小胞体ストレスの関与が示唆されている³⁰⁾。

DGAT1 の亢進は脂肪肝の誘因の一つであり³¹⁾、DGAT2 活性の亢進はインスリン感受性低下の直接的な誘因³²⁾であることが示された。また、インスリン、IL-6、TNF- α による adiponectin の産生制御についても新たな知見が示され^{33,34)}、two-hit theory に代わって腸管や脂肪織から放出されるサイトカインを中心とした多因子の重積が肝臓の炎症や障害をもたらすとする parallel hits hypothesis が提唱された³⁵⁾。

3. 臨床研究の着実な進展

NASH における肝発癌では高齢であることに加え³⁶⁾、少量でも飲酒習慣のある NASH 肝硬変症例では、飲酒歴の全くない、あるいは飲酒を完全に止めた NASH 肝硬変症例に比して発癌率が 3.6 倍高いとの報告がなされた³⁷⁾。また、糖尿病

の合併に加えて喫煙者の NASH では高度の線維化を伴う症例の頻度が高いと報告されているが³⁸⁾、本邦でも検診受診者で新たに NAFLD を発症した症例で喫煙者の多いことが示された³⁹⁾。

このほかにも、NASH では大腸癌の合併率が高いとの報告⁴⁰⁾や、ミトコンドリア電子伝達系のアンカプラー作用を有する抗てんかん剤のバルプロン酸^{41,42)}あるいは臍頭十二指腸切除による吸収不良症候群⁴³⁾が NAFLD 発症の新たな誘因として同定されたとの報告、妊娠糖尿病を NAFLD 発症の危険因子とする報告⁴⁴⁾、糖尿病の新規発症を重篤な慢性肝疾患の危険因子とする報告⁴⁵⁾なども注目される。当然のことではあるが、高度肥満でなくても NASH の肝線維化は進展することも示されている⁴⁶⁾。

4. 治療研究の曙

肥満が諸悪の根源であるとするれば、その解消を目指した減量や運動不足の解消が必要であると誰しも考えるであろう。食事制限や有酸素運動による減量が有効とする成績はすでに報告されている。しかし、論文数は少なくバイアスも大きいためその質は高くなく、NASH・NAFLD に対する有効性の高い治療法は十分に確立されたとはいえない。このため、2 型糖尿病症例を対象に生活習慣に積極的に介入を行うと脂肪肝の改善が得られ NAFLD への進展も抑制できるといった臨床成績⁴⁷⁾や、肥満やインスリン抵抗性をきたすラットを用いて運動療法と食事制限といずれがより効果的な治療となりえるかを検討した成績⁴⁸⁾は、どのような生活習慣の改変が長期予後の改善に繋がるかなど、今後 NASH 治療の方針を決めるうえで避けて通れない課題の克服に向けた取り組みと評価される⁴⁹⁾。

薬物治療に関しては Watanabe らの総説が詳しい⁵⁰⁾。成人を対象とした通常量のウルソデオキシコール酸治療では明らかな治療効果が得られなかったものの、極高用量では有用性が得られたとする報告⁵¹⁾がなされ、小児 NAFLD を対象とした

ドコサヘキサエン酸 (DHA) 治療で肝臓の脂肪含量の軽減効果が得られたとの報告もなされた⁵²⁾。また、NASH の臨床治験計画を立てるうえで考慮すべきエンドポイントや評価項目に関する AASLD の新たな提言もなされた⁵³⁾。抗肥満薬の開発が滞るなか、高度肥満者の制御不良な糖尿病の制御を目的とした外科的治療を NASH にまで適応拡大する検討も進められている⁵⁴⁾。

動物実験では前述のように多方面での知見の集積がなされている。そのほかにも解糖系および脂質合成系に対する転写因子である carbohydrate-responsive element-binding protein を活性化する p300 とその抑制因子 SIK2 の同定が行われ⁵⁵⁾、NAFLD の進展に脂質過酸化最終産物の受容体であるガレクチン-3、microRNA、核レセプターなどの面からの研究^{56~58)}も活発に行われている。風船様肝細胞における sonic hedgehog 蛋白の発現亢進⁵⁹⁾、脂肪肝におけるミトコンドリア形成抑制⁶⁰⁾など、新たな break through を予感させる報告にも注目したい。

むすび

小児でも過食と運動不足は裾野を広げており、小児肥満の増加が生活習慣病人口の急増という形で社会に反映されるのも時間の問題となりつつある (図 5)。このため、成人の世界で進展している過食や運動不足を背景とした生活習慣病の増加とともに、その対策が急がれる。しかし、どのような生活習慣の改変が生活習慣病の長期予後の改善に繋がるかなど基本的なコンセンサスを形成するための情報は乏しく、NASH・NAFLD に対する有効性の高い治療法はいまだに確立されていないといわざるをえない。基礎研究に基づく日々新たな知見をもとに、治療薬の開発が鋭意進められている。しかし、そのような薬剤の効果を最大限に引き出すためには過食や運動不足を前もって軽減することが肝要であろう。生活習慣改変に関する質の高い介入試験が求められる。

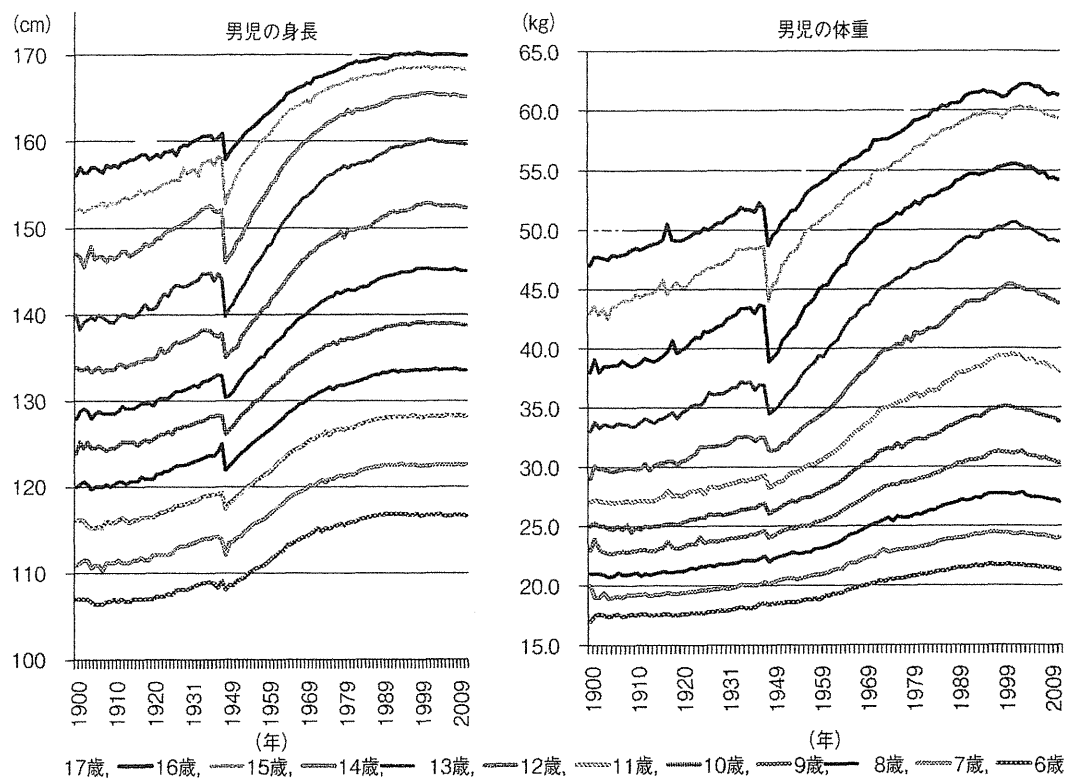


図5 男児の体格変化

文 献

- 1) Brunt EM, et al : NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD : distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011 ; 53 : 810-820
- 2) Younossi ZM, et al : Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis : Inter-protocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. 2011 ; 53 : 1874-1882
- 3) Tamimi TI, et al : An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *J Hepatol*. 2011 ; 54 : 1224-1229
- 4) Caldwell S, et al : Hepatocellular ballooning in NASH. *J Hepatol*. 2010 ; 53 : 719-723
- 5) Rangwala F, et al : Increased production of sonic hedgehog by ballooned hepatocytes. *J Pathol*. 2011 ; 224 : 401-410
- 6) Martinez SM, et al : Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*. 2011 ; 53 : 325-335
- 7) Chen J, et al : Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology*. 2011 ; 259 : 749-756
- 8) Bell LN, et al : Serum proteomics and biomarker discovery across the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 ; 51 : 111-120
- 9) Adams LA, et al : Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. *J Dig Dis*. 2011 ; 12 : 10-16
- 10) Sumida Y, et al : 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*. 2011 ; 46 : 257-268
- 11) Okanoue T, et al : Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 ; 26 Suppl 1 : 153-162
- 12) Hashimoto E, et al : Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol*. 2011

- Jan ; 46 Suppl 1 : 63-69
- 13) 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
 - 14) 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
 - 15) Nagaya T, et al : Down-regulation of SREBP-1c is associated with the development of burned-out NASH. *J Hepatol*. 2010 ; 53 : 724-731
 - 16) Eguchi Y, et al : The pathological role of visceral fat accumulation in steatosis, inflammation, and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2011 ; 46 Suppl 1 : 70-78
 - 17) Ferreira DM, et al : Apoptosis and insulin resistance in liver and peripheral tissues of morbidly obese patients is associated with different stages of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2011 ; 54 : 1788-1798
 - 18) Kiefer FW, et al : Osteopontin deficiency protects against obesity-induced hepatic steatosis and attenuates glucose production in mice. *Diabetologia*. 2011 ; 54 : 2132-2142
 - 19) Syn WK, et al : Osteopontin is induced by hedgehog pathway activation and promotes fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011 ; 53 : 106-115
 - 20) Nelson JE, et al : Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011 ; 53 : 448-457
 - 21) Kaji K, et al : Combination treatment of angiotensin II type I receptor blocker and new oral iron chelator attenuates progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011 ; 300 : G1094-1104
 - 22) Kohli R, et al : High-fructose, medium chain trans fat diet induces liver fibrosis and elevates plasma coenzyme Q9 in a novel murine model of obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 ; 52 : 934-944
 - 23) Neuschwander-Tetri BA : Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis : the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010 ; 52 : 774-788
 - 24) Gentile CL, et al : Fatty acids and the endoplasmic reticulum in nonalcoholic fatty liver disease. *Biofactors*. 2011 ; 37 : 8-16
 - 25) Zheng Z, et al : Measurement of ER stress response and inflammation in the mouse model of nonalcoholic fatty liver disease. *Methods Enzymol*. 2011 ; 489 : 329-348
 - 26) Rinella ME, et al : Dysregulation of the unfolded protein response in db/db mice with diet induced steatohepatitis. *Hepatology*. 2011 Jul 11. doi : 10.1002/hep.24553
 - 27) Greene MW, et al : PKC δ is activated in a dietary model of steatohepatitis and regulates endoplasmic reticulum stress and cell death. *J Biol Chem*. 2010 ; 285 : 42115-42129
 - 28) Gentile CL, et al : Fatty acids and the endoplasmic reticulum in nonalcoholic fatty liver disease. *Biofactors*. 2011 ; 37 : 8-16
 - 29) Dureja P, et al : NAFLD recurrence in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2011 ; 91 : 684-689
 - 30) Anderson CD, et al : Endoplasmic reticulum stress is a mediator of posttransplant injury in severely steatotic liver allografts. *Liver Transpl*. 2011 ; 17 : 189-200
 - 31) Villanueva CJ, et al : Specific role for acyl CoA : Diacylglycerol acyltransferase I (Dgat1) in hepatic steatosis due to exogenous fatty acids. *Hepatology*. 2009 ; 50 : 434-442
 - 32) Jornayvaz FR, et al : Hepatic insulin resistance in mice with hepatic overexpression of diacylglycerol acyltransferase 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 ; 108 : 5748-5752
 - 33) Csak T, et al : Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology*. 2011 ; 54 : 133-144
 - 34) Hajri T, et al : Regulation of adiponectin production by insulin : interactions with tumor necrosis factor- α and interleukin-6. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010 ; 300 : E350-360
 - 35) Tilg H, et al : Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease : the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010 ; 52 : 1836-1846
 - 36) Yasui K, et al : 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*. 2011 ; 9 : 428-433
 - 37) Ascha MS, et al : The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic

- steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 ; 51 : 1972-1978
- 38) Zein CO, et al : Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011 ; 54 : 753-759
- 39) Hamabe A, et al : Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. *J Gastroenterol*. 2011 ; 46 : 769-778
- 40) Wong VW, et al : High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2011 ; 60 : 829-836
- 41) Verrotti A, et al : Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents receiving valproic acid. *Epilepsy Behav*. 2011 ; 20 : 382-385
- 42) Lampon N, et al : A preliminary investigation on the possible association between diminished copper availability and non-alcoholic fatty liver disease in epileptic patients treated with valproic acid. *Ups J Med Sci*. 2011 ; 116(2) : 148-154
- 43) Tanaka N, et al : Clinical characteristics of de novo nonalcoholic fatty liver disease following pancreaticoduodenectomy. *J Gastroenterol*. 2011 ; 46 : 758-768
- 44) Forbes S, et al : Increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in European women with a history of gestational diabetes. *Diabetologia*. 2011 ; 54 : 641-647
- 45) Porepa L, et al : Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *C MAJ*. 2010 ; 182 : E526-E531
- 46) Fracanzani AL, et al : Risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity. *J Hepatol*. 2011 ; 54 : 1244-1249
- 47) Lazo M, et al : Fatty Liver Subgroup of the Look AHEAD Research Group. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010 ; 33 : 2156-2163
- 48) Rector RS, et al : Daily exercise vs. caloric restriction for prevention of nonalcoholic fatty liver disease in the OLETF rat model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011 ; 300 : G874-883
- 49) Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun 15 ; 6 : CD003619
- 50) Hojo M, et al : Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2011 ; 41 : 209-216
- 51) Ratziu V, et al : FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011 ; 54 : 1011-1019
- 52) Nobili V, 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 : 350-353
- 53) Sanyal AJ, et al : Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011 ; 54 : 344-353
- 54) Karcz WK, et al : Influence of Sleeve Gastrectomy on NASH and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Obes*. 2011 ; 2011 : 765473
- 55) Bricambert J, 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 : 4316-4331
- 56) Iacobini 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 : 975-983
- 57) Kerr TA, et al : MicroRNAs and liver disease. *Transl Res*. 2011 ; 157 : 241-252
- 58) Wagner M, et al : Nuclear receptors in liver disease. *Hepatology*. 2011 ; 53 : 1023-1034
- 59) Rangwala F, et al : Increased production of sonic hedgehog by ballooned hepatocytes. *J Pathol*. 2011 ; 224 : 401-410
- 60) Aharoni-Simon M, 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 : 1018-1028

糖尿病と脂肪肝

西原 利治 *Toshiji Saibara* (高知大学医学部消化器内科学教授)

羽柴 基 *Motoi Hashiba* (高知大学医学部消化器内科学)

小野 正文 *Masafumi Ono* (高知大学医学部消化器内科学講師)

● key words 内臓性肥満/高インスリン血症/食後高脂血症/食後高血糖/耐糖能異常

はじめに

近年の肥満者の増加に伴い脂肪肝を発症する症例が増加し、肥満に伴う慢性肝疾患である非アルコール性脂肪性肝疾患が肝硬変や肝細胞癌の危険因子として注目されるようになってきた¹⁾。脂肪肝をきたす機序はさまざまで、過食のみならず飢餓でも脂肪肝は生ずるが、本稿では過食の惹起する高インスリン血症がもたらす脂肪肝について、糖尿病との関連を念頭に概説したい。

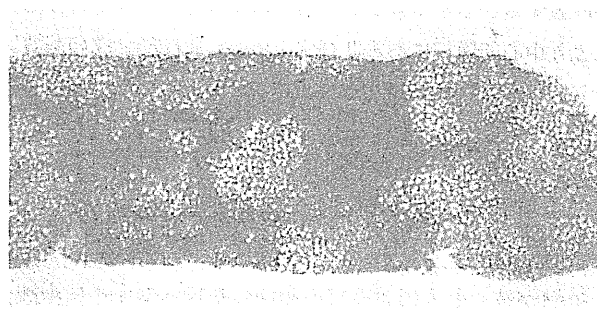


図1. 脂肪肝の肝組織像 (HE 染色)

中心静脈周辺の肝細胞への中～大滴性の脂肪滴の沈着が顕著である。

I. 脂肪肝とは

脂肪肝は酸素分圧に応じて機能分化した肝細胞の細胞質に、脂質膜で覆われた中性脂肪からなる脂肪滴が沈着することにより生じる。脂肪滴が肝細胞に沈着する機序により沈着する脂肪滴の大きさは異なり、ミトコンドリアの機能不全時には微細な小脂肪滴が門脈域・中心静脈域を問わず小葉び漫性に広く分布するが、肥満などの栄養性肝障害で生じる脂肪肝では中～大滴性の脂肪滴が中心静脈領域を中心に分布する(図1)。

脂肪肝といえば、中心静脈周囲の肝細胞に恒常的に脂肪滴の沈着が生じている静的なイメージが先行する。しかし、肝細胞に沈着した脂肪滴の半減期は約1週間と意外に短く、酸素分圧の低い領域ながらも常に生成と崩壊が繰り返

返され、活発な脂肪酸代謝が続いていることを垣間みることができる²⁾。

II. 食事による肝細胞の代謝調節

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肝類洞側に動員されて、低親和性で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。インスリンはグリコーゲンの産生を亢進させ、分解系を抑制する。しかし、肝臓に貯蔵されるグリコー

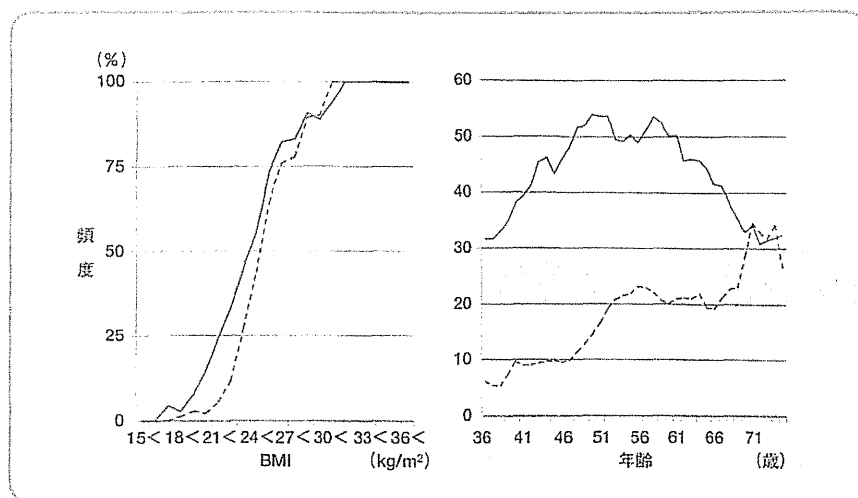


図 2. 検診受診者における脂肪肝の頻度
—: 男性, ---: 女性

ゲン量は少なく、食後数時間もすると徐々に枯渇する量しか貯蔵することができない。余剰の糖はインスリンの作用により中心静脈域にある肝細胞を中心に脂肪酸合成の基質として用いられる。

Ⅲ. 肥満による脂肪肝の誘発

過食が続くと末梢組織での脂肪の蓄積量は徐々に増加し、肥満が生じる。肥満は大きく内臓脂肪型肥満と皮下脂肪型肥満に分類される。皮下脂肪型肥満は若年女性に多く、内臓脂肪型肥満は閉経後の女性と男性に多いこと、また、皮下脂肪型肥満者に比して内臓脂肪型肥満者ではさまざまな脂質異常症をきたしやすいこともよく知られている。

肥満は脂肪肝の最大の誘因とされる(図 2)。膵臓から分泌されたインスリンは肝臓で大部分が分解されるために、末梢血中で高インスリン血症を維持するためには肝臓を常に多量のインスリンが灌流する必要があり、過食で過剰に供給された糖を基質とする脂肪酸の合成系を刺激し続けることになるからである。インスリンは中性脂肪の末梢脂肪組織への沈着を促進すると共に、肝細胞内で合成された脂肪酸を VLDL (very low-density lipoprotein) として放出するために働く microsomal triglyceride transporter protein の活性を抑制し、中性脂肪の肝細胞内貯留を一層促進する³⁾。

健常者では肝臓に脂肪酸負荷がかかると、Foxo2 の下流にある PPAR- α が空腹時に活性化を受けて、脂肪酸の β 酸化が充進して脂肪の沈着を抑制する。しかし、高インスリン血症や糖尿病では Foxo2 がリン酸化を受けることによりその活性化が阻害されるために、この代償機構も機能不全に陥っている⁴⁾。ことに BMI > 30kg/m² の日本人では脂肪酸の β 酸化能は強く抑制されている⁵⁾。

Ⅳ. 肥満によるインスリン感受性の低下

空腹時血糖は正常のまま空腹時インスリン値が漸増し、10 μ IU/mL 以上では脂肪肝の合併が高頻度に観察される(図 3)。肥満の進展とともに生じる高インスリン血症により脂肪肝の合併頻度はますます上昇することになる(図 2)。

グリコーゲン肝臓のみならず、筋肉でも貯蔵されるが、血糖の維持に活用できるのは肝臓のグリコーゲンのみである。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充進して血糖の維持が行われる。肥満症例では空腹時血糖は正常に保たれているが、空腹時インスリン値が高値であることから、良質のエネルギー源である脂肪の沈着と高インスリン血症が続くにもかかわらず、肝細胞ではインスリンに対する反応性が

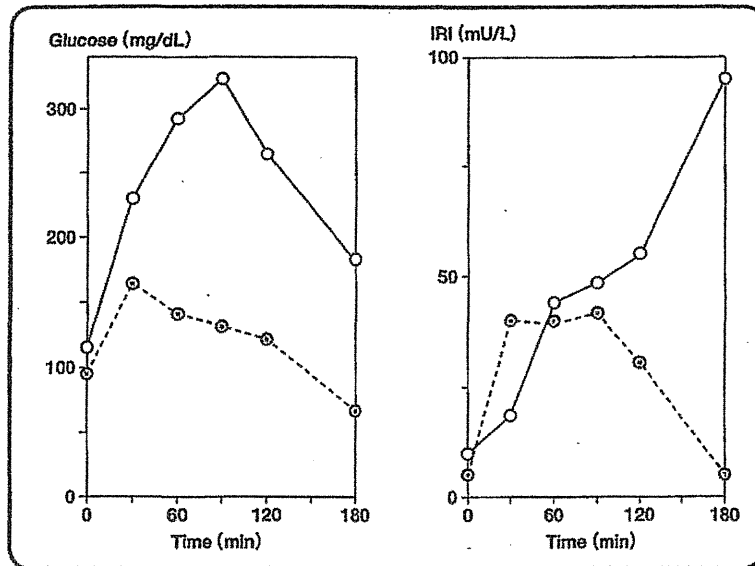


図3. 減量をもたらす肥満者における耐糖能の改善
 ○—: pre-Tx, -○-: post-Tx

低下して糖新生が生じ、肝臓からの糖の流出が続いていると考えられる。

夜間に肝臓から放出された糖は主に脳で消費されるが、過剰に放出された糖の末梢での取り込みは小容量で高親和性の Glut4 により行われる。このため、肥満者の筋肉は夜間も糖の取り込みを強いられることになる。これに加えて、日中に大容量である肝臓での糖の取り込みが少しでも低下すると、末梢血中にブドウ糖が恒常的に逸出するようになり、小容量の Glut4 は高インスリン血症のもとでフル操業を余儀なくされる。恒常的に高インスリン血症が持続すると筋肉のインスリン感受性は損なわれ、血糖を正常値に維持するためにはさらに多量のインスリンの動員が必要となる。

V. 糖尿病と脂肪肝

肥満者における特徴的な耐糖能異常はインスリン感受性とインスリンの早期分泌の低下によりもたらされるが、このような変化は食後高血糖を容易に誘発する。そこで、集団検診を受診した脂肪肝症例を対象に肥満と HbA1c の関係を検討してみると、男性の HbA1c (NGSP) $\geq 6.5\%$ の症

例は中等度肥満者に多く、77%の症例が脂肪肝を合併しており、その頻度は一般人口における脂肪肝の頻度に比して高値であった(図4)。女性でも同様の傾向が観察され、55%の症例が脂肪肝を合併していた。コントロールが不十分な糖尿病の合併は脂肪肝の誘因の1つであり、脂肪肝の難治化に寄与する因子であることから、脂肪肝を合併した肥満者では食事療法に加えて、インスリン感受性を回復するための運動・薬物療法を基本とした糖尿病の治療が求められる。

なお、糖尿病症例の死因の約1割は肝硬変ないし肝細胞癌による肝疾患関連死であり、非アルコール性脂肪性肝疾患に伴う肝細胞癌のほとんどが糖尿病を背景としていることにも留意が必要である⁶⁾⁻⁸⁾。

◎文献

1. 日本肝臓学会 編: NASH・NAFLD の診療ガイド 2010. 東京, 文光堂, 2010
2. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al: Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 115: 1343-1351, 2005
3. Namikawa C, Shu-Ping Z, Vyselaar JR, et al: Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer protein gene and manganese superoxide dismutase gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 40: 781-786, 2004
4. Wolfrum C, Asilmaz E, Luca E, et al: Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature* 432: 1027-1032, 2004

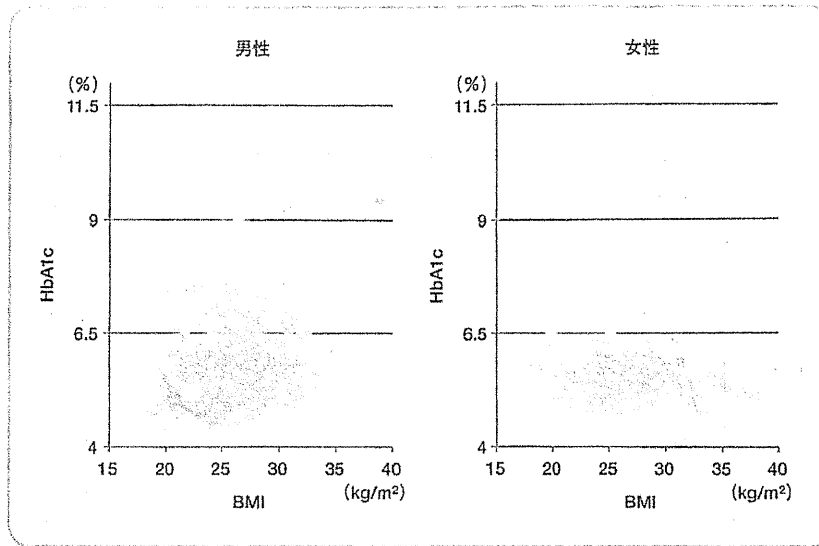


図4. 脂肪肝症例におけるHbA1c値

5. Fukumoto M, Masuda K, Ogawa Y, et al : In vivo imaging of hepatic fatty acid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis using semiquantitative (123)I-BMIPP liver scan. *Hepato Res* 33 : 105-109, 2005
6. 堀田 暁, 中村二郎, 岩本安彦, 他 : 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
7. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al; 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* 9 : 428-433, 2011
8. Yasui K, Hashimoto E, Tokushige K, et al; The Japan NASH Study Group : Clinical and pathological progression of non-alcoholic steatohepatitis to hepatocellular carcinoma. *Hepato Res* 42 : 767-773, 2012



筆者プロフィール

●
西原 利治

1980年 京都大学医学部卒業後,
1990年 ポストン大学准教授を経て,
2009年より高知大学医学部消化器内科学教授
ワンダーフォーゲルが趣味で, 自己免疫性肝疾患や非アルコール性脂肪性肝疾患に興味をもっている。

NASH — 病態と治療

NAFLD/NASHの疫学

徳光 敬太* 小野 正文*
西原 利治*

Key words: 肥満, メタボリックシンドローム, 肝疾患関連死

要旨

2011年に肝障害を指摘された検診受診者は検診受診者の3割を超えたが、その2/3以上を内臓脂肪型肥満あるい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NAFLDが占めている。NASHはNAFLDの1割を占める慢性進行性の肝疾患であり、肝硬変に進展することから、脳・心血管イベントの誘因であるばかりでなく肝疾患関連死の原因となることが知られている。NASHの有病率に性差はないが、閉経前の女性における有病率は低く、ほかの慢性肝疾患同様、肝硬変に進展すると肝細胞癌が好発する。発癌年齢は70歳前後が多いが、男性の発癌症例の半数は肝硬変に到達する前に発癌しており留意が必要である。

I. 肥満人口の増加

- 1970年まで肥満者はまれだったが、高度経済成長期に入ると肥満人口は増加した。

1970年代に始まった飽食の時代は徐々に肥満人口の増加をもたらした(図1)、内臓脂肪型肥満の増加はインスリン抵抗性の亢進を通じて耐糖能異常、高脂血症、高血圧、脂肪肝を増加さ

せた。1980年代初頭、Ludwigらにより非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)の疾患概念が提唱された¹⁾が、当時の本邦における脂肪肝の頻度は過量飲酒者や肥満者を中心に検診受診者の数%を占めるにすぎなかったため、成人における脂肪肝の頻度が35%を超える時代が到来しようとは夢想だにできなかった²⁾。

II. 検診における肝障害者の増加

- 1980年以降検診受診者での肝障害の頻度は増加し、2011年には30%を超えた。

本邦における慢性肝障害の3大要因は非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD)、アルコール性肝障害、そしてウイルス性肝障害である。人間ドック学会の集計によれば、検診受診者における肝障害の頻度は年々増加し、2011年には33.3%に達したと報告されている(図2)。男女年齢別内訳を見ると、男性では30歳代から70歳代まで肝障害の頻度は概ね40%前後で推移している。これに対して若年女性では肝障害の頻度は10%超にとどまり、加齢とともに増加し高齢女性では

*高知大学医学部消化器内科
(〒783-8505 高知県南国市岡豊町小道)

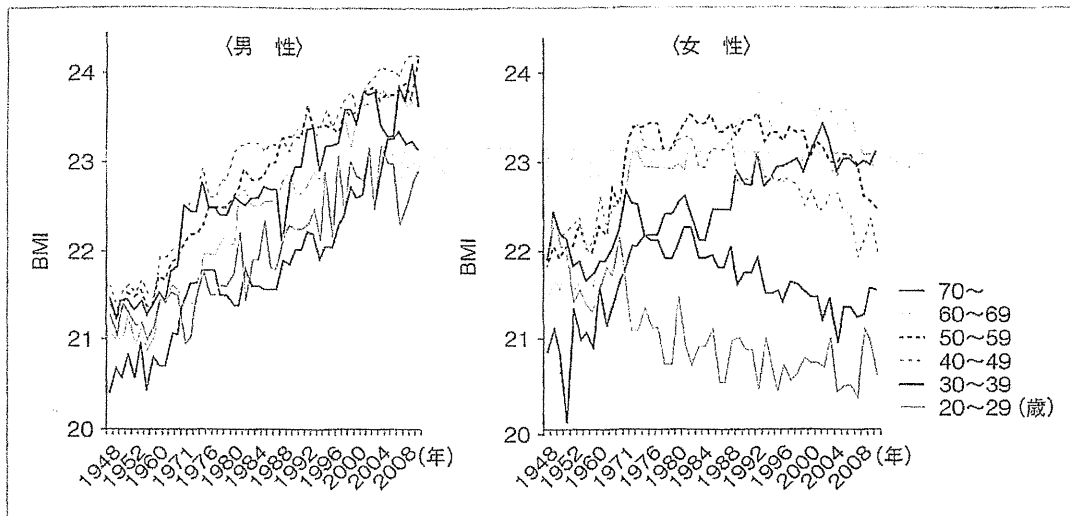


図1 日本人の性別、年齢別、経時的な平均 BMI の推移
〔厚生労働省：国民健康・栄養調査 1948～2010年^{参考URL1}より〕

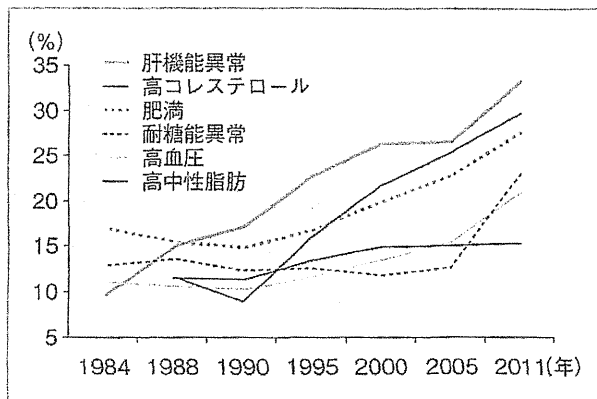


図2 日本人間ドック学会による主要6項目の異常判定率の経年的変化
〔日本人間ドック学会：人間ドックの現況(2011年)^{参考URL2}より引用〕

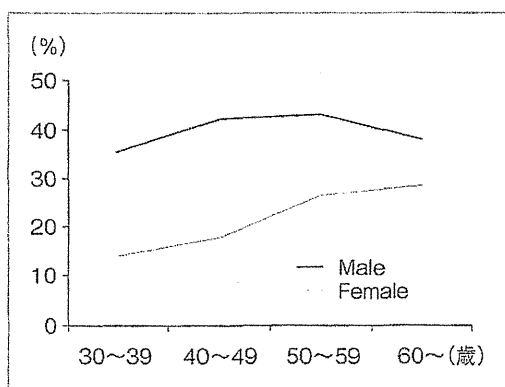


図3 本邦における2011年度の肝機能異常頻度の内訳
〔日本人間ドック学会：人間ドックの現況(2011年)^{参考URL2}より引用〕

30%弱に至る(図3)。アルコール性肝障害とウイルス性肝障害は横這いないし減少傾向にあるため、この増加は非ウイルス性非アルコール性肝障害によるものと考えられる。検診受診者のなかから肝炎ウイルス感染がなく、明らかな飲酒歴のない集団を抽出しNAFLDの頻度を検討したわれわれの成績でも、若年女性では男性や高齢女性に比して肝障害の頻度の低いことが示されている³⁾。検診受診者の body mass index(BMI)とALTとの相関を検討するとALT高値を示す症例の多くはBMI \geq 25であることから(図4)、若年女性で肝障害の有病率が低い原因として、高齢者に比して肥満者の頻度の低いことが重要と考えられている(図1)。

Ⅲ. NAFLD の増加

- BMIが上昇すると、NAFLDの頻度が増加し、男女とも検診受診者の2割に達した。

NAFLDは、明らかな飲酒歴がないにもかかわらず、肝組織所見はアルコール性肝障害に類似したおもに大滴性の脂肪沈着を特徴とする原因不明の慢性肝疾患であり、予後が比較的良好な単純性脂肪肝(NAFL)と進行性病態である

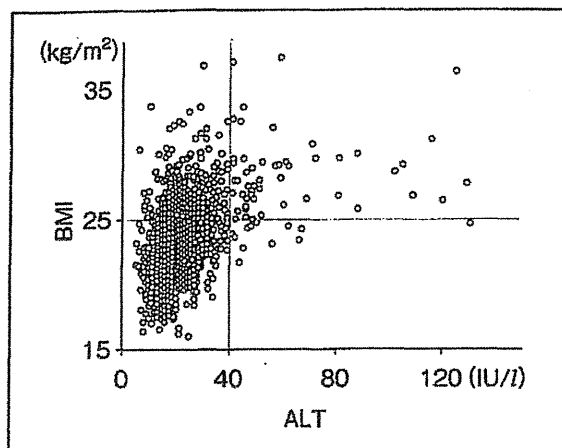


図4 非ウイルス性非アルコール性肝障害におけるALT値とBMI

NASHを含む疾患概念である^{4),5)}。肥満人口が増加して内臓脂肪型肥満あるいはメタボリックシンドロームに該当する人口が増加し、脂肪肝の有病率が高くなるに伴い、1980年代以降、生活習慣病の肝臓における表現型であるNAFLDは急増し、2009～2010年の検診受診者8,350人余を母集団とするNAFLDに関するわれわれの集計によれば、非飲酒者におけるNAFLDの頻度は男性41%、女性17.7%である³⁾。アルコール性肝障害のほとんどが男性であり、男性の半数が飲酒者として除外されていることを考慮に入れると、検診受診者全体に占める

NAFLDの罹患率は男性・女性とも20%前後と推定される。

IV. NASHの頻度

この項のポイント

- NASHは男女とも検診受診者の2%弱を占め、若年女性の有病率が低い。

NASHの診断は肝生検がgold standardであるため、集団を対象とした正確な罹患率を明らかにすることは不可能である。しかし、検診で頻用される検査項目を用いて肝臓の線維化が進展していると推定される症例の頻度を推計すると、BAAT indexを用いた場合には検診受診者の1.7%、FIB-4 indexを用いた場合には1.2%が抽出された³⁾。これらの集団には脂肪肝を伴う症例と脂肪肝を画像上検出できない症例が含まれる。肝臓の線維化が進展すると肝臓の脂肪含量が低下するため、脂肪肝を伴わない症例には線維化のより進展した症例が含まれる可能性がある。以上の成績を勘案してわれわれは、本邦におけるNAFLDの現在の罹患率は男女とも20%程度で、NASHの罹患率は男女とも2%弱ではないかと推定している(図5)。

NAFLDと同様にNASHにおいても有病率に性差を認めず、若年者では男性に多く、女性

文献紹介

- 5) Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., et al.: The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 142: 1592-1609, 2012

アメリカの消化器疾患関連3学会による最新のガイドラインである。NASHを炎症性細胞浸潤を伴った脂肪肝で、風船様肝細胞を伴う症例

と定義し、肝線維化の有無を問わないと規定している。また、NAFLDを脂肪肝から肝硬変に至る病態を包括する慢性肝疾患で、NAFLとNASHにより構成される症候群と明確に規定している。NAFLDの定義や検査法、性別、年齢、人種によりNAFLDの罹患率は大きく変化するが、NAFLDの罹患率は概ね20%程度、NASHの罹患率は3～5%と推計するなど、NASH/NAFLDの概要を理解するうえで基礎文献として使用することができる。

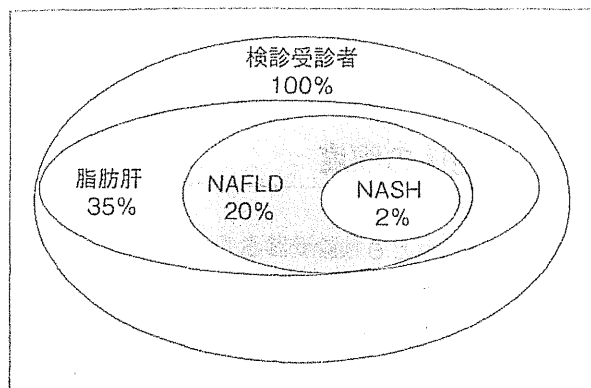


図5 本邦における脂肪肝, NAFLD, NASHの包含関係と検査受診者における頻度

に少ない印象がある。しかし、NASHの診断が肝生検により行われるため、肝生検の対象となる症例にバイアスが生じている可能性も考慮しなければならない⁶⁾。肝臓の線維化は時間依存性が高いため、高齢者では若年者に比して肝線維化が進んでいる可能性もある。肝線維化の進展の予測式に年齢がしばしば採用されるのはこの理由による⁷⁾ものであり、高齢者では脂肪肝を指摘し難い burn-out NASH を見落とすことのないように留意することが必要である。

V. NASHの予後

- NASHは進行性肝疾患で、肝硬変や肝細胞癌、脳・心血管イベントに留意が必要である。

NAFLDのなかで肝細胞の風船様変性を伴う症例、あるいはマロリー小体や肝線維化を伴う症例は、そのような肝病変を伴わないNAFLDに比して肝硬変への移行率が高く、肝疾患関連死の頻度も高いとされる⁸⁾。この成績に基づいて、NAFLDのなかでも生命予後の悪い病態である上記の病変をもつ症例がNASHと定義されている⁴⁾。

NASH症例は高血圧や脂質異常、糖尿病などの生活習慣病を伴う頻度が高いため、脳・心血管イベントを念頭におくだけでもその生命予後

が一般人口に比して悪いことは容易に予想され、対策が求められる⁹⁾。本邦におけるNASHの長期予後は未だ明らかでないが、食事様式の変化、運動不足、睡眠時無呼吸症候群の蔓延など、私たちを取り巻く環境の変化が日本人のもつ遺伝的背景と相俟って、日本人のNASHの予後を決定する可能性が高い¹⁰⁾。欧米からの報告では5年の経過で1/4、10年の経過で半数の症例が肝線維化の進展を示す。また、5年の経過で1割強、10年で2割の症例が肝硬変に移行し、生存率は5～15年の経過で7割と報告されている^{7), 11)}。

NASH関連肝硬変では、C型肝炎ウイルスによる肝硬変と比べて過栄養状態にあることが多いので、肝予備能が保たれて非代償期に移行する頻度が低い。肝発癌率もC型肝炎ウイルスによる肝硬変と比べて低く、年率～2%、肝関連死は年率～3%程度、10年生存率は8割程度^{12), 13)}と欧米では報告されているが、本邦でも発癌率はC型肝炎ウイルスによる肝硬変と比べて低い年率4%程度と報告されている¹⁴⁾。

おわりに

高度経済成長期を経て日本人の疾患構造が大きく変貌したため、医療のニーズも成人病の早期発見から生活習慣病の予防へと変換が求められている。NASHはそのような時代背景をもとに顕在化した新興生活習慣病であり、その疾患概念の周知と治療が日常診療の場で求められている。

文 献

- 1) Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B., et al.: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 55; 434-438, 1980
- 2) 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
- 3) 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.* 47 ; 586-595, 2012
 - 4) 日本肝臓学会 編 : NASH・NAFLD の診療ガイド. 文光堂, 東京, 2010
 - 5) Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., et al : The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease : practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 142 ; 1592-1609, 2012
 - 6) Yoneda, M., Imajo, K., Eguchi, Y., et al : Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. *J. Gastroenterol.* 27 [Epub ahead of print], 2012
 - 7) Angulo, P., Keach, J.C., Batts, K.P., et al : Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 30 ; 1356-1362, 1999
 - 8) Matteoni, C.A., Younossi, Z.M., Gramlich, T., et al : Nonalcoholic fatty liver disease : a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116 ; 1413-1419, 1999
 - 9) Adams, L.A., Lymp, J.F., St Sauver, J., et al : The natural history of nonalcoholic fatty liver disease : a population-based cohort study. *Gastroenterology* 129 ; 113-121, 2005
 - 10) Kawaguchi, T., Sumida, Y., Umemura, A., et al : Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One* 7 : e38832, 2012
 - 11) Ekstedt, M., Franzen, L.E., Mathiesen, U.L., et al : Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 44 ; 865-868, 2006
 - 12) Hui, J.M., Kench, J.G., Chitturi, S., et al : Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 38 ; 420-427, 2003
 - 13) Sanyal, A.J., 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
 - 14) Hashimoto, E., Yatsuji, S., Kaneda, H., et al : The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Res.* 33 ; 72-76, 2005
- 参考 URL (2013 年 2 月現在)
- 1) 厚生労働省「国民健康・栄養調査」
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html
 - 2) 日本人間ドック学会「人間ドックの現況」2011
http://www.ningen-dock.jp/concerned/press/pdf/dock-genkyou_h23.pdf

Summary

Epidemiology of NAFLD/NASH

Keita Tokumitsu*, Masafumi Ono*
and Toshiji Saibara*

In 2011, the frequency of chronic liver disease in the general population of Japan exceeded 30%. Two thirds of these patients suffer from NAFLD, a common chronic liver disease worldwide. NAFLD is closely associated with lifestyle related diseases such as obesity, dyslipidemia, hypertension and diabetes mellitus. The frequency of NAFLD is appropriately 40% in males and about 20% in females. NASH is the most progressive type of NAFLD associated with liver fibrosis. It is a risk factor for the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The frequency of NASH is about 2% both in males and in females, while NASH is much less frequent in young female. Liver cirrhosis develops most often in NASH patients. It is also a well-known risk factor for the development of hepatocellular carcinoma. Hepatocellular carcinoma is primary observed in patients who are in the range of 70 years old though hepatocellular carcinoma without liver cirrhosis is frequently observed in males.

Key words : obesity, metabolic syndrome, liver disease related death

*Department of Gastroenterology and Hepatology, Kochi Medical School, Kohasu, Oko-cho, Nankoku-shi, Kochi 783-8505, Japan

今月のテーマ 肝疾患の疾患関連遺伝子探索の現状と展望

非アルコール性脂肪性肝疾患の疾患関連遺伝子

宮本 敬子 小野 正文 西原 利治¹⁾

要旨 : Genome-wide association study では, patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) が唯一 NAFLD/NASH の疾患感受性遺伝子として同定されている. PNPLA3 は脂肪滴膜に局在し, リパーゼ活性を促進させ脂質代謝に関与することから, この部位の遺伝子多型は脂質代謝異常に関与する可能性がある. また, 同定された遺伝子多型はアルコール性肝障害を含め, 他の慢性肝疾患進展の危険因子である可能性も報告されている. しかし, どのような機序を介して肝線維化の進展に寄与するかについては, 今後の研究成果に期待したい.

索引用語 : NAFLD, NASH, 酸化ストレス, インスリン感受性, PNPLA3

はじめに

膠原病をはじめとして多くの疾患は, ホストの疾患感受性に加えて, 疾患を誘発する環境因子が加わることにより発症することが知られている. 近年増加の著しい生活習慣病もその例外ではあり得ない. 飢餓の脅威にさらされ続けた日本人では儉約遺伝子の保有率が高い¹⁾. このため, 肥満にともなう肝障害の有病率の増加傾向はエタノールの消費量が横ばいになった1980年代以降も変わらず, アルコール消費量が減少局面に入った2000年以降も増加は続き, 2011年に33.3%に達したことは耳新しい²⁾ (Figure 1).

このような変化はわが国だけで生じているわけではない. 経済のグローバル化により高カロリーで美味しい食物の入手が容易となり, 先進国以上に開発途上国では砂糖や脂肪の消費拡大が続いている. このため, 肥満にともなって誘発される生活習慣病の増加は欧米を中心にはじまったが, 儉約遺伝子をはじめとする遺伝的背景が集積するア

ジアでも経済発展が加速しつつある. 加えて, 本格的な自動車社会の到来により運動量も低下したため肥満人口の増加に拍車がかかり, 脂肪肝や脂質異常症, 高血圧や糖尿病などの生活習慣病患者数の増加が地球的規模で生じ, 世界的な社会問題となっている.

本稿では肥満を背景とする新興生活習慣病である非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) の疾患関連遺伝子研究の現状と展望について紹介する.

1 肥満と脂肪肝

脂肪肝の誘因として最も有名な因子は肥満である (Figure 2). body mass index (BMI) が30に達すれば, ほとんどの人が脂肪肝となる. しかし, 同じBMIでも筋肉量の多寡により体脂肪量は異なるため, 脂肪肝の程度にも個体差が生じる. 筋肉量が多いはずの男性で女性よりも脂肪肝罹患頻度が高いのは, 女性では飲酒習慣が5%程度に留まるのに比して, 男性では半数が飲酒習慣

1) 高知大学医学部消化器内科

Genetic predisposition related to non-alcoholic fatty liver disease

Takako MIYAMOTO, Masafumi ONO and Toshiji SAIBARA¹⁾

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Kochi Medical School

Corresponding author : 西原 利治 (saibarat@kochi-u.ac.jp)

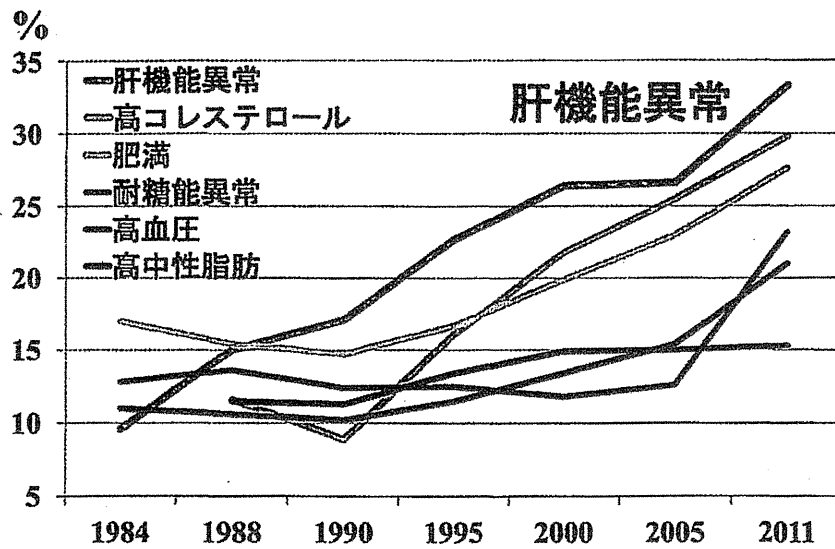


Figure 1. 人間ドック 6項目異常頻度.

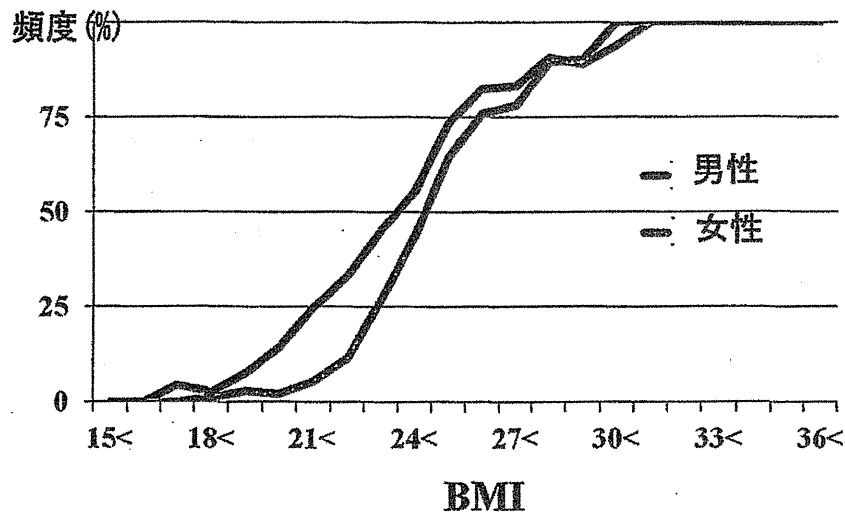


Figure 2. 脂肪肝の頻度と肥満.

を有するためと推測される。NAFLDは脂肪肝を疾患背景とするため肥満が主な誘因となるので、肝臓におけるメタボリックシンドロームの表現型と称される。非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) は NAFLDのうち、肝臓の線維化の進展が速やかな症候群であり、アルコールが誘因ではないにもかかわらず、病理学的にはアルコール性肝炎に極めて類似する肝組織像を示す。高度肥満者では NASH 発症の相対危険率が非肥満者 (BMI<25) の 30~50 倍

と、極めて高値である。

日本人の肥満に関与する遺伝子にはどのような因子があるのだろうか。節約遺伝子として有名な変異型 β -adrenergic receptor (Trp64Arg) の保有率が約 3 割と、日本人では世界的にみても高頻度である¹⁾。この Trp64Arg 変異を持つと基礎代謝量が少なくて済むため、飢餓には抵抗性が高い。基礎代謝量が少ないということは、一旦肥満となると減量が困難となることをも意味する²⁾。本邦の NASH 症例の半数はこの変異を有してお

り、この Trp64Arg 変異を有すると NASH に 2.4 倍罹患しやすくなると推計される⁹⁾。

II 脂肪肝を誘発する遺伝的素因

儉約遺伝子以外にも、脂肪肝を誘発する素因がいくつか知られている。その1つがコリン欠乏症である。コリン合成に関与する酵素である PEMT には Val175Met 遺伝子多型が存在し、175Met は機能が低下する遺伝子型である。コーカソイドでは Met/Met 型のホモ接合体が 50% に到達する民族もあり、ともすれば潜在的なコリン欠乏状態に陥りやすく、脂肪肝を発症しやすい。幸い日本人における 175Met の頻度は 2.3% 程度であるため、Met/Met の頻度は 0.05% 程度と推定される。ところが NASH では Met/Met のホモ接合体が 3% 強存在することから、本邦にもコリンの補充によって改善する脂肪肝症例の存在することがわかる。

アポリポ蛋白 B に中性脂肪を付加して very low density lipoprotein (VLDL) を形成し、肝臓から分泌する過程に関与する microsomal triglyceride transfer protein (MTP) の機能異常も、脂肪肝の誘因となる⁵⁾⁶⁾。MTP の promoter 領域には機能性遺伝子多型 (G-493T) が存在⁷⁾し、健常日本人の 6 割、NASH 症例の 8 割が中性脂肪量の少ない VLDL を放出する低機能性ホモ接合体である。低機能性ホモ接合体の場合、NASH に 3.0 倍罹患しやすくなると推計される⁸⁾。

この他にも、脂質代謝に関わる PPAR- α 、adiponectin、LOX-1、FABP2、APOC3、APOE などの遺伝子多型が NAFLD/NASH 患者において健常者よりも保有頻度が高く、これらの遺伝子変異を有する群では、肥満や代謝異常など NAFLD/NASH 発症に関連した病態を呈しやすい傾向にあると、報告されている^{9)~13)}。

III 脂肪肝から脂肪肝炎への進展に関与する遺伝的素因

脂肪肝から脂肪肝炎への進展に関与する遺伝的背景も存在すると想定されている。NASH 治療に関して高いエビデンスを持つ研究は pioglitazone とビタミン E を用いた検討である。pioglitazone は脂肪酸合成を亢進させることにより糖質

代謝を改善する。他方、ビタミン E の主な作用機序は抗酸化作用と考えられており、NASH の病態進展における活性酸素の産生系および消去系の重要性に注目する必要がある。

NASH 症例の肝細胞ミトコンドリアは強い酸化ストレスに曝されている。通常、このような酸化ストレスの大部分はミトコンドリアに局在する Mn-superoxide dismutase (Mn-SOD) により消去される。しかし、適切に消去できない場合にはミトコンドリア膜に存在する不飽和脂肪酸が過酸化を受けて、4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) の沈着を生じる。このような肝細胞のミトコンドリアはしばしば腫大し、paracrystalline 封入体を有する。

Mn-SOD には T1183C という機能性遺伝子多型が存在¹⁰⁾し、健常日本人の 7 割、NASH 症例の 8 割以上が Mn-SOD 量の少ない低機能性ホモ接合体である⁸⁾。このため、低機能性ホモ接合体の場合、NASH に 2.4 倍罹患しやすい。一旦 NASH を発症すると、ヘテロ接合体に比し酸化ストレスの影響を強く受けやすく、ミトコンドリア傷害が高度になる可能性がある。

また、脂肪肝ではしばしば肝小葉内への炎症性細胞浸潤を認める。このような炎症性細胞の浸潤には、上記のような肝細胞障害の亢進に加えて、腸管由来のエンドトキシンに対する感受性の亢進や、高サイトカイン血症をきたしやすい素因が関与すると考えられる。tumor necrosis factor- α (TNF- α) や interleukin-1 β (IL-1 β)、iNOS は代表的な proinflammatory cytokine であるが、これらにも脂肪肝発症に関連する機能性遺伝子多型が知られている^{17)~19)}。IL-1 β の promoter 領域にも機能性遺伝子多型 (T-511C) が存在し、健常日本人の 3 割、NASH 症例の 6 割が IL-1 β 高産生性ホモ接合体である⁴⁾。このため、高産生性ホモ接合体は NASH に 4.7 倍罹患しやすいと推計される。

IV Genome-wide association study により検出された NASH の危険因子

このように多様な遺伝子の遺伝子多型が、NAFLD/NASH の発症に促進的に作用する可能