

## 非アルコール性脂肪性肝炎

武田 淳史

### Non-alcoholic steatohepatitis: NASH

Atsushi Takeda MD, PhD

#### はじめに

最近では、B型、C型ウイルス性肝炎が減少し、またアルコール性肝障害も飲酒量の減少傾向と共に減少を示している。一方、肥満や糖尿病などに関連する過栄養性脂肪肝が急増しており、最近注目を集めている。一般に、健診やドックでは何らかの肝機能異常が25%と高率に見られるが、その大半が過栄養性脂肪肝である。脂肪肝は従来予後良好な疾患と考えられていたが、一部が非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH)<sup>1)</sup> に進行し、さらにその一部がアルコール性肝障害と同じように肝硬変に進展し、肝細胞癌の発生に関わることが分かってきた。そのため、非アルコール性脂肪肝、NASH、肝硬変を含めた疾患概念として、非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)<sup>2)</sup> と呼ばれる診断名が一般に用いられるようになってきている。また、アルコール性、非アルコール性に関わらず、脂肪肝はメタボリックシンドロームの一つのあらわれであり、生活習慣病予防の指導をする上で重要となってくる。加えて、アルコール性肝障害の進展因子に肥満症が注目されており、最近の調査でも、アルコール性肝硬変において、栄養不良タイプよりも肥満症が関与する機会が多いことが判明し、興味のある報告がなされている。

#### 1. NASHについて

NASHとは、1980年にLudwig<sup>1)</sup>らによって、命名された疾患概念である。肝臓の病理学的検索により、「著名な脂肪変性と肝小葉内に炎症性細胞浸潤やMallory小体を伴う壊死巣を認める。」を肝組織標本に認め、新たな疾患として記載したことに始まる。その後、1998年にJames and Day<sup>3)</sup>が299例のNASHを調査検討し、平均年齢50歳、女性が73%を占め、肥満が84%、高脂血症が49%、糖尿病が32%にみられ、84%が無症状で多くは健康診断時の肝機能検査で発見されるケースが多い。NASHの診断は、1) 組織学的に脂肪肝とアルコール肝障害類似の肝障害が認められる。2) 肝障害の原因としてアルコールの関与が否定できる。3) 他の慢性肝疾患の存在が否定できる。以上の3項目を満たす場合に当てはまると述べている。

#### 2. 分類と成因

LudwigらはNASHを一次性と二次性に分類し、一次性を肥満に伴うもの、二次性を小腸バイパス手術に伴うもの、薬物によるもの、その他とした(表1)<sup>1)</sup>。しかしその後、彼らは、薬物性のものを除外している<sup>4)</sup>。最近では、NASHをもっと広い疾患概念の中でとらえ、脂肪肝から肝硬変までの広い疾患群をNAFLDと呼んでいる。単純な脂肪肝

## 非アルコール性脂肪性肝炎

表1 脂肪性肝炎の分類

アルコール性	非アルコール性	
	一次性	二次性
	肥満と関連する病態	小腸バイパス術, 薬剤性, その他

はもとより、様々な原因で生じる脂肪肝が進行性の病変を生じる場合でも、それらはNAFLDに含まれる。しかし、狭義の、NASHは病因論的に、糖尿病や肥満によって起こるもので、その他の原因で起こる脂肪肝が進行して肝炎を生じたとしても、厳密な言い方をすればそれを二次性NASHと呼ぶのは適切ではない。糖尿病や肥満以外の原因で起こるNASHは二次性のNASHというよりも、NASHの類縁疾患として、あるいはNAFLDの一部として扱うのが適切であると考えられる(図1)<sup>5)</sup>。NASHの病因はいまだ不明であるが、脂肪肝に何らかの要因が加わることにより炎症が惹起されると考えられる。Day and James<sup>6), 7)</sup>が提唱した、“two hits theory”が、NASHの成因として広く支持されている。これによると、まず肥満、糖尿病、高脂血症のいずれか、あるいはそれらが複合的にインスリン抵抗性、高インスリン血症を来たし、それがfirst hitとなって脂肪肝を生じる。この後に、脂質過酸化による酸化的ストレスが持続

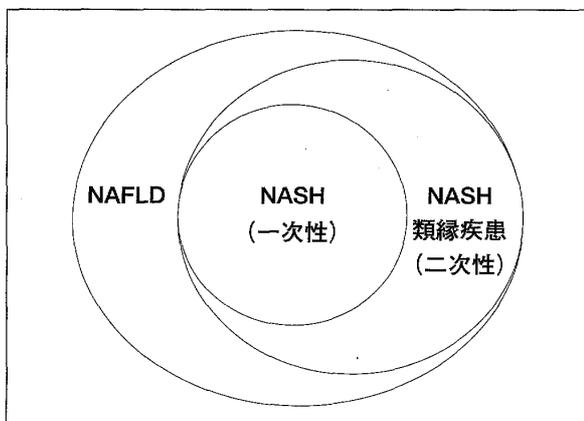


図1 NASH (一次性)、NASH類縁疾患 (二次性)、NAFLDの関連性

表2 インスリン抵抗性をNASHの成因とする根拠

1. 遺伝性インスリン抵抗症候群では脂肪肝が高頻度  
(Rashid M, et al.: J Pediatr Gastroenterol Nutr 30: 48-53, 2000)
2. NASH患者では脂肪肝単独よりインスリン抵抗性が高度  
(Dixon JB, et al: Gastroenterology 121: 91-100, 2001)
3. インスリン抵抗性改善薬(メトフォルミン)で脂肪肝モデル動物(レプチン欠損ob/obマウス)の脂肪肝が改善  
(Lin HZ, et al.: Nat Med 6: 998-1003, 2000)
4. メトフォルミンでNASH患者ALT値が低下、肝重量が減少  
(Marchesini G, et al.: Lancet 358: 893-894, 2001)

すると炎症性サイトカインの生成を助長して肝星細胞を刺激し、それがsecond hitとなって肝細胞壊死、炎症、線維化を生じ、NASHを引き起こす。一方、インスリン抵抗性、高インスリン血症による過剰インスリンは直接的にKupffer細胞を刺激して炎症性サイトカインを生成させ、それもsecond hitになると考えられており、この仮説は多くの研究によって証明されている(表2)。

### 3. 臨床所見

James and Dayは299例のNASH症例を集計した結果、84%が無症状で、多くは健康診断時の肝機能検査で発見されたとしている<sup>3)</sup>。また、NASH症例では組織学的に同程度の肝障害を有するアルコール性肝炎患者と比べて大きな差があるとの報告がなされている。

### 4. 診断法

James and Dayは、組織学的に脂肪肝とアルコール類似の肝障害があり、かつ肝障害の原因としてアルコールが否定でき、他の慢性肝疾患の存在が否定できることを条件にあげているが<sup>3)</sup>、この基準に従えば肝生検を行い、かつ除外診断が必要である。除外診断の際には、ウイルスの検索(HBsAg, HBcAb, HCVAb)を行う必要がある。また、腹部超音波検査は、脂肪肝の診断に有用な検査である。特徴は、肝実質の点状高エコー、肝の深部エコーの減衰、肝内脈管の不明瞭化、肝腎コントラストの増強である。しかし、NASHでは、特徴的な画像は見られず、肝生検は確定診断に欠

表3 肝生検を考慮すべき症例

1. ALT高値(100 IU/L以上)の症例
2. NASHのリスクファクターを有する症例
3. 進行したNASHが疑われる症例  
(AST>ALT, 血小板減少, 線維化マーカー上昇)
4. 食事・運動療法によって改善のみられない  
ALT軽度上昇例

かすことが出来ない。NASHでは、アルコール性肝障害に類似の線維化や実質の壊死、炎症所見を認める。進行例では、肝硬変の組織像も認められる。小嶋らは<sup>8)</sup>、NASHの確定診断のために、肝生検を行うための条件を挙げている(表3)。

## 5. 疫学

我が国の、NAFLDの疫学に関して、検診受診者の20%~25%が非ウイルス性肝障害を持っており、その内訳としてアルコール性肝障害、NFLD、薬物性肝障害があり、自己免疫性肝疾患や先天性代謝異常に伴う肝障害の頻度は低く、NAFLDの頻度を8%としている。しかし、脂肪肝の頻度は益々増加しているため、実際にはこれより多ものと推定される。一方、NASHの頻度は、0.5~1.0%と考えられている。

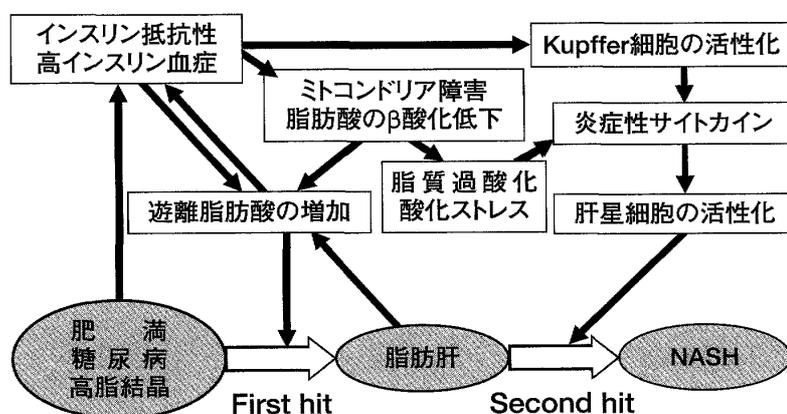
## 6. 予後

NAFLDの多くを占める脂肪肝の一部は、NASH

を経て肝硬変に進展する。Angulo and Lindner<sup>2)</sup>によると、肝病変の進行が、28%に見られ、不変59%、改善13%であった。26例が死亡し、そのうち2例が肝不全死、うち1例に肝細胞癌が認められた。NASHが肝硬変に進展する割合は5~10年で5~20%とされているShimada<sup>9)</sup>らは、NASH82例中6例に肝細胞癌を認めたと報告しており、NAFLDが肝細胞癌を合併することが珍しくない事が分かる。Caldwell and Crespo<sup>10)</sup>は、原因不明の肝硬変に関して、非飲酒者で肝硬変と診断された場合、自己免疫機序が否定されたら肝生検組織像で脂肪沈着がなくてもNASHを主要な原因と考えて良いと述べている。

## 7. 治療法

Angulo and Lindner<sup>2)</sup>は肥満を示す脂肪肝患者に対して、体重減少を、NASHに対しては薬物療法としてフィブラート系高脂血症治療薬、ウルソデオキシコール酸、 $\alpha$ トコフェロール、メトフォルミンの使用を薦めている。NASHが脂質代謝異常に伴う肝障害であるため、ウルソデオキシコール酸やフィブラート系薬剤が用いられてきた<sup>11)</sup>。NASHの成因がインスリン抵抗性であることが判明し、糖尿病を伴うNASH由来の肝硬変に対する薬物療法としてインスリン抵抗性改善薬が望ましいと考えられるようになってきた。ピグアナイド系薬剤の有効性も認められている<sup>12), 13)</sup>。今後は、新



(Day CP, et al: Gastroenterology 114, 1998を改変)

図2 NASHの発症機序

## 非アルコール性脂肪性肝炎

たな薬剤の開発が望まれているのが現状である。

## 文 献

- 1) Ludwig J, et al. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980 ; 55 : 434-438
- 2) Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; 17 : 186-190
- 3) James OFW, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) : a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998 ; 29 : 495-501
- 4) Ludwig J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997 ; 12 : 398-403
- 5) 杉本元信 他, 非アルコール性脂肪性肝炎NASH-21世紀の肝臓病-こんな疾患にもNASHが合併する. 診断と治療 2005 ; 93 : 2123-2127
- 6) Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two "hits" ? *Gastroenterology* 1998 ; 114 : 842-845
- 7) Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) : where are we now and where are we going? *Gut* 2002 ; 50 : 585-588
- 8) 小嶋清一郎, 渡辺勲史. 非アルコール性脂肪性肝炎NASH-21世紀の肝臓病-脂肪肝とどこが違うのか. 診断と治療 2005 ; 93 : 2100-2104
- 9) Shimada M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002 ; 37 : 154-160
- 10) Caldwell SH, Crespo DM. Milestones in liver disease. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004 ; 40 : 578-584
- 11) Laurin J, et al. Ursodeoxycholic acid and clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996 ; 23 : 1464-1467
- 12) Lin HZ C, et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin deficient mice. *Nat Med* 2000 ; 6 : 998-1003
- 13) Marchesini G, et al, Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001 ; 358 : 893-894