

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

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



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

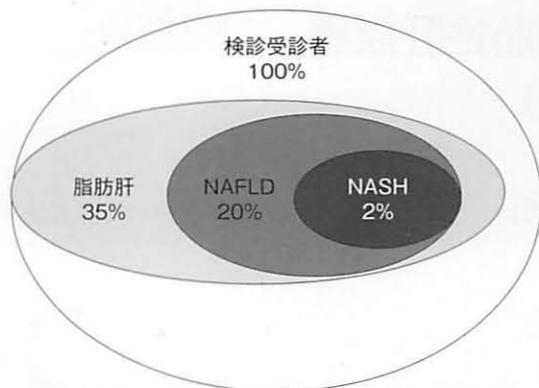


図 1 検診受診者における NAFLD・NASH の頻度

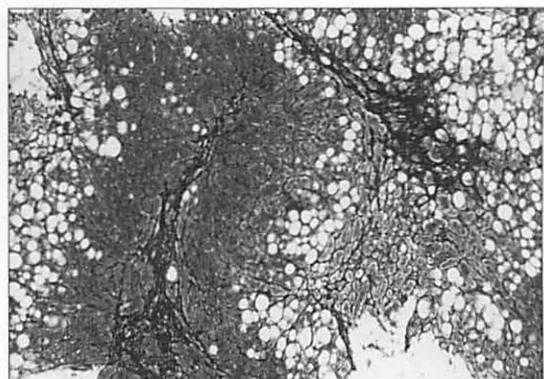


図 2 NASH の肝組織像 (塗銀染色)
脂肪滴の沈着を背景に線維化の進展が観察される

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

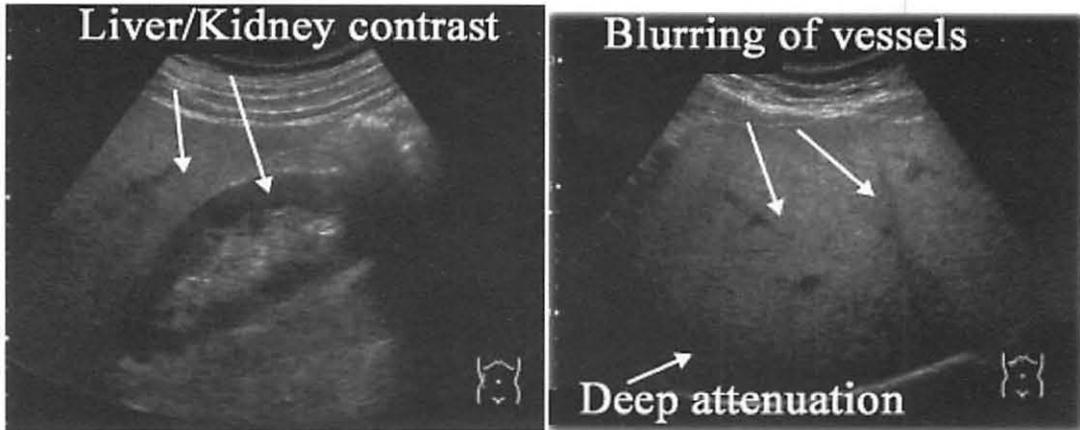


図3 脂肪肝の腹部超音波像
肝腎コントラスト (左)・深部エコーの減弱と血管走行の不明瞭化 (右)

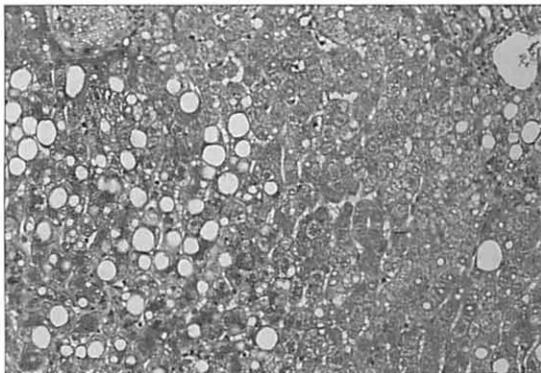


図4 脂肪肝における肝細胞への酸化ストレス
左下方に大滴性脂肪滴の集積と CYP2E1 の発現増強が観察される

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^{24~28)}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)}あるいは膵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。

お 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。

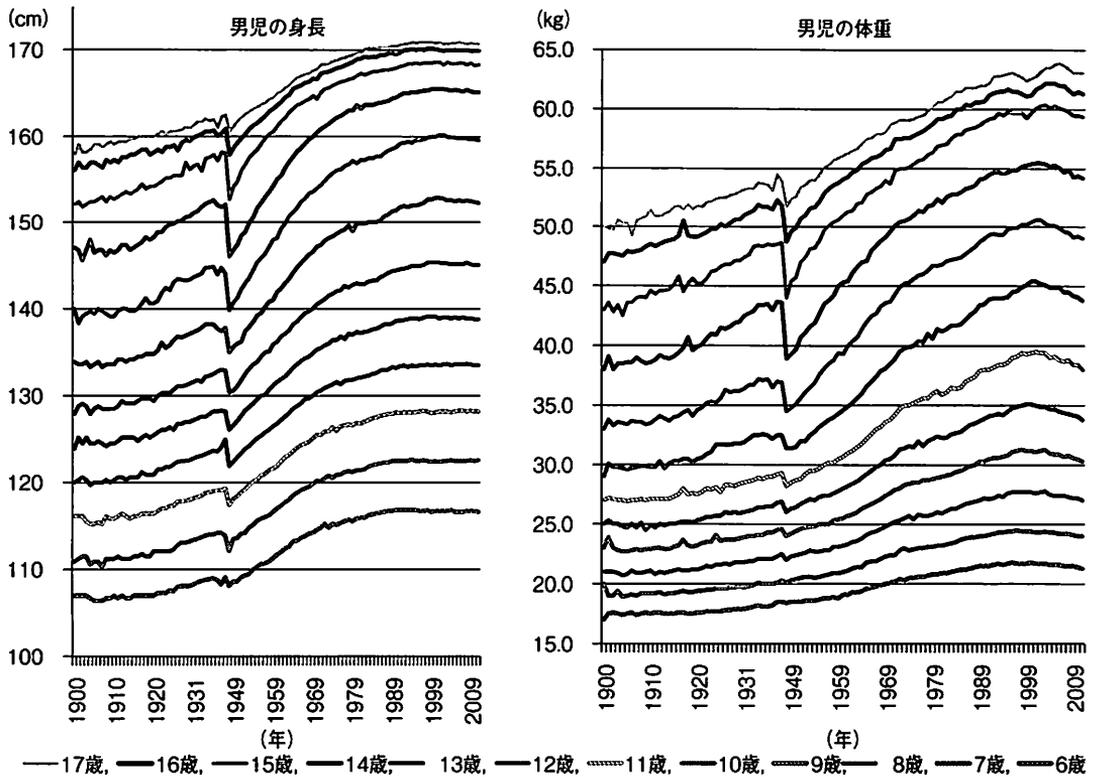


図5 男児の体格変化

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 : Interprotocol 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) Martínez 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 1 (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

セルフアセスメントテスト

【第1問】 下記の肝病変のうち、最も予後不良な病変はどれか一つ選べ。

- a. 肝血管腫
- b. 肝硬変
- c. 肝嚢胞
- d. 脂肪肝
- e. 慢性肝炎

【第2問】 非アルコール性脂肪肝炎からの肝発癌リスクとして知られている因子はどれか一つ選べ。

- a. コーヒー多飲
- b. 高齢者
- c. 女性
- d. 不眠症
- e. 有酸素運動

この総説は“日臨内認定医及び専門医制度単位取得企画”です。
設問の解答を会誌の前方に綴じ込まれている履修単位取得用郵便振
込用紙のオモテ面に記入し、ご提出ください。正解の場合は履修単
位を取得できます。
詳細につきましては郵便振込用紙のページをご覧ください。
なお、正解は次号の編集後記の頁に掲載されます。

NASH/NAFLD をめぐる 諸問題について

木村 直躬 (司会/学術部消化器班 班長/山口県)

西原 利治 (高知大学医学部消化器内科学 教授)

小松 眞史 (学術部消化器班/秋田県)

山田 俊彦 (学術部消化器班/群馬県)

野村 元積 (学術部消化器班/福井県)

永田 宰 (学術部消化器班/佐賀県)

(平成24年10月6日)

■ NASH/NAFLD ほどのような疾患か

木村(司会) 消化器班の3回目の座談会です。1回目のテーマはウイルス性肝炎の諸問題、2回目は大腸疾患をめぐる諸問題でした。3回目はNASHがテーマです。今回は高知大学医学部教授の西原利治先生にご参加いただきました。西原先生のお話を伺いながら、NASHとはどのような病気が

か、われわれ実地医家からみたNASHと大学病院からみたNASHとはどう違うのかというところを話題にしたいと思います。

このNASH/NAFLDという略語の使用については、いつも会誌編集委員会で話題になりますが、この場ではNASH/NAFLDとしたほうが短くていいので、このまま進めたいと思います。それでは最初に、NASHとNAFLDほどのような病気なのかを西原先生にお話しいただきたいと思います。





木村 直躬 (きむら なおみ)

昭和45年九州大学大学院医学研究科卒業。医療法人木村医院理事長、院長。主研究領域：肝疾患の臨床、腹部超音波

西原 NAFLDの定義について「診療ガイド」を引用しますと、「明らかな飲酒歴がないにもかかわらず肝臓がアルコール性肝障害に類似した、主に大滴性の脂肪沈着を特徴とする肝障害」と書かれています。このNAFLD症例のうち、肝硬変に進展しやすいと考えられる症例を抜き出してNASHと呼びます。NAFLDは基本的には原因がよくわからない脂肪肝です。脂肪肝の代表的な原因の一つとして飲酒がありますが、NASHは飲酒習慣がないにもかかわらず肝硬変に近づいている脂肪肝患者のことです。

木村(司会) 外来での問診時にいつも問題になるのですが、アルコールをどのくらい飲んでいるのかを、患者本人が正直に申告しません。先生はどのようにして聞き出していますか。

西原 高知県は特殊な場所で、日本でも指折りのお酒を飲む県です。しかし、ほとんど正直におっしゃってくださいます。ざっくりと「家でお酒をお飲みになりますか」という聞き方でいいのではないかと思います。家で飲むといたら、お燗をして飲むという方であればまずはビールからです。大瓶1本が日本酒で約1合なので、大瓶か中瓶かを聞きます。2本飲んだり、つぎは焼酎にするといえば、それなりに飲んでいるだろうかと考

えます。

小松 私は一応患者さんを信じるしかないと思っています。あとはご家族が一緒ならば、たとえば奥さんに聞きます。たいてい奥さんのほうが多めに答えて、患者本人は「そんなには飲まないよ」といいます。どちらが正しいかはわかりませんが、

木村(司会) 私はいつも、半分程度に答えているなと解釈しています。

野村 機会飲酒の人たちはそんなに多くないかもしれませんが、毎日飲む方は、多分多いと思います。「毎日飲んでいますか」と聞いて、「毎日飲んでいるけど少ないよ」という人には詳しく聞きます。当然そういうときには γ -GTPなどを参考にしながら聞くことが多いです。そのように毎日飲むか飲まないかということで、一応量の加減があるのだらうと思っています。

小松 飲酒が増えるに従って γ -GTPが上がってくるというのはよく理解できますが、アルコール20g以下と20g以上とはほとんど差がないというデータがありますね。少し意外ですが、

木村(司会) 昔は γ -GTPと飲酒量は平行して上がってきました。確かに最近はどうもそういう傾向がみられません。 γ -GTPは体重と比例して上がるらしいので、肥満の要素を入れるともっときれいなデータが出ると思います。

西原 脂肪肝の有無、飲酒歴の有無で検討すると、脂肪肝のある人では、ALTの高い人が多く、 γ -GTPはそんなに高くありません。検診で「どのくらいお酒を飲みますか」と質問すると、驚いたことに「毎日飲む」という人が3割しかいません。われわれが若いころは約55%の人が毎日飲んでいました。今はたくさん飲む人が少なくなり、せいぜい2合程度の酒量の人が増えてきていると思います。周りをみても、がんがんで飲んでいる人は少なくなりました。思いきり飲むということがなくなり、二日酔いの人も少なくなっています。 γ -GTPで200を越す人は少ないです。昔は500や600の人がいました。飲み方が変わってきているのでしょう。

木村(司会) 酒量を控え目に申告する人の赤血

球の容積 (MCV) をときどき調べてみると、案外高い人が多いので、嘘をいつているなと思います。

西原 胃切除などの病歴がなく、MCV が 100 を超せばまず間違いありません。最近では MCV 98 ぐらいから飲酒者に入れています。

野村 アルコール量 1 日 20 g というのはかなり厳しい定義です。しかしアルコール性の肝障害は、だいたい 70 g、日本酒換算で 3 合というのが一応定義になっていますから、その中間がかなりいるわけですね。そのグレーゾーンの人たちが、20 g でいいのかどうかというのは大きな問題です。アルコール性と非アルコール性とをきちんと分けるためには、それが必要かもしれませんが、ひょっとすれば同じような病気かもしれません。ある種グレーゾーンというのはかなり大事になってくると思います。

西原 まさにそうだと思います。NASH という病気があるということをも認めてもらうために、アルコールからの肝障害ではない、というところに定義をただけです。だからそういう意味では、お酒を 1 合くらい飲む NASH もあっていいと思います。じつは、男性であれば 30 g ぐらいまでの飲酒では肝障害は生じないという日本人のエビデンスがあります。しかし、1 日に 3 合では肝障害を生じますので、1 日 2 合は、過剰としておいたほうがいいと思います。

木村(司会) 定義をするために、アルコール要因を除外したいという意味で厳しくしてあるのではないのでしょうか。

西原 太っていてトランスアミナーゼが高い人が飲酒をすると、お酒は NASH の増悪因子となります。

小松 診断のときにはアルコールが主因か NASH が主因かということで問題になりますが、患者さんを指導するときには結局同じだと思います。肥満があれば栄養指導をしますし。

永田 飲酒量にかかわらず、 γ -GTP の上昇する人とそうでない人には個人差があると思われます。アルデヒド代謝ができる人、飲酒量が多くても γ -GTP の上昇がない人など、いわゆる耐性の



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。高知大学医学部消化器内科学教授。主研究領域：自己免疫性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患

関与についてはいかがでしょうか。

西原 飲酒と γ -GTP の関係は火事と消防車にたとえるとわかりやすいと思います。火事が多いほど消防車の出動回数は増えますが、火事が多くても通報がなければ消防車は出動しません。ですから、 γ -GTP の上昇がないから肝臓は大丈夫というわけにはいきません。

小松 先ほど 30 g ぐらいまでは大丈夫というエビデンスがあるという話でしたが、ALDH (Acetaldehyde Dehydrogenase) の遺伝子型では、ALDH2 や ADH はどうでしょうか。

西原 アルデヒド・デヒドロゲナーゼですね。多量に飲酒をすると MEOS 系が働いて酸化ストレスを生じますが、NASH の場合は少量飲酒でするので問題は生じないでしょう。多量に飲酒すると ALDH の活性が低い人ではアセトアルデヒドが高濃度となり、肝障害の原因となります。それを無理に飲むとかなり痛むと思います。ですからヘテロの方が問題になります。ホモの人は飲んだら真っ青になります。嫌酒薬を飲んでいるのと一緒に飲むのは、問題が大きいと思います。

木村(司会) 遺伝的にみたら、飲めない人は 4



小松 眞史 (こまつ まさふみ)
昭和 51 年東京医科大学卒業、市立秋田総合
病院院長、主研究領域：消化器内科学、肝臓
病学

割ぐらいいるのですか。

山田 そうですね、全く飲めない方が8%ぐら
いですね。

西原 逆にアルデヒドがどんどん代謝できる人
は、むちゃくちゃ飲んでいても、何も起きないとい
う方もいらっしゃる。

木村(司会) 臨床的には30gぐらいまではい
いのではないかという話ですが、山田先生、いか
がですか。

山田 ただ日本人はアルコールの代謝が悪いの
で、確かに申告量はかなり少ない目ですが、少なく
ても肝障害が出る可能性はあると思います。

西原 お酒をある程度飲んでいらっしゃる方は、
お酒をちょっと控えてもらって、肝障害がよ
くなるかどうかをみてみます。そして、「やはりお
酒を少し控えたほうがいいですよ」とおっしゃっ
たらいいのではないのでしょうか。

木村(司会) γ -GTPを指標にしたときに、酒
を2週間やめて γ -GTPが半分になったら回復し
たとみる、としています。今でもそれでいいで
すか。

西原 そのとおりだと思います。 γ -GTP高値
というのはストレスがかかっている証拠ですの
で、禁酒することによって下がってくるというこ

とは、よい指標です。

■ NASH/NAFLDの頻度と成因

木村(司会) それでは次にNASH/NAFLDの
頻度についてです。われわれのところには、検診
で脂肪肝があるといわれて来院する人が本当に多
くて、最近特に増えてきたように思うのですが、
いかがでしょうか。

西原 脂肪肝の頻度は地域によって30~40%
の幅があると思います。その約半数、20%が脂肪
肝を伴った肝障害のあるNAFLD症例ではない
かと考えています。NASHはその約1割程度とい
うところだと思います。男女比については、現在
は男性と女性で性差はないと考えていただければ
いいと思います。これは後ほどご説明します。

木村(司会) 先生方の外来では、頻度はどの程
度ですか。

野村 実際にたくさん症例を集めているわけ
ではないのでよくわかりませんが、NAFLDは、
女性だと閉経期以降の人がだんだん多くなって
きていると思います。男性は若い人、20代、30代ぐ
らいから多いですね。また、特に若い女性は痩せ
の傾向といいますか、一生懸命がんばって痩せる
努力をされていますが、男性はなかなかできてな
いようです。男性は若いときに、女性は年がいつ
てからと、そうみながら診察をしています。

木村(司会) 今は飽食の時代で運動不足が重なり、
だんだん肥満が増えていることは間違いがあり
ません。おっしゃるように、若い女性はファッ
シオ的なことで、あまり太らないように努力し
ているのでしょうか。

山田 以前は男性のほうが多いのではないかと
いわれていた時期がありますが、症例がある程度
多く集まってくると性差はないということなの
でしょうか。

西原 高齢者では女性が多いといわれていま
す。NAFLDの頻度は男性が圧倒的に多いです。

山田 そうすると、高齢女性はNAFLDから
NASHになりやすいということですね。

木村(司会) NAFLDの頻度は、男性は若い人のほうが多く、女性は年をとった人のほうがだんだん多くなっていくということですね。

西原 2011年度の日本人間ドック学会の報告によれば、健診受診者の33.3%で肝障害が検出されています。男性はどの年代をとっても40%程度で、女性は10~30%へと加齢に伴って増加します。

野村 「健康日本21」が提唱されて、メタボの話などが広まってきて、2000年以降は少しフラットになってきたと思っていましたが、実際には2005年から肝機能障害が強くなってきていますね。また悪化しつつあるのでしょうか。

西原 いいえ、それは統計の波で、年によって大きく変わっているというわけではありません。徐々に増えているというのが正しいと思います。男性は確実に体重が増え続けていますが、女性が高齢者まで体重が減り始めていますので、将来的には女性のNASH症例は減少に転じると思います。

野村 閉経以降の女性も減っているのですね。

西原 現時点で同数ですから、今後そのようになってほしいと思います。

木村(司会) NASH/NAFLDの成因については、いろいろな病気を除外するなかで、サプリメント服用の除外は非常にむずかしいと思います。中年以降の女性はサプリメントをたくさん飲んでいるのではないのでしょうか。サプリメントについては申告しませんからわかりませんが、その辺はいかがでしょうか。

西原 サプリメント中の有効成分自体はそれほど問題なく、問題になるのは賦型剤であろうということです。サプリメントを5種類以上飲んでいる場合には、肝障害を疑っていると思います。特に高齢の方は、普通の薬も飲んでサプリメントも飲むという方がいらっしゃいます。サプリメントによる肝障害を疑った場合には2~3週間休んでいただけたら除外できると思います。

木村(司会) NASHの病因に、ファーストヒット、セカンドヒット説というのがありますが、その辺について何か質問はありますか。

永田 野村先生が本誌にNASH/NAFLDの知



山田 俊彦 (やまだ としひこ)

昭和57年富山医科薬科大学医学部卒業。医療法人山田内科クリニック理事長、院長。主研究領域：肝臓癌、肝臓病、門脈圧亢進症

見について述べられていましたが、一般的にはNASHの発生機序として肥満、糖尿病などをベースに肝細胞への中性脂肪の沈着が起こり、これがファーストヒットとなり、さらに酸化ストレスや遺伝的因子、セカンドヒットですね、これが加わり肝細胞障害が起こり、NASHへ進行するというツーヒットセオリーがいられています。最近、脂肪肝になっても進行しない例も多くみられることから、NASHは最初からNASHで、NASHでは脂肪変性に先行して肝臓の炎症が起きているという考え方があります。つまり多因子によるヒットが並行し、連続的かつ複合的に起こっているというマルチヒットセオリーという新しい知見が出ていますね。この考え方に対するご意見がありましたらお伺いしたいと思います。

西原 単純性脂肪肝では、通常、肝細胞の脂肪性変性に加えて、肝細胞壊死と炎症性細胞浸潤が観察されます。単純性脂肪肝で肝疾患関連死をきたす症例は多くありませんが、肝臓に線維化を伴う症例や、線維化のない症例でも風船様肝細胞やマロリー小体を伴う症例では肝疾患関連死をきたす危険性が高いということで、このような症例を特にNASHと呼びます。NASHを発症することによって肝疾患関連死をきたしやすくなるとの臨



野村 元積 (のむら もとづみ)

昭和 52 年信州大学医学部卒業。野村内科医
院院長。主研究領域：肝臓病学、ウイルス肝炎

床的な観点に立って提唱された作業仮説がツー
ヒットセオリーです。

一方、脂肪肝を肝細胞の脂肪性変性と混同する
方がいらっしゃるといふ現実も無視できません。
そこで NASH を直感的に理解していただくこと
を目的とした啓発的な提唱がマルチヒットセオ
リーです。ツーヒットセオリーを一般向けにわか
りやすく解説したものですので、両者は本質的に
同一とお考えいただければよいと思います。

山田 NAFLD が原因で、さらに肥満や過栄養
が強くなると NASH を発症するというのが一般
的だと思いますが、そのほかに薬剤だとか、特殊
ですがウィルソン病などがあると思います。たと
えば一次性と二次性で分けるという考え方もあり
ますよね。二次性だとウィルソン病や薬剤も入る
でしょうし、そういった考え方はいかがですか。

西原 実臨床では過食、肥満に基づく症例が圧
倒的に多いので、当今、ツーヒットセオリーはあ
まり重視されていません。また、意外に欧米では
それほどサプリメントはとっていません。肥満に
伴う症例を NASH、肥満以外の原因が考えられる
ときには、「〇〇による」など、可能性のあるもの
を接頭語のようにつけて病名とするように推奨さ
れています。

野村 これは脂肪肝ですから、脂肪が肝臓のほ
うにたくさん供給されることが最大の原因です
ね。いわゆるインスリン抵抗性、とにかく脂肪組
織の分解をして、脂肪の供給がされるような状況
にならなければ起きてきません。痩せていなく
ても自分の個体的に、太っていないけれどもある程度分
解してしまうような人であれば、あるいは糖尿病
で IGT みたいな人、インスリン抵抗性をもつよ
うな人であれば、そういうことが起きてしまうの
だろうと思います。ですから脂肪の沈着をきたす
ときにはどうということが一番考えられるかとい
うことをみていけばいいのではないのでしょうか。

西原 おっしゃるとおりだと思います。

木村(司会) 肥満が一番問題になるとは思いま
すが、サプリメントのこともぜひ頭に入れてみてい
かなければいけないと思います。

■ NASH の診断に肝生検は必要か

木村(司会) NAFLD は肝機能などをみてわか
りますが、NASH の診断をするために肝生検はど
うしても必要でしょうか。実地医家はそう簡単に
肝生検ができないので、どうしたらいいのかいつ
も悩みの種です。

西原 NASH の診断というのは、定義が病理学
的な所見ということになっています。脂肪肝は大
きく 4 つに分けることができます。脂肪がたま
っているだけの症例をタイプ 1、脂肪がたまっ
ているところに炎症が起きている症例をタイプ 2、
風船様肝細胞といって特殊な肝細胞障害を伴っ
ている症例をタイプ 3、肝臓に線維化を伴う症例
をタイプ 4 と分類します。このうちタイプ 3 とタイ
プ 4 が NASH と呼ばれます。NASH とは、肝硬
変になりやすく、肝臓病で亡くなりやすい症例と
いうことです。

風船様肝細胞があるかないかを、肝生検以外の
手段で確認するのは非常に難しいと思います。線
維化については、われわれは P-III-P、IV 型コラー
ゲン、ヒアルロン酸といった線維化マーカーを
もっています。線維化マーカーが正常値の上限近

くまってくれば、これは明らかに線維化が始まっているだろうと考えていただくことができると思います。

また、血小板数が15万/ μ lを切る症例は、骨髄の病気の場合もあるかもしれませんが、肝臓の悪い場合が一番多いと考えられます。じつはNASHの肝硬変の症例の血小板数の平均値が15万/ μ lなのです。20万/ μ lを切るときどき肝硬変の方がいっしょやいますが、検診受診者の約2割は血小板数20万を切っているという問題があります。また体重が70~80kgある人で、アルブミンが4g/dlを切っているのは、70歳ぐらいの高齢者を除いて普通はありません。栄養状態がいいにもかかわらず、アルブミンが4を切る健康な方は少ないということも念頭においていただけたらと思います。

木村(司会) われわれが外来でみて脂肪肝があったときに、どんな人を本当にNASHとして考え、肝生検に回すかという大きな問題点があると思います。NAFLDだろうとみていて、意外と予後が悪かったときには、われわれの責任になります。また、われわれはすぐ超音波検査をしますが、左葉と右葉との差がすごく激しい人がいます。左葉にはずいぶん脂がついているのに、右葉にはあまりついていないということがあるので、どっちをとったらいいのかといつも思います。その辺はいかがでしょうか。

西原 脂肪のつき方にも左右差があり、一般的には右側のほうに沈着が多いです。fat-sparing areaという言葉があるように脂肪肝の脂肪のつき方は偏在します。そういう意味で、一番ひどいところをとっていただくのがいいと思います。肝生検にご紹介いただくタイミングは線維化マーカーがもう少ししたら異常を呈し始めるというときにご紹介いただければと思います。

永田 脂肪肝の超音波検査でも「まだら脂肪肝」といわれ、肝の区域によりエコーレベルの分布差がみられる症例があります。この所見は肝区域によるインスリンの流入の差によるものと考えられています。



永田 宰 (ながた おさむ)

昭和49年久留米大学医学部卒業。医療法人永田天寿堂医院院長、理事長。主研究領域：肝・胆・脾疾患の超音波診断

木村(司会) 外来ですぐできる検査として、超音波検査の有用性はいかがでしょうか、永田先生。

永田 外来の診療でファーストステップとしてできる脂肪肝の検査は、やはり超音波検査が非常に有用です。その所見として、いわゆるブライトリバー、肝腎コントラストの有無、あるいはディープアテニュエーション、減衰所見と脈管の描出不良などがあげられます。この判定というのは検者により異なり客観性に差がありますので、総合的に評価することが重要です。私どもはなかでも肝腎コントラストに着目し、肝と腎とのコントラスト測定値と組織学的な脂肪化の程度が相関するというデータをもっていますが、線維化の程度まで計測するには至っていないのが現状です。

木村(司会) 脂肪肝と診断したなかで、血小板数が15万/ μ l以下で、線維化のマーカーが少し上がってきて、アルブミンが少し下がってきたような例は予後がよくないですね。

野村 超音波で脂肪肝の所見があり、血小板数が15万や18万などでも肝硬変があるとすれば、脾臓はあまり大きくなってこない人たちが多いのでしょうね。

西原 普通の肝硬変と同じように、大きくない人ももちろんありますが、一般的には大きいですね。

木村(司会) ときどき burned out というのがあり、エコーでは今のような脂肪肝と診断がつかないような例もあるのではないですか。

永田 おっしゃるとおりですね。私どもは超音波検査で脂肪化の程度と血小板数、脾腫との関係を対比したデータをもっていますが、脂肪化の程度と脾腫との相関は明確には認められません。これは線維化が起これば相関すると思われま。

西原 血小板が減って肥満なのに典型的な脂肪肝がないという人は、burned out に向かっている可能性があると思います。肝硬変に向かいつつある NASH という可能性もあるので、慎重にみないといけないと思います。

木村(司会) 小松先生は、自分でバイオプシーされていますか。

小松 はい、しています。大学にいたときには腹腔鏡下で盛んにやっていました。今は総合病院の消化器内科で、肝臓外来もやっているのですが、そのときに比べれば頻度は非常に減っています。私が NAFLD あるいは NASH で肝生検するときには、ほかの疾患との鑑別が困難なときです。患者さんの指導、治療に肝生検が必要かを最初に考えます。NAFLD のなかの NASH を確実に診断しなければ治療や指導ができないかという、そうではないと思います。NASH で典型的な肝硬変になって、静脈瘤等、肝硬変の合併症が出てくれば別ですが、そうでない状態では治療や指導にそれほど大きな差はありません。先ほど西原先生がおっしゃったようなマーカーで、たとえばトランスアミナーゼがずっと高い値が続くとか、AST と ALT の比が逆転してくるとか、そういうような状態では、ある程度指導を強化するとかです。必ずしも肝生検で NASH を確実に診断し、ファイブプロセスの程度や炎症の程度を診断しなければならぬというのは、実地臨床ではそれほど多くありません。ですからあまり肝生検を積極的にはやっていません。

西原 われわれは、一般病院でみている NAFLD/NASH と、大学病院に紹介されてきた NAFLD/NASH とは、少しずれがあるといつも

思っています。

小松 私もやはり診断を依頼され、肝生検までやらなければいけないと思うような症例がありますが、それによって患者さんの治療が変化するかという点必ずしもそうとはいえません。ほかのいろいろなデータでカバーできる例が非常に多いと思います。肝生検は侵襲的なわけですから、必ずしもやらなければいけない症例は少ないのではないかと思います。

山田 実地で患者さんをみていると、やはり肝生検まで回す例はそれほど多くないです。たまたま太っていて、burned out NASH みたいな感じで脂肪がついていて肝硬変という人がいました。その人は最終的に肝生検をしたら AIH がありました。だからステロイドを使ったのですが、結局 NASH でも自己抗体が陽性になってくるケースもあります。そういう難しい例やどうしても診断がつかないような例に関しては、肝生検ももちろんいいと思います。あとはエコーでみて、同じ脂肪肝なのに肝臓が少しごつごつといますか、丸みを帯びて慢性のような所見が出てくるなどです。もちろん線維化マーカーをみて、総合的にこれは NASH だと思えば、減量させるなどの指導をしています。

木村(司会) 何もせずに経過をみているうちにどんどん進行して手遅れになったら困るということを、われわれは念頭においています。NAFLD というのは、もしも何もせずにいたらどうなるでしょうか。たとえば、減量しなさいといっているのに減量しないうちに NASH に進行するような場合、何年ぐらいで NASH になりますか。

西原 NAFLD のなかで進行する症例が NASH です。その頻度は NAFLD の 1/10 程度で、NASH のすべての症例がすぐに肝硬変になるわけではないので、脂肪肝の症例予後は基本的にはフォローアップでよいと思います。どの症例が悪くなるのかは、今のところわかりません。いろいろなリスクファクターがいられています。たとえば肥満、あるいはインスリン抵抗性といったメタボリックシンドロームなどのリスクファクターを

考えて治療していただくということです。先ほど先生方がおっしゃったとおり、NASHの治療をするために肝生検をする必要はないと思います。実際、われわれが肝生検した症例の8割以上はNASHという診断がつきます。ですから、先生方が肝生検をしたいと思った症例は、NASH疑いとして治療していただきたい症例だと思います。

木村(司会) パイオマーカがないということ、スコアリングシステムを使ってわれわれが大まかに臨床的にNASHとしても大きな間違いはないということですね。

西原 保険診療のことを考えなければ、NAFIC scoreなどを用いればより客観化できると思います。

木村(司会) スコアリングシステムは使っていますか。

野村 使ってはいません。あの非常にシンプルな角田先生たちのものですね。自然経過といいますか、NASHのなかのどの病期にはどれくらいの人が進行してしまうのか、あるいは改善するのか、そこがいまひとつはっきりしないので、結局生検目的も含めて肝生検時期の見極めがきわめて困難です。われわれからするとある程度超音波で、少し歪んだようなほぼ肝硬変に近いかもしれない明らかに悪い人たちだけを肝生検に回すようになっているのが現状です。肝生検以外に正確な診断は難しいので、今後はスコアリングシステム等も利用してNASHを強く疑う必要があるのかどうかで考えていきたいと思っています。

小松 NAFLDのなかのNASHを診断しても、治療が極端に変わるかというところでもないと思います。基本は食事や運動をベースに薬剤を加えることぐらいで、ものすごく違うというわけではありません。

木村(司会) すごく肥満した人は、そう簡単には痩せませんからね。

西原 NASHで肝臓死する人は、おそらく4分の1以下です。約半分は血管系の病気です。また高インスリン血症があるのでいろいろな癌ができやすいので、早期発見も大切です。今のところ、NASHに対する治療に保険適応のものがありま

せんので、実際には減量や運動、そして高血圧、糖尿病、脂質異常の治療をお願いしたいと思います。

小松 そういうことを考えると、積極的にNASHを診断するために肝生検はそれほど必要ないということになりますね。

西原 どちらかという、NASHが考えられるからメタボリックシンドロームもしっかり治療しようという考えです。

野村 今、NAFLDが1000万人以上いて、そしていわゆるNASH肝臓癌で亡くなる人が肝臓癌の5%と計算しても、1000人強、1/10000しかいません。すると、1/10000をどうこうするために行動を起こしているとなると、コストパフォーマンス的には問題があるかもしれません。ただ、大きな意味でインスリン抵抗性があるから、そういう病气的にはしっかりとやっていかないと、そのなかの肝臓病が表現型で出ているわけなので、頑張らなければいけません。肝臓死だけでいくと意外と少ないかもしれません。ただ大きな目でみると問題があると思います。

メタボリック症候群とNASH/NAFLD

木村(司会) NASHのなれの果ては、やはり肝硬変、肝臓死ですが、心血管病変で亡くなる方も多いという話が出ました。メタボリックシンドロームとNASH/NAFLDという話に移りたいと思います。前からメタボリックシンドロームの診断基準のなかに脂肪肝も入れるべきではないかと思っていますが、いかがですか。

西原 ヨーロッパでは今、NASH自体あるいはNAFLD自体がリスクファクターだと考えられています。ただ、もともとメタボリックシンドロームは、心疾患の死亡率のリスクファクターを明らかにするという目的で作られていますので、脂肪肝を診断するという特殊な技能をもった人でないと診断ができない項目を診断基準に入れることには抵抗がずいぶん大きいようです。日本だと内科の先生が腹部超音波検査をすれば料金を請求できますが、しばしば外国では内科の先生がエコーを

しても料金がとれません。みんなが行う検査ではないのです。

木村(司会) 今年の4月から岩国市の特定健診のなかにエコーを入れました。エコーで脂肪肝と前立腺をみるようにすれば、だいぶうまくいくのではないかということで入れてみました。まだ成果のほうはわかりませんが、どう思われますか。

野村 すごいですね。行政を含めてそういうことができれば、一気に解決ができるのではないのでしょうか。それはすごいことだと思います。

木村(司会) 患者さんというのは画像でみせると納得しますからね。永田先生、いかがですか。

永田 NASHの70%にメタボリックシンドロームがあり、NAFLDの基本病態は内臓脂肪型肥満に伴うインスリン抵抗性、酸化ストレス、フリーラジカルの発生が考えられています。特に内臓脂肪から分泌されるアディポサイトカインはインスリン抵抗性に関与していますね。ここで重要なことはこのようなエネルギー負荷によりミトコンドリアの傷害が起こることです。ミトコンドリアの膨潤化、脱共役が起これば酸化的リン酸化が障害されROS系が活性化、過酸化脂質の生成が起こり、インスリン抵抗性が助長されることとなります。この病態が相まってNASHの炎症、進展に関与します。臨床的に脂肪肝が疑われた場合にはどのようなタイミングで次の診断ステップに進むかということは非常に大事なことだと思います。そこで、生化学検査でも酸化ストレスマーカーあるいは線維化マーカーの検査というのはいかがですか。

西原 そうですね。NASHという病気を考えれば線維化マーカーというのが非常に大事だと思います。他方、酸化ストレスをみるマーカーというのは γ -GTP以外は保険適応で検査できるものはないという課題があります。

永田 酸化ストレスマーカーで、たとえばマロンジアルデヒド、過酸化脂質の評価と、あるいはTRX、それと一般的にはヒアルロン酸とかIV型コラーゲンの信頼度というのは、どうでしょうか。

西原 TRXの酸化ストレスマーカーですが、

まだ十分に確立されたものはないと思います。また、過酸化物を血中で測定して肝病変を推測することは難しいと思います。

木村(司会) フェリチンはどうでしょうか。

西原 慢性の肝障害の原因を調べるために、どうしてもヘモクロマトーシスを調べなければいけないので、フェリチンのデータは得られると思います。BMI>25ならばインスリンは高いに決まっていると考えていただければ、先ほどのNAFIC scoreのなかの主要なものはカバーできると思います。

永田 そこで炎症マーカーとしての高感度のCRPはいかがですか。

西原 高感度CRPは、脂肪肝が強くなるとみんな高値となります。

木村(司会) そういうことですね。メタボリックシンドロームがおそらく入っているのではないかと。

西原 高感度CRPが高いから肝臓病になるというよりは、脳心血管障害が起こりやすいと考えていただいたほうがよいと思います。

永田 いわゆる炎症のアクティビティマーカーと理解してもよろしいでしょうか。

西原 循環器内科で動脈硬化の指標として測定しますね。

永田 ある程度、研究的にはデータがあると思いますけどね。

野村 何かときどき論文に出ているサイトケラチン18や、そういう中間フィラメントみたいなのはどうですか。

西原 CK18のフラグメントを測定してみますと、脂肪肝、あるいは炎症だけがある脂肪肝は低い値ですが、NASHになると高い症例があらわれてきます。ただし、ステージ1というところ、線維化が非常に軽いところはかなりの症例が正常域にありますので、低いから大丈夫ということにはなりません。

木村(司会) 実地医家的にはあまり必要ないですね。

西原 もし保険適応があれば1回はかってみ

て、高いからこれはいけないというように使っていただければと思います。

木村(司会) 肥満とDMの合併が多いですね。DM専門の先生が先生のところにあまり症例を回してこられないそうですが、

西原 はい、みていただくと糖尿病の合併はそんなに多いわけではありません。先ほど少しお話ししましたが、われわれは糖尿病の症例を肝生検していないので、糖尿病のどういう人がNASHなのかということがわからないのです。糖尿病の患者さんの13%は肝臓関連死をしています。消化器の医師は、それはC型肝炎の肝硬変が多いからではないかとひとり合点していると思いますが、糖尿病の人でC型肝炎をおもちの方は2~3%しかいません。

木村(司会) 2型糖尿病は、昔はインスリン分泌が悪い例が多かったのですが、最近ではインスリン抵抗性の人が増えてきているのではないかと考えています。

西原 検診で脂肪肝の方のALTとHbA1cを検査しましたが、男性・女性ともHbA1cの高い人は、それほどALTは高くありません。ALTが上昇する方はインスリン抵抗性の強い方ですね。

木村(司会) 山田先生、外来でみていて、糖尿病の人と今のNASH/NAFLDはどうでしょうか。糖尿病の人の実態がよくわからないのですが、

山田 そうですね。あまり私も詳しく調べてはいませんが、確かに糖尿病の人をみてみると肝機能がときどき上がる人はいます。しかし、結局C型肝炎でなくても脂肪肝や、あるいは糖尿病というのは肝臓で亡くなる人もいますので、やはりその辺はこれからみていかなければいけないと思います。

木村(司会) 小松先生の病院では、糖尿病のグループと消化器のグループの交流はありますか。

小松 私が今いる病院は消化器と糖尿病が同一科ですが、糖尿病は糖尿病専門医が診療する例が多いです。同一科ですので、紹介しやすい体制になっていますが、西原先生がおっしゃったようになかなか紹介しません。しかし、糖尿病患者さん

は癌も多いですし肝臓病も多いです。内視鏡や超音波は定期的にやるべきだという話をしています。糖尿病患者で超音波をすると、ものすごい確率で脂肪肝です。特にコントロールが悪い人はほとんど脂肪肝になっている印象です。でも、そこからNASHにはまだいけません。

木村(司会) 昔、ノスカルという糖尿病薬があり、その肝障害がやかましくいわれたときの話ですが、糖尿病の先生は糖のことばかりみていて、肝臓は全くみておらず、黄疸が出てはじめて気がついたといいます。驚きました。糖尿病の先生方には、肝臓にも注目してもらわないといけませんね。今は2割ぐらいが肝臓癌ですか。

西原 糖尿病の方で肝臓が原因で亡くなるのは肝硬変が7~8%ぐらいで、癌が3~4%、足して13%くらいだったと思います。

小松 癌は非常に多いですね。膵癌だけではなくて、消化器系の癌も、消化管の癌も非常に多いです。

野村 うちの患者さんで2人、C型でインターフェロンをやって、10何年前に消えているのですが、ここ1~2年の間に2人とも肝臓癌になっています。つまり糖尿病なのです。インターフェロンが終わって完全に消えていて、肝機能はほとんどよかったのですが、ときどき動いているんですよ。

木村(司会) 私も、インターフェロン治療でCRになって、10年後に肝臓癌になった例を4例みえています。全部男性でDMもあり、残念なことにアルコールを飲む人たちです。ですからどれが原因かがわかりません。当時、どうしてウイルス消失して10年もたって発癌するのか、久留米大学の神代先生に意見を聞くと、「C型肝炎のウイルスが入ったときに肝臓癌になるパターンと肝炎のパターンと2つに分かれて、すでにそのときから肝臓癌ができつつあります。それを、20何年たって先生がエコーでみつけただけです」と。当時、そういうふうに聞いたのですが、今の話を聞くとやはりDMが原因ではないかという印象を受けました。この点はどうでしょうか。

西原 岡上先生が糖尿病の患者をたくさん肝生

検なさっていますが、NASHを発病している方がかなりいらっしゃるということです。

木村(司会) もし、インスリン抵抗性が発癌をさせるなら、インスリン抵抗性を抑えるようなことを何かやっておけば、少しは発癌も防げるでしょうか。

西原 多分そうだと思います。ウイルス性肝炎のないヨーロッパでも、ほぼ同じ頻度で癌ができていますので、やはり糖尿病の関与が非常に大きいと思います。

木村(司会) インスリン抵抗性でしょうか。治療の話になりますが、ピオグリタゾン飲ませていたほうがいいでしょうか。

西原 ピオグリタゾンが推奨されていないのは、副作用の問題と体重増加が生じやすいためです。日本人の場合は食事指導ができますから、減量がきちんとできている人であれば、ピオグリタゾンで肝臓はかなり改善します。骨については念頭においていただき、膀胱癌が気になれば膀胱癌をチェックするにすれば、有用だと思います。

小松 膀胱癌については、男性だけが有意差が出ています。女性はいいのですが、ピオグリタゾンを使う症例については、膀胱癌のリスクが出てからは全部説明しなければいけません。すると、膀胱癌という名を出すと、やめるといって人が結構多いですね。

木村(司会) 肝硬変の末期にリーバクトなど、BCAA製剤が推奨されていますね。発癌を防ぐという理由は、どうもインスリン抵抗性を抑えるところがあるのではないかとということで、保険的な問題がありますが、それを使ってみたらどうかといつも思いますが、いかがでしょうか。

西原 全例に使うということではなくて、線維化が進展していることが強く疑われて、しかも何らかの理由で体重をコントロールできない人、食事制限はできても運動ができない人などに、適応をよく説明なさってから使ってみてはどうでしょうか。

生活習慣病を伴わないNASH/NAFLD

木村(司会) 次に、生活習慣病を伴わないNAFLD/NASHについてです。

西原 約1/4が肥満のないNASHです。BMIが23以下の方は1割程度です。おそらく代謝のシステムのどこかに異常のある人で、肥満になるいろいろな病気が出やすい人ということではないかと思います。

山田 どこか遺伝子解析をするところもあるみたいな話ですね。

西原 そうですね。

木村(司会) 若い女性は痩せ願望で食事をとらないというのがありますが、神経性の食事不振になり、それで脂肪肝になることはありますか。

西原 非常に強い脂肪肝がきます。ALTが高値になりますので数例肝生検をしましたが、強い線維化の起きている症例はありませんでした。ひどい脂肪肝で、ALTが高いので調べてほしいという方を調べた範囲では、進行した線維化のある症例はないです。ただ、アフリカなどの難民の人たちに腹水がたまっているのをみれば、風土もありはっきりとはわかりませんが、やはり低栄養だけでは片づけられない要因がありそうに思います。

永田 私が久留米大学在局中の頃ですからもう30年以上も前のことです。40歳代の男性の方で、虫垂炎の術後、癒着性イレウスで数回の手術を受けられ、著明な貧血、痩せ、低栄養状態とコリンエステラーゼの低下で紹介された患者さんでした。注腸造影検査で十二指腸・大腸端側吻合術が施行されており、十二指腸の広範なブラインドループを認め、シリングテストなどによりブラインドループシンドロームと診断され、経過中に結核性の胸水、脂肪肝の増悪と腹水の出現などを認めました。抗結核剤の投与、胸水ドレナージ、エレメンタルダイエットの十二指腸チューブ栄養により著明な改善をみ、社会復帰された症例です。この症例は低酸素血症、低栄養状態が脂肪肝の発症、増悪に深く関与していると思われ、非常に示

唆に富む症例であったと思いますので紹介、提示させていただきます。

木村(司会) 昔は低栄養が当たり前でした。当時は超音波ありませんし、B型もC型もわからなかったときに、何の肝障害かな、といったらあの有名な Popper 先生がきて、低栄養ですと簡単にいいましたよね。今考えたら、この飽食の時代からみればやはり低栄養だったのでしょうか。当時はバンチ症候群という病気がありましたね。それもみんな低栄養だったのではという気がします。そうすると低栄養でも NASH はあるのではないかと思います。

■ 自然経過、発癌、治療

木村(司会) そろそろ時間が迫ってきましたので、自然史や発癌の話、そして治療の話に移りたいと思います。

西原 コンセンサスシンポジウムでは、まず肥満がある人は食事指導と運動で解消しましょうと推奨されています。ただ現在の日本人の平均的なカロリーの摂取量は、終戦当時よりも低いのです。運動不足の解消と食事内容が大切です。健康的な生活をずっと続けていただくことが大切です。

木村(司会) 生活習慣病を伴わないということで、小児にも NASH/NAFLD はありますか。

西原 ありますが、どれくらいかというところが全くわかりません。たとえば小学生でも実際に線維化マーカーの上がっている人はいます。われわれは紹介されてくるごく一部の患者さんだけを見ていますので、特殊なケースかもしれませんが、中学生、高校生で線維化がかなり進んだ症例を経験しています。小児の NASH には門脈域に病変の主座がある症例と、中心静脈域に病変の主座がある症例と2つのタイプがあります。遺伝的因子があるのか環境要因なのか、結論はついていません。痩せた方で相談にこられた方はほとんどありませんし、小児の肝生検はご本人の承諾が難しいので症例は多くありませんが、われわれの経験している日本人の子供の場合は、すべて成人型のタ

イプだと思います。経過観察には線維化マーカーが有用です。

永田 先生、食事、運動療法の続行は非常に難しいと思いますが、継続して指導するときのポイントが何かありますか。

西原 「朝昼晩、食事をするでしょう。そうしたらご飯の前に10分歩いてください。ご飯が終わったら即、10分歩いてください。でも雨の日は休んでいいですよ」とお願いしています。そうすれば、歩く時間だけで1日1時間になります。運動という時間がとれなくてもできるでしょう。運動と考えるからいけないので、「買い物などで歩いたのも、そういうものを全部あわせて運動量を少しでも増やしてくださいね」とお話しします。

食事療法と運動療法とを合わせてくださいという、全体の流れのなかでお話いただき、失敗を繰り返しても続けていただけたらいいと思います。

実際、そういうふうにお話をする、3分の1の方はずっと体重が減りますが、3分の1の方は一生懸命してもだめでした。熱心な人ほど膝や、かかとを痛めます。運動を続けることが大事であって、激しい運動は必要ないですよという話をします。また、果糖を抑えていただくとか、そういう方向でもお話をしています。

木村(司会) さっき子供の話をしたんですが、生活習慣は子供のころにつくものです。私は学校に行くときがあり、いつも給食の献立をみるのですが、すごく内容が豊富です。しかも残すなどという教育をされています。私は逆にうまく残せと教育してくださいと頼みました。子供のころの習慣がそのまま上がってくると、おそろしいことになります。

西原 欧米のデータですが、小児期に肥満があれば、約40%が成人の肥満に移行し、45歳ぐらいのときのHbA1cの値に反映されるということです。文科省が毎年つくっている小児の体格データでは、2000年を境によくなくなってきています。身長は変わりませんが、体重は1kgぐらい下がっています。先生におっしゃっていただいことが効を奏して、2000年ごろから少し状況が改善している

のではないのでしょうか。

小松 間食の影響が大きいということはないですか。学校の給食は意外とカロリーは計算されています。

木村(司会) 私がみた献立はカレーやスパゲッティなどで、やわらかくて残さないものを選んでいくようです。

西原 カロリーには規定があるようで、栄養士さんはそのカロリーを与えなきゃいけないみたいです。

木村(司会) 何カロリーというのは難しいから、朝も1割残し、昼も1割残し、夜も1割残してごらんなさいと子供たちに話すと、残したら怒られるといいます。残したらダメという習慣がついています。なので、この方法はうまくいきませんでした。先生の「食べる前に歩く、食べたらずく」というのはいいですね。

では次に、薬物療法と遺伝子のお話をお願いします。

西原 薬物療法については、お話をずっとしてきたように保険適応がないので、コレステロール、中性脂肪、高血圧、そして糖尿病の治療をお願いしたいです。基本は生活習慣をある程度改善していただいて、生活習慣に関連する薬をきっちり使っていただくということです。

この年末ぐらいから新しい薬の治験が始まります。うまくいけば数年以内に、その薬が保険適応になれば使っていただけるようになります。

小松 私がよく使うのはエパデールです。秋田大学でPTEN マウスというNASHのモデルマウスがあり、自然に脂肪肝になって発癌してきます。それにエパデールを使うと、脂肪肝が抑制され発癌も抑制されるという動物実験の成績があります。最近、がんセンターでEPAやDHA、 ω 3不飽和脂肪酸、青身の魚をたくさんとると、肝硬変、肝発癌が抑制されるというデータも出ています。そういったことから考えて、EPA製剤がいいのかと思います。ただ、目にみえてトランスアミラーゼや γ -GTPなどの検査成績が改善することは多くはないですが、少しはいいのか

と思います。

西原 エパデールですが、アメリカのガイドがあり、今年版では「推奨するには時期尚早であるが、期待をもたせる薬である」というコメントが『HEPATOLOGY』に出ています。ですから少なくとも中立よりは好意的だと考えていただいたほうがいいと思います。

小松 欧米からコーヒーがいろいろな癌を抑制する成績が出ています。日本でも、がんセンターや名古屋大学の先生たちから出ています。特に肝癌を抑制するというデータがありますが、どうなのでしょう。嗜好品のなかでは唯一かと思いますが。

西原 そうですね。自分がコーヒーを飲んだから自分に利益がくるというわけではないレベルの有用性ですね。

将来展望

木村(司会) 最後に遺伝子のお話です。NAFLDからNASHになる、アルコールでもアルコール性肝障害から本当に致命的になるというのは、やはり遺伝子が関与しているのでしょうか。

西原 あるのは間違いないと思います。ある遺伝子がもたらす体質と考えていただいてよいと思います。PNPLA3という遺伝子が関与するようですが、日本人はそのような体質を7割の方がもっていますので臨床的に意味があるのかどうか。

木村(司会) 2型糖尿病も、もしかしたら遺伝子多型のようなものがあり、DMになるものがあるとすれば、それとNASHはどう重なるのでしょうか。

西原 今のところ重なってはいません。糖尿病で遺伝子が大事だといっても、近親者に糖尿病があるというファクターよりはるかに小さいリスクです。

永田 治療の展開からいいますとチアゾリジン誘導体にしても、降圧剤のARBにせよ、保険適応が非常に問題になってくると思います。あるいは抗酸化剤のビタミンEやCですが、活性酸素

に対して、あるいは抗酸化効果を期待するわけですから、持続的にしょっちゅう飲むことが必要だろうと思います。抗酸化剤のエビデンスレベルはいかがでしょうか。

西原 ビタミンEについては有用であるということになっています。ただその使われる量というのは極量です。最大限の量で、日本の保険適応の5~6倍です。それを服用すると心臓の合併症が起こるリスクが上昇する可能性があります。ただし肝臓にはいいかもしれないということで、強い推奨にはなっていません。いいことがあれば悪いことがあるということで(笑)。

永田 併用でとったほうがカップリングして作用しますか。

西原 そういう文献はまだ残念ながらありませ

ん。

木村(司会) ARBは線維化を防ぐ力がありますか。

西原 細胞膜のストレスによってNADPHオキシナーゼという酵素が活性化されて、それが酸化ストレスになる機構が病気の進展に関与している人にとっては劇的に効くと思います。ただ、NASHというのはいろいろな病態から発症しますので、すべての症例に効く治療法ということにはなり得ないと思います。

木村(司会) 今回はNAFLDとNASHの基礎から臨床、将来展望まで西原先生に詳しくお話しいただきました。本当にご協力ありがとうございました。

NASH/NAFLD からの肝癌発生

木村 直躬 (日本臨床内科医会学術部消化器班 班長/山口県)

1. はじめに

本邦では年間約 3 万人もの人が肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma: HCC) で亡くなられ、その多くが B 型肝炎および C 型肝炎ウイルスの持続感染によるものとされている。しかしながら、この数年肝炎ウイルスに対する治療法の進歩により、B 型、C 型肝炎に起因する HCC は減少傾向にあり、相対的に非 B 非 C 型 HCC の比率が増加している。

非 B 非 C 型肝炎疾患の背景疾患としては、アルコール性肝疾患、非アルコール性肝疾患、自己免疫肝疾患などがあげられるが、特に、生活習慣病、メタボリック症候群の肝臓における表現型とされる NASH/NAFLD が最近注目されている。

本稿では NASH/NAFLD からの肝発癌に関して概説する。

2. 疫学

NASH/NAFLD からの肝発癌に関しては、まだ詳細に検討された報告はない。英国では HCC 患者のうち C 型肝炎に起因するもの 23.3%、B 型肝炎 19%、アルコール性 12.7%、NASH は 24.0% とされ、NASH が最も多いと報告されている¹⁾。

一方、本邦では HCC のため肝切除された 1168 名の患者のうち、NASH 関連 HCC は 8 名 (1% 以

下) と報告されている²⁾。当時は NASH に関する関心が薄かったためとも考えられるが、最近の報告をまとめてみても NASH-HCC は、全 HCC の約 1~5% 程度と推定されている³⁾。しかしながら、今後、ウイルス肝炎からの HCC は減少し、肥満や糖尿病などの生活習慣病に起因する NASH/NAFLD の増加が予想され、それに起因する HCC が増加するものと考えられる。

3. NASH/NAFLD からの肝発癌率

NASH からの肝発癌率、発癌までの期間、危険因子に関してはいまだ不明の点が多い。東京女子医大からの報告によれば、NASH 肝硬変からの年率発癌率は 2.2% で、C 型肝炎からの年率発癌率 6.1% に比較して約 1/3 程度であるとされ、一方、米国からの報告では NASH-HCC は 4.0%、HCV-HCC は 6.3% とされている⁴⁾。

4. NASH/NAFLD 肝癌の病態と臨床的特徴

厚生省 NASH 研究班の全国多施設共同研究によると、NASH-HCC は男性のほうが女性に比べて 1.6 倍多く、発症年齢はともに 72 歳で性差は認めていない。一方、生活習慣病の合併は多く、肥満、糖尿病、高血圧の順でそれぞれ 50% 以上を占めていた。特に女性では高血圧の合併が 76% と高率であった。BMI (Body mass index) はともに平均 26.0 で差はなかった。

臨床検査成績では血小板が $13.9 \text{ 万}/\mu\text{l}$ と減少しているのが特徴的で、腫瘍マーカーでは PIV-KA-II がやや上昇、 α -Fetoprotein (AFP) は基準

木村 直躬 (きむら なおみ)。昭和 45 年九州大学大学院医学研究科卒業。医療法人木村医院理事長、院長。主研究領域：肝疾患の臨床、腹部超音波

値内にとどまっていた。また肝臓への鉄沈着を反映する血清フェリチン値は、男女とも基準値を上回る値を示した。

腫瘍は単発が多く（75%）、腫瘍径は平均3cmで比較的早期に発見された症例が多かった。

背景肝の病理学的特徴は、大部分の例で軽度の脂肪沈着を示した。これはNASHの進行に伴い肝脂肪化が減少・消失するBurn-out NASHのためと考えられる。

線維化の程度はF₃、F₄が75%以上を占めたが、女性に比べて男性のほうが線維化の程度が軽い傾向が認められた。注目すべきは軽度線維化例（F₁、F₂）からの発癌が27%もあり、特に男性では36%を占めていることである。したがって60歳以上の高年齢、特に男性はHCC発癌の高危険群に設定し肝癌スクリーニングの対象とすべきと考える^{5,6)}。

5. NASH/NAFLD 肝癌の危険因子と高危険群

1) 肥満

肥満が癌の発症に深く関与していることは文献的にも示されており、BMI 35%以上の高度肥満者におけるHCC死亡リスクは正常体重者と比較して男性4.52倍、女性1.68倍と報告されている⁷⁾。NASH/NAFLD患者の多くが肥満を合併しており、肥満はNASHの危険因子であるとともにHCCの危険因子でもある。

2) 糖尿病

NASH患者の多くが糖尿病を合併している。日本糖尿病学会の死因別頻度報告によれば、死因の第一位は悪性腫瘍であり、そのなかでHCCが一番多く8.6%を占めており、HCCの発癌に糖尿病が関与していることは疑いもない事実であろう⁸⁾。

3) 肝線維化

B型、C型肝炎からのHCCでは、その多くが背景に肝硬変を有しており、肝硬変は明らかなHCCの危険因子であるNASH-HCCでも線維化が進行した症例が多いと報告され（80%が肝硬

変)⁴⁾、高度線維化がHCC発症の重要な危険因子である。

ただ、英国ではNASH-HCCのうち背景に肝硬変があったものが52.8%、非肝硬変が47.2%と報告され、非肝硬変からのHCC発症も多いと警告している¹⁾。

本邦でも、NASH-HCCの背景肝に肝硬変のあったものは51%で、男性では39%、女性では79%と報告され、背景肝には性差があり、男性のほうがより軽い病態でHCCを発症する可能性がある⁵⁾。

4) 高危険群

本邦ではNASH/NAFLD患者は現在1000万人を超えると推測され、また、発癌までの期間も長いと想定されているので、そのなかから効率よくHCCを早期に発見するためには、C型肝炎の場合と同様にHCC高危険群を設定する必要がある。

これまでの報告をまとめてみると高危険群は以下のごとくである

①高齢（60歳以上、ただし肝線維化進行例、複数の生活習慣病合併例では50歳以上）

②肝線維化進行例（F₃、F₄、肝生検未施行例では、血小板15万/ μ l以下）

③肥満、糖尿病など複数の生活習慣病を合併している

④飲酒（少量でも）

これら複数の危険因子をもつNASH/NAFLDを重点的にスクリーニング検査を行うべきと考える。スクリーニング検査としては一般のHCCと同様、画像診断（US、CT、MRI）、腫瘍マーカー（PIVKA-II、AFP）を定期的（1回/3~4ヵ月）に施行する⁵⁾。

なお、NASH-HCCでは、AFPの上昇がみられない症例が多いので注意が必要である。

6. NASH 肝発癌の機序

NASHからの肝発癌の機序に関しては、いまだ不明な点が多く定説はない。これまでに想定され

た機序を列記すると、

- ①インスリン抵抗性に起因する高インスリン血症
 - ②腫瘍増殖を促進するインスリン様成長因子 (insulin-like growth factor) の産生亢進
 - ③脂質過酸化の亢進
 - ④活性酸素の発生とそれによる DNA 障害
 - ⑤肥満に伴うエネルギーやホルモン調整の破綻
 - ⑥慢性炎症と再生に伴う異常
- などがあげられているが⁵⁾、なかでも最も重要な要素は酸化ストレスとされている。

NASH の成因とされる 2nd Hit である酸化ストレスは DNA を直接障害し発癌を促進すると考えられる。すなわち、核 DNA が酸化的障害を受け、遺伝子変異の誘発と DNA 修復酵素活性低下をきたし、さらに、活性酸素が種々の転写因子を活性化し発癌に向かわせる。NASH/NAFLD では、長期間酸化ストレスにさらされ、肝硬変を経て HCC が発症する可能性が高い。なお、NASH ではインスリン抵抗性や鉄も発癌を促進する要因となる⁹⁾。

7. おわりに

これまで NASH/NAFLD からの肝発癌について経験症例と文献をもとに概説したが、いまだ、発癌の機序、発癌までの期間など不明の点が多い。

これらを解明するためには、NASH/NAFLD 患者を長期間観察する臨床研究とともに機序解明

のための基礎的研究が必要である。そして早急に NASH-HCC 発症を防ぐ対策を講じるべきであると考え。

文 献

- 1) Ertle J. et al : Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer*, 128 : 2436, 2011
- 2) Kawada N, et al : Hepatocellular carcinoma arising from noncirrhotic nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*, 44 : 1190, 2009
- 3) 小野正文, 他 : NASH 患者からの肝癌発症の頻度と危険因子. *肝胆膵*, 65(6) : 1023, 2012
- 4) Hashimoto E, et al : Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*, 44 : 89, 2009
- 5) 岡上 武 : 厚生労働科学研究補助金 肝炎等克服緊急対策事業, 非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明と診断法, 治療法の開発に関する研究. 平成 20-22 年度総括・分担研究報告書. 平成 23 年 3 月
- 6) Okanoue T, et al : Nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol*, 26 (suppl 1) : 153, 2011
- 7) Calle EE, et al : Overweight obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults. *N Engl J Med*, 348 : 1625, 2003
- 8) 堀田 健, 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, 2007
- 9) 橋本悦子 : 肝細胞癌と NASH, NASH 診療 best approach, 西原利治編, 中外医学社, 東京, 2008, p58

生活習慣病とNAFLD/NASH

野村 元積（日本臨床内科医会学術部消化器班／福井県）

近年、日本では食生活の欧米化や運動不足により肥満が増加し、種々の臓器にさまざまな影響を与え、肥満は大きな健康問題になっている。特に内臓肥満をベースとした耐糖能異常や脂質異常、高血圧を合併したメタボリックシンドロームはその最たるものである。メタボリックシンドロームの最重要病態は動脈硬化や心・脳虚血性病変であることはいうまでもないが、肝臓では肥満・メタボリックシンドロームがNAFLDの発症・進展に重要な役割を果たし、またNAFLDそのものがメタボリックシンドロームの肝臓での表現型として注目されている。

1. 肥満と脂肪肝

日本の肥満人口（BMI \geq 25）は男性1300万人、女性1000万人といわれている。厚生労働省国民健康・栄養調査によれば、現在肥満者の割合は男性30%、女性21%（平成23年）と報告されている。男性は40代の34.8%が最も高く、30～60歳代まで30%以上に肥満を認め、一方、女性は閉経期以降の50歳以上から肥満が増加する（図1）。昭和51年からの男女別推移をみると、男性は時代の推移とともに増加し約2倍となったが、「健康日本21」の啓発活動等で2000年（平成12）以降は頭打ちとなっている。また女性はほぼ横ばいの状態が続いている¹⁾（図2）。

こうした肥満は脂肪肝と密接に繋がっている。

脂肪肝を体重別に検討すると、肥満に比例して脂肪肝の有病率が上昇する。BMIが23未満の非飲酒者の脂肪肝の頻度は2.7%であるが、25 \leq BMI<30の肥満では34.6%、30 \leq BMIの高度肥満では77.6%が脂肪肝となっている²⁾（図3）。

脂肪肝は年々増加し、東海大学病院健診センターの受診者3万9151人の解析では、1989年では12.6%であったが、2000年には28.4%（男性34.8%、女性19.8%）と報告され、約10年間でほぼ2.5倍に急増した。ただ2000年（平成12）以降はほぼ横ばい傾向である³⁾（図4）。

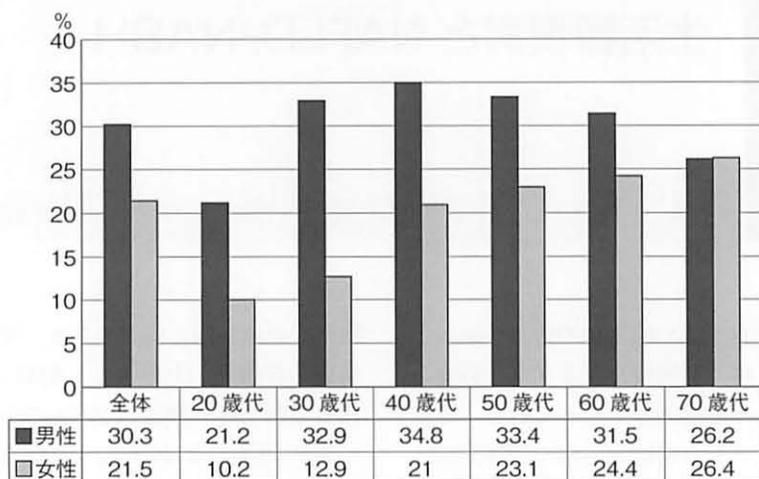
また、検診、人間ドックにおいて脂肪肝と診断された者のうち、ウイルス肝炎やアルコール摂取量20g/日以上を除いた約75%がNAFLDであるとの報告⁴⁾（図5）や他報告⁵⁾などから、現在わが国のNAFLDの頻度は20～25%と推定されている。

また小児でも肥満児が問題となっている。文部科学省学校保健統計調査⁶⁾によれば、昭和52～平成12年まで増加傾向にあったが、平成15年あたりから減少あるいは横ばいで推移している。しかし肥満傾向児は、平成23年の11歳児男子で9.46%、14歳児男子で8.46%も存在する（図6）。Tsurutaらの報告によれば、中学生288人を対象に健診を行い、2007年の肥満者は288人中17人（5.9%）に認め、NAFLDはそのうち13人に存在した。小児において肥満であれば高率にNAFLDであるといえよう⁷⁾。

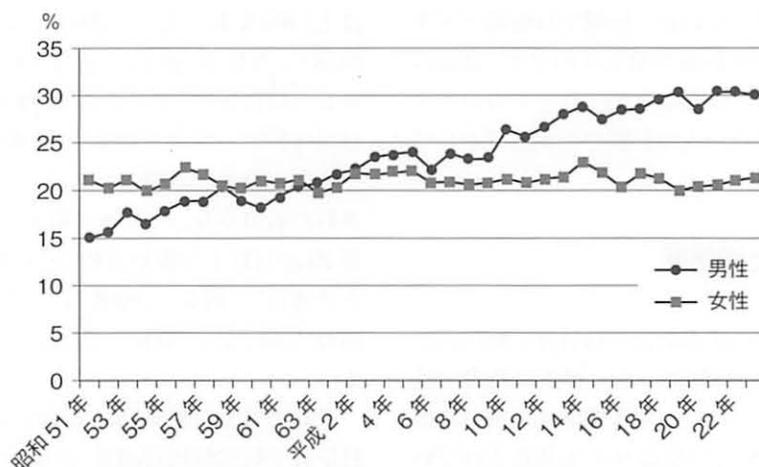
2. NAFLD/NASHと生活習慣病の合併

NAFLDのリスクファクターとして糖尿病、高

野村 元積（のむらもとづみ）、昭和52年信州大学医学部卒業、野村内科医院院長。主研究領域：肝臓病学、ウイルス肝炎



厚生労働省「国民健康・栄養調査結果の概要」/平成23年
 図1 年代別男女の肥満者 (BMI \geq 25) の割合

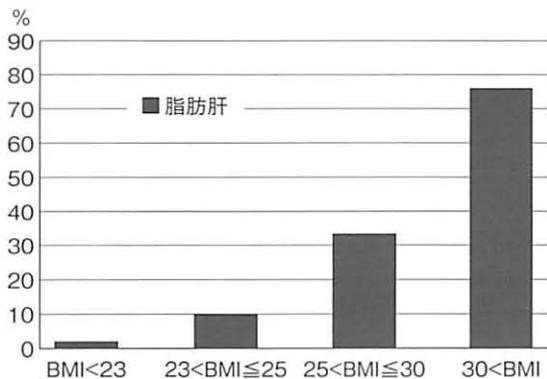


厚生労働省「国民健康・栄養調査結果の概要」/平成23年
 図2 肥満の割合の年次推移

脂血症などの生活習慣病があげられる。2007年、日本人の成人の糖尿病患者 (HbA1c \geq 6.1%) は890万人、糖尿病予備軍 (5.6% \leq HbA1c $<$ 6.1%) は1320万人と、合計2210万人に達した。特に40歳以上は29.0%と、10人に3人は糖尿病が疑われることになる。Kojimaらは、NAFLDの背景因子として空腹時血糖で脂肪肝の有病率を検討しているが、正常型 (FBS:110mg以下) 18.6%、境界型 (FBS:110~125mg) 43.7%、糖尿病型 (FBS:126以上) で53.3%が脂肪肝と診断され、血糖の

上昇とともに脂肪肝の頻度が増加していた。また中性脂肪 (TG)、コレステロール (T.C) も高脂血症であればより脂肪肝の頻度が多くなる⁸⁾ (図7)。

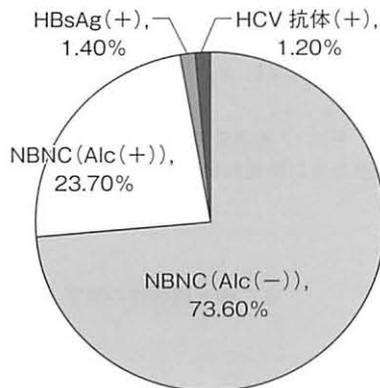
また、メタボリックシンドロームは内臓脂肪肥満を基盤として耐糖能異常、高血圧、脂質異常を呈するこれら複合生活習慣病であるが、平成19年10月1日現在、40~74歳におけるメタボリックシンドロームの該当者数は約1070万人、予備群者数は約940万人、併せて約2010万人と推定されている⁹⁾ (図8)。NAFLDの有病率とこれら生



BMI ≥ 25 では高頻度に脂肪肝を伴う
非飲酒者で非ウイルス性肝障害の 80% に肥満を認める

西原利治：肝胆膵 53：301-308, 2006

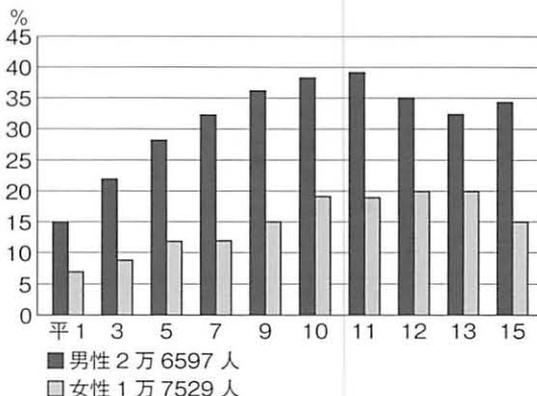
図 3 非飲酒者での肥満度別脂肪肝の合併頻度



NBNC：HBsAg 陰性かつ HCV 抗体陰性，Alc：アルコール，Alc (-)：1 日飲酒量（エタノール勘算）20 g/日以下，Alc (+)：1 日飲酒量（エタノール勘算）20 g/日以上

濱邊絢香：肝胆膵 60：901-906, 2010
図 5 人間ドック受診者の脂肪肝における NAFLD の頻度

生活習慣病の合併因子数とを検討すると，生活習慣病 4 因子の合併頻度が 3 因子以上であれば 60% 以上で NAFLD である可能性が高く，メタボリックシンドロームの存在は NAFLD のスクリーニングに有用であるといえる^{3,8)} (図 9)．さらに NAFLD のうち NASH 患者に限れば 70% 以上にメタボリックシンドロームを合併しているといわ



渡辺勲史，他：細胞 37：337-340, 2005

図 4 健診者における脂肪肝の男女別年次推移

れている．NASH 患者は消化器科に受診すると思われるがちだが，循環器・代謝内分泌科受診中の患者には多くのメタボリックシンドローム該当者がおり，そのなかには必ず NASH 患者が潜在している．それらの診療科における患者拾い上げと，NASH の進行を見落とさない努力が重要である．

Hamaguchi らは健診者でメタボリックシンドロームと NAFLD との関係について前向き研究を行っている⁹⁾．13.8 カ月の追跡期間に男性は 14%，女性は 5% の NAFLD の発症を認め，調査終了時の NAFLD の頻度は 23.3% であった．新たに発症した群では，男性では 1.7 kg (SD1.7)，女性では 1.3 kg (SD1.4) のわずかな増加であったが，このわずかな体重増加でさえ NAFLD の独立した危険因子であったと述べている．また，メタボリックシンドロームであれば，NAFLD 新規発症のリスクが有意に高く，男性ではオッズ比 4.0 倍，女性は 11.2 倍と高率であった．

3. NAFLD/NASH の基本病態はメタボリックシンドローム同様にインスリン抵抗性である

メタボリックシンドロームでは肥満，特に内臓脂肪蓄積によるアディポサイトカインの分泌異常，インスリン抵抗性が基本病態として知られている．

NAFLD においても基本病態はインスリン抵抗

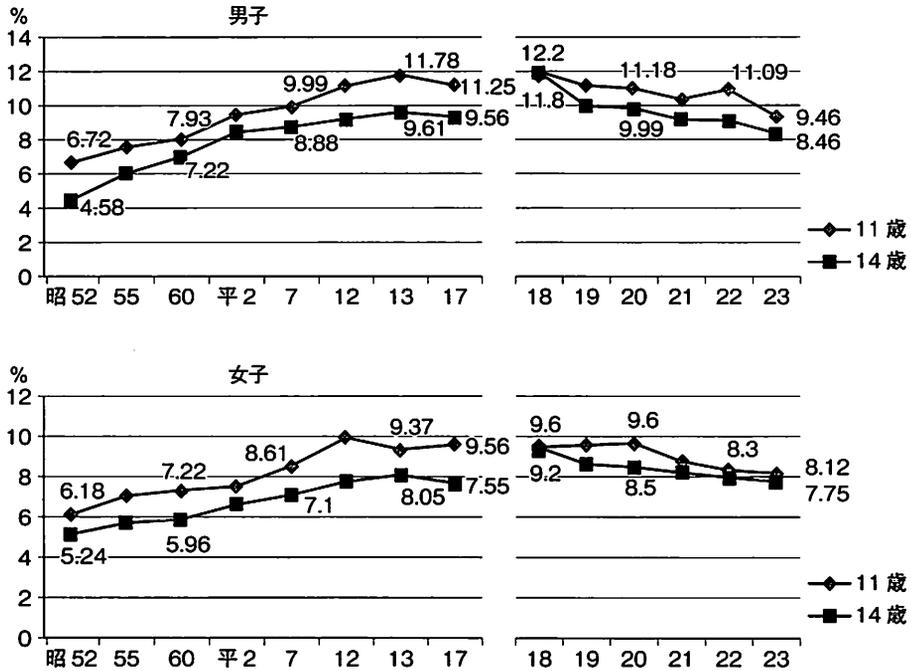


図 6 肥満傾向児の出現率の推移

平成 18 年度から肥満傾向児の算出方法を変更しているため、平成 17 年度までの数値と単純な比較はできない。なお、算出方法を変更する前は、昭和 52 年度以降増加傾向であったが、平成 15 年あたりから減少傾向となっている

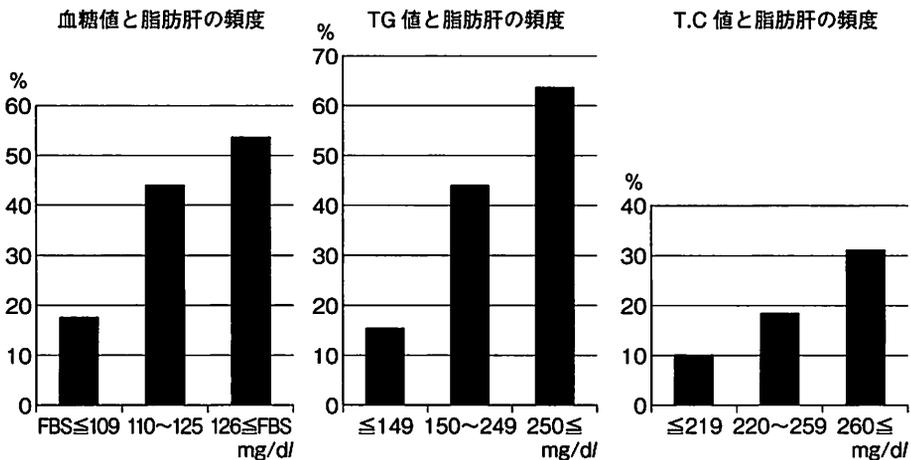
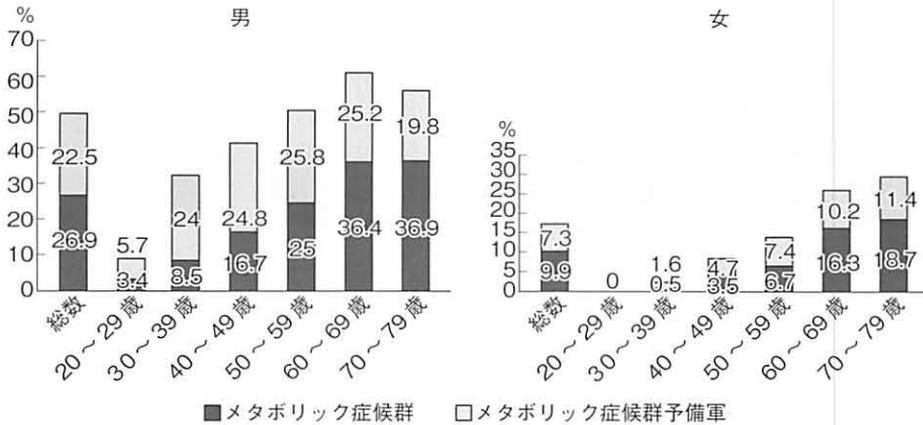


図 7 血糖値, TG 値, T.C 値と脂肪肝の頻度

性であり、内臓脂肪蓄積よりさらに強くインスリン抵抗性と関連しているかもしれない。近年プロトン MR 法で組織内脂肪含量の測定法が確立され、この技術を用いて BMI 30 以上の肥満に対し

て、インスリン抵抗性と体脂肪全体、皮下脂肪、内臓脂肪量、骨格筋内脂肪量、肝脂肪量とで比較検討した研究がなされている。その結果、インスリン抵抗性をみるのには肝脂肪量が最も優れており、内臓



※ 各年代のメタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)が強く疑われる者と予備群と考えられる者について、平成19年10月1日現在推計の男女別、年齢階級別の40~74歳人口(全体約5800万人中)を用い、それぞれ該当者、予備群として推計したところ、40~74歳におけるメタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)の該当者数は約1070万人、予備群者数は約940万人、あわせて約2010万人と推定される

厚生労働省編：平成19年国民健康・栄養調査結果の概要について

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5a.html>

図8 メタボリックシンドロームの状況(20歳以上)

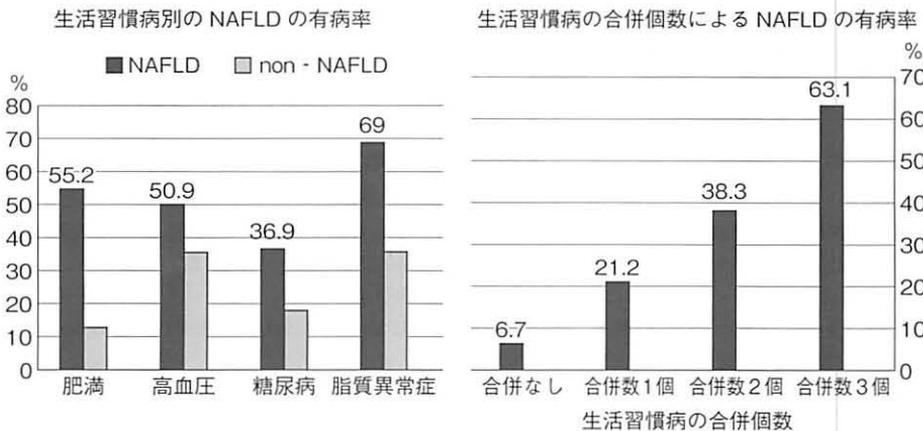


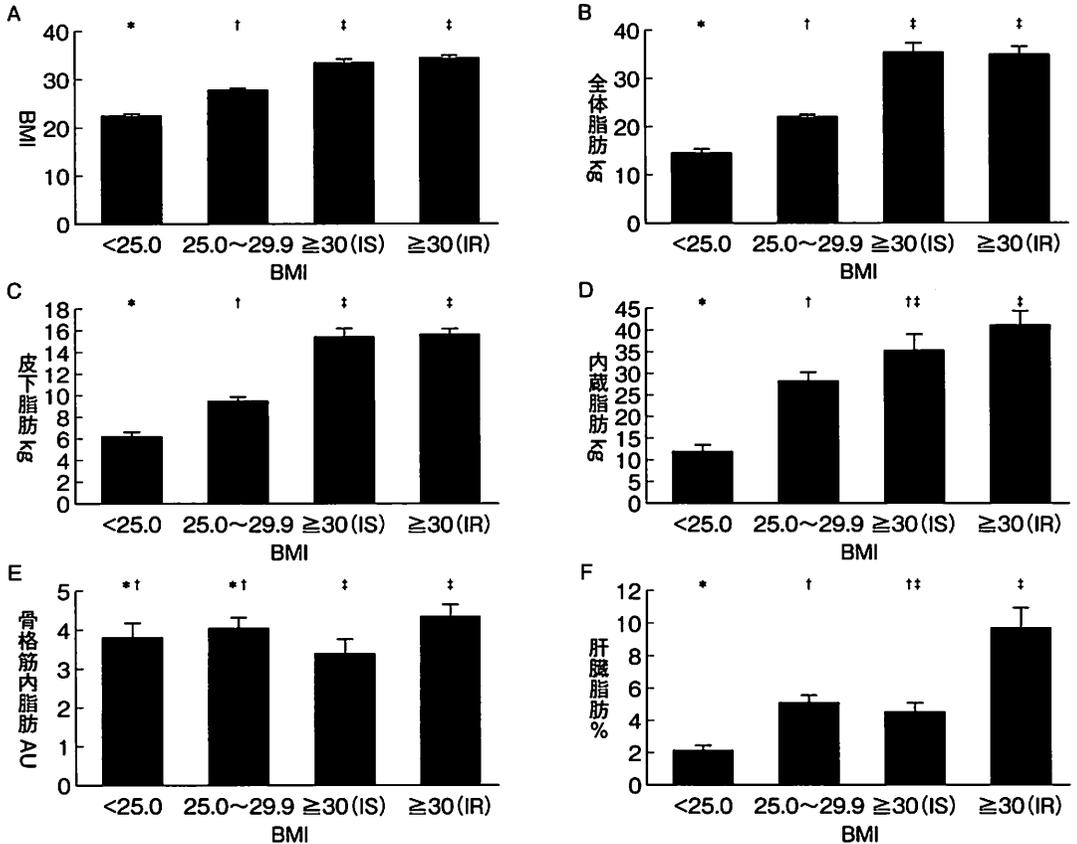
図9 生活習慣病別と合併個数によるNAFLDの有病率

脂肪量よりも強く関連性を認めていた¹⁰⁾(図10)。

またNASH患者における75gOGTTを行っても、多くの症例で肝臓におけるインスリン抵抗性が認められ、耐糖能異常の低下が認められている¹¹⁾(図11)。日本人の2型糖尿病の9割はインスリンが枯渇することによって発症するが、NASHで糖尿病の人では後期相のインスリン分泌が保たれており高インスリン血症であることがわかる。さらに大事なことは75gOGTTで正常型

であってもインスリンは高インスリン応答を示している。すなわち、NAFLD/NASHでは常に高インスリン血症をきたしインスリン抵抗が生じている可能性を示している。そして、それらを結びつける因子としてアディポサイトカインや遊離脂肪酸が発症・進展に深くかかわっている。まさにメタボリックシンドロームに酷似している(図12)。

脂肪肝で蓄積する脂質はTGであるが、肝臓内TG蓄積は脂肪酸代謝を中心に考慮することが重



≥30 (IS) : BMI 30 以上でインスリン感受性 ≥30 (IR) : BMI 30 以上でインスリン抵抗性

図 10 インスリン抵抗性と肝脂肪量

近年プロトン MR 法で組織内脂肪含量の測定法が確立され、この技術を用いて BMI 30 以上の肥満に対して、インスリン抵抗性と体脂肪全体、皮下脂肪、内臓脂肪量、骨格筋内脂肪量、肝脂肪量とで比較検討した研究がなされている。その結果、インスリン抵抗性をみるのには肝脂肪量が最も優れており、内臓脂肪量よりも強い関連性を認めていた。Norbert Stefan et al : Identification and Characterization of Metabolically benign obesity in humans : Arch Intern Med. 2008 ; 168 (15) : 1609-1616

要である。TG 蓄積は、①肝臓へ取り込まれる脂肪酸、②肝臓で新規合成される脂肪酸、③肝細胞での脂肪酸の異化、④肝細胞からの TG の放出、の4つの大きな代謝経路によって規定されている。そしてこれら4つの代謝経路のいずれにもインスリン抵抗性が大きな役割を果たしている。

肝臓へ取り込まれる脂肪酸の多くは血中 FFA 酸プールから供給されるが、その大部分は脂肪組織からの供給である。インスリン抵抗性が存在すれば本来抑制されるはずの HSL (ホルモン感受性リパーゼ) が活性化し、脂肪組織中の TG 分解が亢進して脂肪酸が供給される。また過剰摂取の食

事カロリーは肝臓で脂肪酸に変換され、肝臓の脂肪化に拍車をかけることになる。

一方注目すべきものは肝臓内での de novo 合成による脂肪酸合成である。正常では de novo 合成による脂肪酸合成は肝臓 TG 含量の 5% ぐらいであるが、NAFLD では本来抑制されるはずの空腹時でも脂肪酸合成が亢進し、肝臓内 TG の約 25% に達する¹²⁾。これは高インスリン血症によって肝臓内の脂肪酸合成酵素群 (SREBP-1c, ChREBP 等) が誘導されたことによるものである。このようにインスリン抵抗性により肝臓内には脂肪酸が余剰となっている。

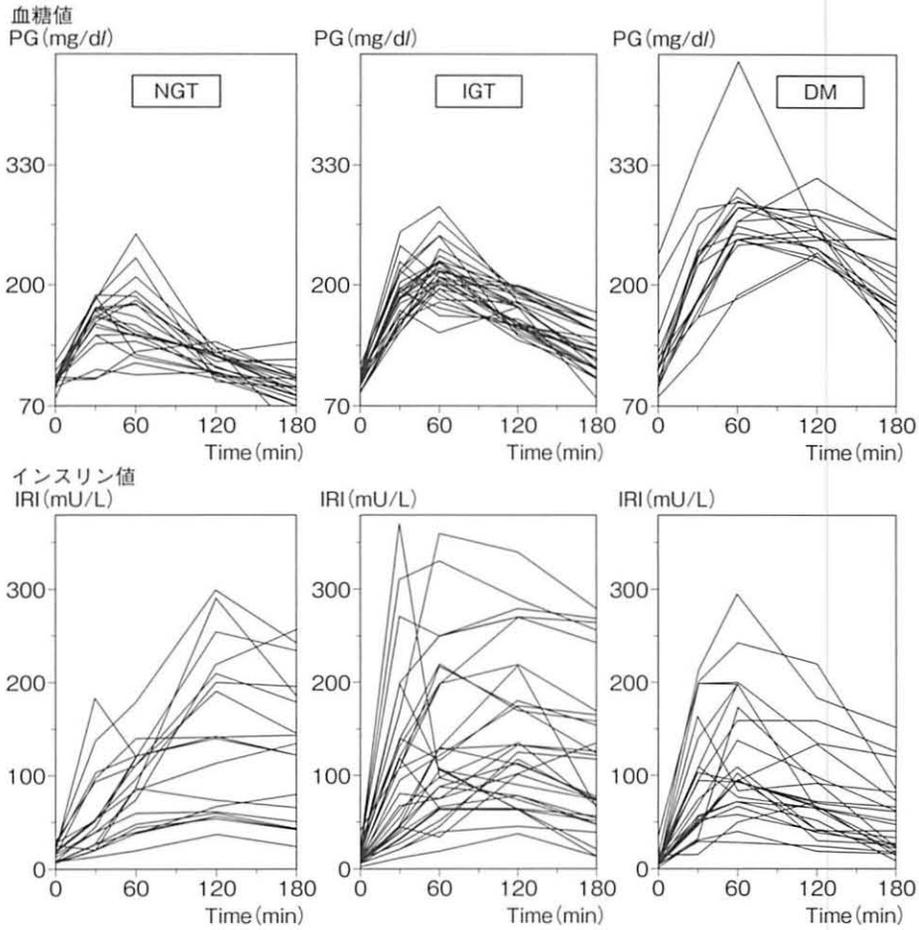


図 11 NASHにおける75g経口糖負荷試験

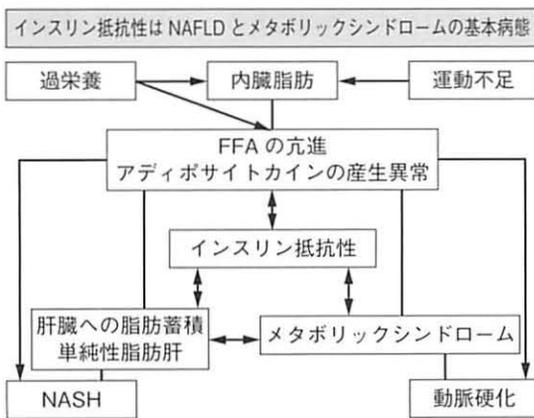


図 12 NAFLDとメタボリックシンドロームの関係

一方、脂肪酸の処理は脂肪酸の酸化とVLDLによる肝臓から脂肪組織への放出である。

余剰となった脂肪酸はβ酸化等で異化されるものの、産生増加に処理が追いつかない状況となっている。また一方、肝臓から脂質の放出も抑制された状態である。TGはapoB-100とともにVLDLとなり肝臓から脂肪組織へ放出されるが、高インスリン血症ではVLDL形成に必要なMTP活性が抑制されるためTG放出が減少する。その結果、肝臓内の脂質が過剰となり蓄積され脂肪肝となる。そして過剰脂質の主役は脂肪酸であり、その基本病態はメタボリックシンドローム同様インスリン抵抗性である。

4. 単純性脂肪肝から NASH へ：少なくとも持続するインスリン抵抗性と酸化ストレスは必要条件

一般的には NASH の発生機序としては Day らの two hit theory¹³⁾ が広く支持されている。すなわち、肝細胞に TG 沈着（脂肪肝）が起こり（1st hit）、その後、酸化ストレスや炎症性サイトカイン、あるいはエンドトキシン等による肝細胞障害が出現（2nd hit）して、NASH に進展するとした説である。しかし、1st hit と 2nd hit をはつきりと区別することができないことも多く、並行して進行させる多様のプロセスがある。近年、特に腸および脂肪組織由来の炎症メディエーターが中心的役割を果たしながら、多くのヒットが並行して起きることで肝臓に炎症が生じているという概念（multiple parallel hits hypothesis）¹⁴⁾ 等が提唱されている。

1) 脂肪毒の主役：脂肪酸

最近の研究によれば NAFLD の脂肪毒の主役は過剰な脂肪酸であり、蓄積された肝臓の TG には細胞障害性はなく、むしろ脂肪酸をエステル化し TG 合成することで脂肪毒の無毒化に関与していると考えられている。

過剰な脂肪酸は、ミトコンドリアやペルオキシソームで β 酸化を受けて ROS（活性酸素）を発生させる。ROS 発生は特にミトコンドリアに障害を引き起こし、そのミトコンドリア障害のため ROS が一層過剰に産生される。その結果酸化ストレスが生じて肝細胞障害が進行する。

また、マロリー体などアポトーシスの亢進所見は NASH の最も重要な病理所見であるが、脂肪酸は Fas や DR5 などからアポトーシス感受性を惹起させるといわれている。また、脂肪酸の飽和度や鎖の長さによる質の違いも重要である。脂肪毒の主なものには飽和脂肪酸であり、また組織中の脂肪酸組成は食事の脂質を反映することから、食習慣として多価不飽和脂肪酸の多い食物を選択していくべきであろう。

2) 脂肪細胞からアディポサイトカイン分泌
内臓脂肪組織の脂肪細胞はアディポサイトカインを分泌して全身のエネルギー代謝や免疫をコントロールしている。NASH の発症には肝臓のみならず骨格筋、脂肪組織などが相互に関与しインスリン抵抗性を生じさせているが、それらを結びつけているのがアディポサイトカインである。炎症性サイトカインの代表的な TNF- α 、IL-6 は肥大した脂肪細胞で発現が上昇し、体重減少で血中濃度は低下する。TNF- α はミトコンドリア障害を引き起こし、ROS の産生を亢進させ肝障害を引き起こす。また TNF- α はインスリン抵抗性を惹起させる代表的なサイトカインである。

一方、アディポネクチンは善玉のアディポサイトカインでインスリン感受性を亢進させ、脂肪蓄積を減少させる。NAFLD や肥満ではその血中濃度は減少しているが、その増加には適正な体重コントロールが必要である。

また、TNF- α とアディポネクチンは転写レベルで互いに抑制する関係にある。

3) エンドトキシンと少量飲酒

NAFLD 患者では腸の透過性が亢進し、また高脂肪食で門脈中のエンドトキシン（LPS）濃度が上昇することが知られている。また肥満患者では少量の LPS でも過剰に反応することが想定されており、腸内細菌叢のわずかな変化でも LPS の影響を受けやすい状況にある。その結果、肝臓でのクッパー細胞が刺激され TNF- α など炎症性サイトカインが産生されて肝細胞障害が生じる。

脂肪肝患者のなかには食べ過ぎや少量の飲酒でも腹が張ったり、下痢が生じる患者がいることはよく経験する。このような患者のなかには腸内細菌叢が変化し、エンドトキシンによる肝障害が生じている可能性があること考慮すべきであろう。

5. 治療の基本は生活習慣の改善

治療の基本は生活習慣の改善による肥満の是正、インスリン抵抗性の改善である。食事・運動による介入療法が数多く報告されているが、Oza

らの報告では、NAFLD 外来患者に対し保健師、管理栄養士等と共同で 25~30 kcal/日と 23MET/週の自宅療法 4MET と運動を 6ヵ月間介入し、内臓脂肪面積、肝機能検査、HOMER-IR 等の有意な改善を認めている¹⁵⁾。

また、最近、NASH 患者に生活習慣の改善を用いたはじめての無作為化比較試験が報告された。厳格な食事・運動・行動療法によるライフスタイルの介入で、1 年間に初期体重の 7~10% (平均 9.3%) の減量が達成されたが、重要な点はライフスタイルの変更で血液生化学のみならず NASH の組織学的改善に繋がることが明らかになったことである。組織学的には脂肪の減少、肝小葉の炎症、風船様腫大化、NAS (NAFLD Activity Score) の改善を認め、NAS の改善は体重の減少率と相関していた¹⁶⁾。

このように生活習慣に対する食事・運動療法は安全で NAFLD の治療の基本である。ただ脂肪沈着の改善には少なくとも 3~5% の減量が必要とされているが、炎症・壊死の改善には 7~10% のより大幅な減量が必要となるかもしれない。患者の忍耐と努力だけでは力尽きる。モチベーションが上がる行動療法が生活習慣の改善に繋がっていくだろう。

〇 おわりに

NAFLD はインスリン抵抗性を最も反映した表現形であり、BMI 25 以下の、肥満がないとされる人でも NAFLD であればすでに脂肪貯蔵の代謝調節反応を失った状態である。

飽食の時代、単に BMI 基準によるだけでなく“自分の持ち体重”を把握してエネルギー過剰になりがちな食生活・生活習慣を見つめ直す必要があるだろう。近年、NAFLD/NASH は明らかに増加し、身近に存在している。NAFLD/NASH はメタボリックシンドロームによる動脈硬化性病変とも密接に繋がっており、肝臓のみならず全身性疾患としてとらえ診療にあたることが大事である。

文 献

- 1) 厚生労働省編：平成 23 年国民健康・栄養調査結果の概要について：<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002q1st-att/2r9852000002q1wo.pdf>
- 2) 日本肝臓学会編：NASH・NAFLD の診療ガイド。文光堂、東京、2010、p11
- 3) 渡辺勲史、他：本邦における NAFLD の現状—脂肪肝の増加とその背景について—。細胞、37：337-340、2005
- 4) 濱邊絢香、他：本邦における NASH/NAFLD の頻度、生活習慣病を伴わない NAFLD の頻度。肝胆膵、60：901-906、2010
- 5) Hamaguchi M, et al：The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Int Med*, 143：722-728、2005
- 6) 文部科学省学校保健統計調査、平成 23 年度（確定値）結果の概要：http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/chousa05/hoken/kekka/k_detail/1319050.htm
- 7) Tsuruta G：Nonalcoholic fatty liver disease in Japanese junior high school students its prevalence and relationship to lifestyle habits. *J Gastroenterol*, 45：666-672、2010
- 8) Kojima S, 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
- 9) 厚生労働省編：平成 19 年国民健康・栄養調査結果の概要について：<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5a.html>
- 10) Norbert Stefan, et al：Identification and Characterization of Metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*, 168：1609-1616、2008
- 11) 大西三郎、西原利治：NAFLD、NASH の病態と臨床。日内会誌、98：2101-2111、2009
- 12) Donnelly K, 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
- 13) Day CP, James OF：Steatohepatitis：a tale of two “hits”? *Gastroenterology*, 114：842-845、1998
- 14) Herbert T, Alexander R：Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*, 52：1836-1846、2010
- 15) Oza N, et al：A pilot trial of body weight reduction for nonalcoholic fatty liver disease with a home-based lifestyle modification intervention delivered in collaboration with interdisciplinary medical staff. *J Gastroenterol*, 44：1203-1208、2009
- 16) Promrat K, et al：Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 51(1)：121-129、2010

間質性肺炎の診断と治療：最近の進歩

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野 教授 西岡 安彦

はじめに

間質性肺炎（interstitial pneumonia：IP）は、原因の明らかなものと原因不明のもの（特発性）に分けられます（表1）。前者には膠原病に伴うIP、薬剤性や放射線によるIP、吸入物質（抗原）によるじん肺や過敏性肺炎などが含まれますが、ステロイドを中心とした治療によりマネジメントが比較的容易であることから、临床上問題となるのは原因不明の特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias：IIPs）であることが多いです。本講演では、IIPsの診断と治療についての最近の進歩および日常診療におけるポイントについて概説しました。

1. 間質性肺炎とは？

肺の間質には、肺泡隔壁、小葉間隔壁、胸膜を形成する小葉辺縁部の結合織、気管支血管周囲などの領域が含まれます。間質性肺炎は、このような肺の間質にリンパ球を主体とした細胞浸潤を伴う炎症が生じた病態です。病理組織学的には肺胞性肺炎とは異なり、細胞外基質（コラーゲンなど）の沈着による間質の肥厚から構造改変をきたし、肺線維症（pulmonary fibrosis：PF）と呼ばれる変化を生じます。一般的には早期に間質性肺炎、病

表1 間質性肺炎の分類

1. 原因不明のもの
●特発性間質性肺炎
2. 原因の明らかなもの
●膠原病
●職業性・環境要因による暴露
●塵肺症
●過敏性肺炎
●ガス
●薬剤性肺炎
●放射線肺炎
●感染症

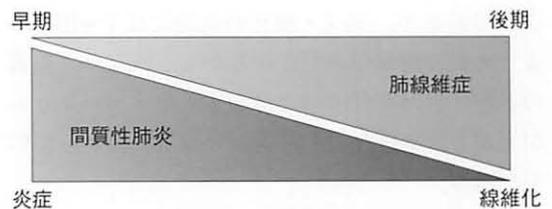


図1 間質性肺炎と肺線維症の概念

状が進行すると肺線維症が生じると考えられる一方、炎症初期であっても線維化の変化は生じていると理解されます。したがって間質性肺炎と肺線維症は連続した一連の病態をあらわす用語であり、臨床的にはいずれの病態が前面に出ているかによって名称が使い分けられています（図1）。一般的にリモデリングをきたした肺線維症病変は治療抵抗性と考えられており、早期診断と早期治療が重要であるといえます。

2. 特発性間質性肺炎（IIPs）の分類と診断

IIPsは、2000年に発表された米国胸部学会

西岡 安彦（にしおか やすひこ）。昭和63年徳島大学医学部卒業。主研究領域：間質性肺炎/肺線維症、肺癌

本編は平成24年10月7～8日に徳島県で行われた第26回日本臨床内科医学会での教育講演を整理、要約したものである。