慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

| | |
|---|---|
| Title | 非アルコール性脂肪肝炎の現況と今後 |
| Sub Title | Nonalcoholic steatohepatitis: present and future |
| Author | 冨田, 謙吾(Tomita, Kengo) |
| Publisher | 慶應医学会 |
| Publication year | 2009 |
| Jtitle | 慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.85, No.2 (2009. 4) ,p.185- 190 |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |
| Notes | 受賞記念講座(三四会奨励賞) |
| Genre | Journal Article |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20090400-0185 |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・85(2)：185～190，2009

受賞記念講座（三四会奨励賞）

# 非アルコール性脂肪肝炎の現況と今後

# Nonalcoholic steatohepatitis: present and future

北里研究所病院消化器内科
冨田謙吾（とみたけんご）

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,
Kitasato Institute Hospital

Kengo Tomita

ABSTRACT

According to a recent report, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) afflicts as much as 20% of the US adult population. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH), part of the spectrum of NAFLD, is the most prevalent liver disease in the US and is thought to affect approximately 3-5% of the population. In Japan, NAFLD is present in approximately 10% of the population, and NASH is thought to affect 1% of the Japanese population. Because NASH is a progressive disease, it is necessary to develop and establish diagnostic and therapeutic methods to reliably diagnose and treat this disorder. Currently, liver biopsy—an invasive procedure that is associated with various complications—is the only reliable method for differentiating simple steatosis from NASH and evaluating the histological severity of the disease. This limits both the diagnostic screening of the increasing number of NAFLD patients and the therapeutic interventions that can be employed to treat this patient population.

Key Words：Nonalcoholic steatohepatitis, Nonalcoholic fatty liver disease, Metabolic syndrome

## 緒　言

平成16年の我が国の国民健康・栄養調査によると，40歳から74歳までで，約940万人の人がメタボリックシンドロームが強く疑われ，約1020万人がその予備群と考えられている．つまり40歳から74歳の男性の2人に1人，女性の5人に1人が該当することとなり，その数の多さは，社会問題を引き起こしている．この飽食の時代の肝臓病であり，まさにメタボリックシンドロームの肝臓における表現形とも言える病態が，非アルコール性脂肪性肝疾患（Nonalcoholic fatty liver disease：NAFLD）であり，その中の重症病型が非アルコール性脂肪肝炎（Nonalcoholic steatohepatitis：NASH）である．

我が国では，2008年4月より，メタボリックシンドロームに焦点を当てた特定健診・特定保健指導が始まり，生活習慣病の早期是正に国を挙げて取り組む方向である．その過程で，我が国におけるメタボリックシンドローム・生活習慣病とそれに伴うNASH・NAFLD患者の実態が，顕在化してくるものと予想される．実地臨床においては，メタボリックシンドロームは必ずしも肝臓病専門医により診断されているわけではなく，むしろ糖尿病専門医・一般内科医，または健康診断医が担当することの方が多い．そのため，増加が予想されるNASH・NAFLDの診断・治療に関し，肝臓病専門医との連携がこれまで以上に重要な位置づけを持つことになる．

前述したように，メタボリックシンドロームに合併す

ることの多い脂肪肝だが，従来，増悪することのない“良性の疾患”と考えられていた．ところが近年，その一部が，脂肪肝炎を経て肝硬変へと進行することが明らかとなり，原因不明であった肝硬変・肝臓癌の多くを説明する可能性が出てきた．本稿では，日常診療で頻繁に遭遇する脂肪肝・メタボリックシンドロームをみた時には，是非とも念頭に浮かべていただきたい疾患として，NASH・NAFLDをここに概説したい．

## NASHの疾患概念

NASHは，アルコール非摂取者で肥満，糖尿病，長期経静脈栄養などによる過剰栄養摂取などが原因と考えられる肝障害に対する疾患概念である．歴史的には，1979年Adlerらが肥満患者の肝生検組織像で，アルコール性肝障害にきわめて類似し線維化や肝硬変への進展がみられる症例があると報告したのが最初である[1]．さらに，1980年，Mayo clinicにおいてLudwigらが，飲酒歴がないにもかかわらず，肝組織所見がアルコール性肝障害に類似した20症例を報告し，この疾患概念をnonalcoholic steatohepatitis（NASH）と命名した[2]．Ludwigらはアルコールを摂取していないのにアルコール性肝障害に非常によく似た病理組織像をもつ点に注目し，脂肪肝炎であるが，アルコール性肝障害とはまったく違う病態として分類しようと提唱した．現在この考えはNASHの疾患概念として一般に受け入れられている．このように，NASHとは，アルコール性肝障害に類似した組織所見を有するが，アルコール摂取歴がなく，ウイルス，自己免疫などの他の要因を除外したものと定義された．脂肪滴の沈着した肝臓をベースとして，そこに炎症性細胞浸潤・肝細胞変性（マロリー小体・肝細胞の風船様腫大）・肝線維化所見が加わった病態である．現在になって，NASHは疾患概念として一般に受け入れられているが，当時は多くの人に懐疑的に見られ，最初の報告はLudwigの属するMayo clinicのプロシーディングにようやく発表できたという経緯がある．それより20余年を経て，NASH患者数は急増し，米国成人の3％から5％が本症に罹患していると考えられる現在，その診断法，治療法の整備が急がれる所である[3,4]．

## NAFLDとNASH

後述するように，現在の所，NASHには血液マーカーなど非侵襲的な診断マーカーがなく，肝生検による病理組織診断が，診断のGold standardとなっている．そのため，肝細胞に中性脂肪が蓄積した肝障害で，アルコール，ウイルス，自己免疫など他の要因を除外したものを総称して，NAFLDとしている．つまり，NAFLDは，単純性脂肪肝（Simple steatosis）とNASH（肝線維症・肝硬変も含む）に大別され，NAFLDの中の重症病型がNASHということになる．実際の臨床の現場においては，NAFLDの診断は，病理所見なしに行われていることが多い．しかしながら，NAFLDの重症型であるNASHは進行性の病態であるため，NAFLDからのNASHの拾い上げは極めて重要である．

## 疫学的背景

米国では，成人の約20～30％がNAFLDであり，成人人口の約3～5％がNASHであろうと推察されている[3]．米国の肝臓病の患者数は，C型肝炎が人口の1.3～2.0％，アルコール性肝疾患が1％，B型肝炎が0.3～0.4％とされており，NASHは現在米国でもっとも患者数の多い肝疾患であることを銘記する必要がある．我が国においては，検診受診者の約1割がNAFLDと考えられ，そのまた約1割がNASHである．本邦のNAFLD患者数は1000万人を超えると推定されており，その約1割の約100万人がNASH患者と想定されている．米国ほどでないにしろ患者数は多く，また今後，肥満，糖尿病患者数の増加とともに，さらに増加していくことが予想されている．

NASHが進行性の疾患であることは様々な疫学的検討より明らかとなっている．10年間の追跡で，NASH患者の20％が肝硬変へと進行し，8％が肝臓死に至ったと報告されている[5]．また経時的な肝生検による検討では，4.3年の観察でNASHの約1/3が進行し，肥満とBMIがその進展と相関を有するという結果が得られている[6]．近年の，平均観察期間を13.8年に設定した経時的肝生検による検討では，肝臓線維化に関して，41％の患者で増悪を認めている[7]．

気をつけるべき点は，これらの肝臓病変の進展と，血液肝機能データ（血清AST，ALT値）とが必ずしも相関していないということで，この事が，NASHの診断をより困難なものにしている．

## NAFLD・NASHの診断

NAFLDの診断としては，

1）原則として飲酒歴のないこと（エタノール換算で，男性20 g/day以下，女性10 g/day以下）

2) ウイルス性，自己免疫性，薬剤性，代謝性などの他の原因による肝疾患が除外されること
3) 画像検査や肝生検により脂肪肝と診断されること

が挙げられる．

NASHに特有の臨床症状はほとんど存在しない．病態が進行すれば，一般的な肝臓病の進展に伴う自覚症状が出現するだけであり，むしろ背景因子としてリスクファクターを有するか否かに着目すべきである．NAFLDではメタボリックシンドロームの各因子を，複数合併することが多いが，その中でも，単純性脂肪肝に比べNASHではより多くの危険因子を合併している．

混乱を避けるため本稿では言及を避けるが，他のリスクファクターとして，外科手術後，中心静脈栄養，アミオダロンなどの薬剤，急激な体重減少などの，肝臓の脂肪化を引き起こすさまざまな要因があることにも留意しなければならない．

現在の所，前述したように，NAFLDからNASHを確定診断するためには，肝生検が必要となるため，非侵襲的な診断法（血液マーカー，画像診断）の早期確立が必須課題である．

全世界で様々な取り組みがなされているが，近年報告された，NAFLD fibrosis scoreは，NAFLD患者の中から，肝臓線維化の進展した，進行NASH患者を診断するのに有用なマーカーである．NAFLD fibrosis score＝－1.675＋0.037×age（years）＋0.094×BMI（kg/m$^2$）＋1.13×IFG/diabetes（yes＝1，no＝0）＋0.99×AST/ALT ratio－0.013×platelet（X10$^9$/l）－0.66×albumin（g/dl）と定義され，値が，0.676以上で肝臓線維化の進展（stage3以上の肝臓線維化）が，感度51%，特異度98%で診断されるというものである[8]．我々は，本指標に，血清4型コラーゲン値，ヒアルロン酸値を組み合わせる事で，さらに感度を上昇させた形で，進行NASH患者のスクリーニングを可能にした（Tomita K, et al. In submission）．しかしながら，単純性脂肪肝と，比較的中等度までの線維化を有するNASH（stage2までの線維化症例）との血液検査での鑑別は困難である．血清アディポネクチン値や，高感度CRP値などの有用性の報告もあるが，施設により結果が一定しない状況であり，現時点では実用の域には達していない[9-12]．

一方，画像検査では，従来，腹部超音波検査・CT検査・MRI検査が脂肪肝の診断に用いられているものの，単純性脂肪肝とNASHとの鑑別をおこなうことはできなかった[13]．

慶應義塾大学病院消化器内科では，放射線診断科との共同研究で，SPIO造影MRI検査がNAFLDからのNASH絞り込みに有用であることを明らかにしている[14]．また，慶應義塾大学病院放射線治療・核医学科との共同研究では，フチン酸シンチグラフィー検査が，NASH診断に有用であることを明らかとした[15]．この両手法は，単純性脂肪肝と，早期NASHとの鑑別も可能であるため，今後の大規模スクリーニングへの応用が期待されるものである．

## NASHの病理組織診断

前項でも述べた通り，現在の所，最終的にNASHは，肝臓の病理組織所見により確定診断される．Matteoniらは，NAFLDを，単純性脂肪肝にあたるタイプ1，さらに小葉内の炎症をともなったタイプ2，脂肪肝に肝細胞風船様変性をともなったタイプ3，タイプ3にさらに線維化ないしMallory bodyをともなったタイプ4とに分類し，タイプ3とタイプ4をあわせたものがNASHに相当するとの提案をしている[16]．一方，現在NASHの病理分類として広く使用されているのはBruntの分類であるが，NASHの病理組織を，脂肪化，活動性（Grading）と線維化の程度（Staging）によって分類している[17]．

NAFLDの病理組織診断にはどうしても病理医の主観が入り，NASH診断基準が一部あいまいな部分があることより，steatosis（0-3），lobular inflammation（0-2），hepatocellular ballooning（0-2）をスコア化し，その総計で単純性脂肪肝とNASHとを区別する提案が近年なされ広く活用されている[18]．詳細は他稿に任せるが，病理診断の全世界共通のコンセンサスの早期確立が不可欠である．また，end-stageのNAFLDでは，炎症像や脂肪化像が消失した病理組織像（Burned-out NASH）を呈してくるため，留意が必要である．

## 単純性脂肪肝とNAFLD

単純性脂肪肝は現在まで，進展することのない良性の病態と考えられてきた．そのため，特に軽度の脂肪沈着のみを有する単純性脂肪肝をNAFLDの軽症型と称してしまって良いのか？　つまりそれらは，“disease”なのか？という問題が度々議論となるところである．NAFLDではなくNAFLではなかろうか？ということである．この答えは，今後の疫学的な検討結果を待たねばならない．そのためにもNAFLD全病態に関する臨

床研究・基礎研究が必要である．

また，NASHの病態機序として，two hit hypothesisが現在もっとも支持されている[19]．これは，脂肪，特に脂肪酸およびトリグリセリドが肝臓へ蓄積し（1st hit），肝臓が外界からの刺激に易感受性になったところに，酸化ストレス・脂質過酸化・エンドトキシンなどにより惹起されるサイトカインの放出・インスリン抵抗性などの肝細胞障害性因子（2nd hit）が加わり，肝細胞壊死・アポトーシスが，肝実質の炎症とともに進行するというものである．このtheoryによると，単純性脂肪肝はNASHの前駆病変となり得るため，良性の病態として楽観視できないことになる．この問題を明らかとし，単純性脂肪肝の，NAFLDの中での位置づけを明らかにする上でも，今後さらに詳細なメカニズムの検討が必要である．

## NASHの治療

NASHの治療法に関しては，未だ確立された標準治療は存在しない現状である．今後，長期間にわたる2重盲検ランダム化大規模臨床試験により，治療法の確立が重要であるが，治療効果の確認に，肝臓病理組織所見が必要であるという点が，臨床試験を困難なものとしている．

## 食事療法・運動療法

様々な知見より，NASH病態に，インスリン抵抗性状態が関与することは明らかである．そのため，その改善が治療の一つの柱となる．肥満を呈する症例には食事療法及び運動療法を施行し，減量と，それに伴うインスリン抵抗性の改善を図る．減量は，背景に存在するmetabolic syndromeの病態改善にも有効であるため，まず試みられるべき加療である．急激な体重減少はかえってNASHの増悪を来すことがあるため注意を要する．一ヶ月に1～2kgの減量で充分である．

腹腔鏡下胃バンド装着術による体重減少により，付随するmetabolic syndromeとともに，NASHの改善が得られたとの米国の報告により，あらためて減量の重要性が再確認された[20]．また，近年の報告によれば，BMIが25以上のNASH患者に対し，1年間の継続的な栄養指導を施行することにより，減量・ウエスト周囲径の減少にともなうかたちで，NASH病態の改善が得られた[21]．食事・運動療法の詳細は，他稿にまかせることとする．

## 薬物療法

本邦においては，肥満のないNASH患者も多く存在する．また，実際の臨床においては，食事療法・運動療法を遂行し得ない患者が非常に多い．一度減量に成功してもリバウンドするケースも多く，体重の増減を繰り返し，かえってNASHの病態を増悪させる症例もある．そのため，我々は，多くの症例に対し，食事・運動療法に加え，病態の十分な改善のため薬物療法を追加し，良好な成績を得ている．近年，この分野の薬物療法は，我々の施設も含め，全世界的に精力的な臨床的検討がおこなわれている[22]．

現在，全世界的に主に用いられている薬剤としては，インスリン抵抗性改善薬（チアゾリジン誘導体：Pioglitazone，Rosiglitazone，ビグアナイド剤：Metformin），抗酸化剤（Vitamin E，Vitamin C，Betaine，EPL），肝庇護剤（UDCA），抗高脂血症剤（フィブラート系薬剤，Probucol，スタチン系薬剤），降圧薬（アンジオテンシンII受容体拮抗薬）などがあり，抗TNF$\alpha$製剤の有用性が注目を集めている．また，瀉血療法を施行している施設もある．患者の病態に併せて，上記治療を組み合わせて加療されている場合が多い．我々は，アンジオテンシンII受容体拮抗薬Telmisartanと，EPLとの併用療法により，良好な成績を得ている（Tomita K, et al. In submission）．

## おわりに

近年，本邦でも，生活習慣病・metabolic syndrome患者の急増を認めるが，まさにNASHはその肝臓での表現形とも言える病態である．そして，NASHもまた，他の生活習慣病と同様，進行性の疾患であることを銘記せねばならない．肝移植に際しても，NASHドナーよりの肝臓摘出後，ドナーが肝不全へ進行するという症例を本邦でも経験しており，今後治療指針の早期確立が急務である．

肥満，脂肪肝が，ウイルス性肝疾患，代謝性肝疾患等，他要因の肝障害を増悪させることが明らかとなっている．また，NAFLD・NASHは，逆にメタボリックシンドロームの増悪因子として，病態の悪循環を増長させる．

このように，NAFLD・NASHの診断・加療は，21世紀の肝臓病・生活習慣病全体の診断・加療に直結するものである．今後，この分野の研究の進展により，新たな治療展開が期待できる．

現在，慶應義塾大学病院消化器内科外来においてもNASH・NAFLD外来を設け（担当　横山裕一，冨田謙吾），NASH・NAFLD患者の早期診断・治療に尽力している．

## 謝　辞

最後に，本稿を終えるにあたり，これまで多大なる御指導・御鞭撻を頂いた，慶應義塾大学医学部消化器内科日比紀文教授に深謝いたします．また，このような執筆の機会を与えて頂いた慶應義塾大学医学部末松誠医学部長に深謝いたします．現在までに，御名前を挙げきれないほど多数の先生方に御指導・御協力をいただきましたが，この場を借りて，お世話になった全ての先生方に心より深謝いたします．

## 文　献

1) Adler M, Schallner F：Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. Am. J. Med. 67：811-816, 1979.
2) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ：Nonalcoholic steatohepatitis：Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin. Proc. 55：434-438, 1980.
3) McCullough AJ：Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol 40 (3 Suppl 1)：S17-29, 2006.
4) Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Scenker S：Non alcoholic steatohepatitis：what we know in the new millennium. Am J Gastroenterol 97：2714-2724, 2002.
5) Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough：Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. Semin Liv Dis 21：17-26, 2001.
6) Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C：Natural history of nonalcoholic steatohepatitis：a longitudinal study of repeat liver biopsies. Hepatology 40：820-826, 2004.
7) Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S：Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 44：865-873, 2006.
8) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP：The NAFLD fibrosis score：a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 45：846-854, 2007.
9) Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J：Beyond insulin resistance in NASH：TNF-α or adiponectin? Hepatology 40；46-54, 2004.
10) Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, Yano H, Tsuchishima M, Tsumi M, Takase S：Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 102：1931-1938, 2007.
11) Anty R, Bekri S, Luciani N, Saint-Paul MC, Dahman M, Iannelli A, Amor IB, Staccini-Myx A, Huet PM, Gugenheim J, Sadoul JL, Le Marchand-Brustel Y, Tran A, Gual P：Am J Gasteoenterol 101：1824-1833, 2006.
12) Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Iida H, Yonemitsu K, Kato S, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamnori M, Nozaki Y, Abe Y, Kubota K, Saito S, Iwasaki T, Terauchi Y, Togo S, Maeyama S, Nakajima A：High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. J Gasteoenterol 42：573-582, 2007.
13) Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD：Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 2007；11：37-54.
14) Tomita K, Tanimoto A, Irie R, Kikuchi M, Yokoyama H, Teratani T, Suzuki T, Taguchi T, Noguchi M, Ohkura T, Hibi T：Evaluating the severity of non-alcoholic steatohepatitis with superparamagnetic iron oxide-enhanced Magnetic Resonance Imaging. J. Magn. Reson. Imaging 2009 in press.
15) Kikuchi M, Tomita K, Nakahara T, Kitamura N, Teratani T, Irie R, Yokoyama H, Suzuki T, Yokoyama T, Taguchi T, Tanaka S, Noguchi M, Ohkura T, Hibi T：Utility of quantitative $^{99m}$Tc-phytate scintigraphy to diagnose early-stage non-alcoholic steatohepatitis. Scand. J. Gastroenferol. 2009 in press.
16) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ：Nonalcoholic fatty liver disease：a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 116：1413-1419, 1999.
17) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR：Nonalcoholic steatohepatitis：a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 94：2467-2474, 1999.
18) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YV, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ：Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Reseach Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 41：1313-1321, 2005.
19.) Day CP, James OF：Steatohepatitis：a tale of two "hits"? Gastroenterology 114：842-845, 1998.
20) Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE：Nonalcoholic fatty liver disease：Improvement in liver histological analysis with weight loss. Hepatology

39：1645-1654, 2004.
21) Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, Emick D, Lok AS, Conjeevaram HS：One-year intense nutritional conseling results in histological improvement in patients with nonalcoholic steatohepatitis：a pilot study. Am J Gastoenterol 100：1072-1081, 2005.
22) Nugent C, Younossi ZM：Evaluation and management of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 4：432-441, 2007.