

質疑応答

(質問)非アルコール性脂肪肝炎(NASH)とメタボリック  
 シンドロームとの関係について教えてください

(埼玉県 : M. Y.)

(回答)金 啓 二\*

**NASHの疾患概念**

脂肪性肝疾患(Fatty liver disease)は、肝細胞に中性脂肪が沈着して、肝疾患を来す疾患の総称である。脂肪滴を伴う肝細胞が30%以上認められる症例は画像診断でも脂肪沈着症(Steatosis)が強く疑われ、臨床では一般に脂肪肝と呼ばれている<sup>1)</sup>。

脂肪性肝疾患は、以前はアルコールによる肝障害が多かったが、糖尿病や肥満によっても同様な肝障害が生じることがわかり、1986年、Schaffnerは、飲酒歴(20g以下/日)がないにも拘らず、アルコール性肝障害に類似した肝組織像を示す多岐の成因による疾患群をまとめて非アルコール性脂肪性肝疾患(Non alcoholic fatty liver disease; NAFLD)と報告した<sup>2)</sup>。これには1980年、Ludwigらが報告した非アルコール性脂肪肝炎(Non alcoholic steatohepatitis; NASH)が含まれる。1980年、Ludwigらは非飲酒者で、大滴性脂肪肝、肝細胞風船様変性が主の(Ballooning hepatocyte)、炎症性細胞浸潤、中心静脈周囲の肝細胞周囲性線維化、時にマロリー体(Mallory body)を有する例をNASHと提唱した<sup>3)</sup>。

NAFLDは予後良好な単純性脂肪肝(Simple steatosis; SS)と進行性のNASHを含む疾患概念で、NASHはNAFLDの重症型と考えられおり、NAFLDの約10%をNASHが占めると言われる。SSとNASHの予後は大きく異なる。SSは病態が進行することはほとんどないが、NASHは5~10年で5~20%の症例で肝硬変に進行すると考えられている<sup>1)</sup>。一般的な血液生化学検査やCT、超音波検査などの画像診断ではNAFLD、NASHの診断は難し

い。NASHの確定診断は肝生検以外に早期診断に有用な検査法がないため、侵襲を伴う肝生検検査に代わってNAFLD、NASHの診断に有用な特徴的血液マーカーの確定が急がれる<sup>1)</sup>。

**NASHの頻度**

NASHを含むNAFLDは、我が国においても欧米においても増加の一途をたどっている。米国の最近の報告では、成人のおよそ20%がNAFLDで、3~4%がNASHであると言われている。我が国におけるNAFLDの頻度に関しては、検診受診者において8%であり、NASHの頻度は少なくとも成人の0.5~1%と推定され、NAFLDの罹患者数は1,000万人を超え、そのうち100万人がNASHと推定されている<sup>4)</sup>。

**NASHの発症機序**

NASHの発症機序は十分解明されていないが、Dayらは、Two hit theoryを提唱している<sup>5)</sup>。第一段階(first hit)としてまず肝に脂肪沈着を来し、SSが成立し、それに種々の何らかの要因が加わり(second hit)、炎症性細胞浸潤、肝細胞の変性・壊死が生じNASHが発症するとした<sup>6)</sup>。すなわち、肥満、2型糖尿病、高脂血症など(first hit)を基礎に肝臓に中性脂肪が過剰に蓄積し脂肪肝が形成され、それにsecond hitとして炎症性サイトカイン(TNF $\alpha$ など)、酸化ストレス(鉄過剰蓄積など)、エンドトキシンなどの作用で炎症性細胞浸潤や線維化が起きてNASHが成立する。インスリン抵抗性は肝脂肪化に関与するだけでなく、肝線維化促進因子にも関与することから、NASHのsecond hitとしての可能性が報告されている<sup>7)</sup>。

\*神戸朝日病院薬剤部

## NASHとメタボリックシンドローム

平成17年度国民健康・栄養調査によると、40～74歳でメタボリックシンドロームの該当者が約920万人、予備軍が約980万人、両者を合わせると約1,900万人と推定され、男性の2人に1人、女性の5人に1人が該当することが明らかにされた。このように、我が国でもメタボリックシンドローム該当者の増加が社会問題として大きく取り上げられるようになり、メタボリックシンドロームの肝病変としてのNAFLDにも注目が寄せられてきている。NAFLDは、進行性の慢性肝疾患であるNASHを包含した病態であることからいつその関心が向けられるようになってきている。

NAFLDの頻度は、日本では人口の約10%、欧米では約30%と報告されているが、メタボリックシンドロームにおけるNASHの確かな疫学データは現在のところない<sup>8)</sup>。上海成人3,175人を対象とした調査<sup>9)</sup>で、23%がメタボリックシンドローム、21%は超音波検査で脂肪肝を指摘され、メタボリックシンドローム該当者はNAFLDの可能性が非常に高いと報告されている。さらに日本人の成人(4,401人)を対象とした調査<sup>10)</sup>では、男性2,572人中634人(25%)がNAFLDで、NAFLDのうち252人(40%)がメタボリックシンドロームの診断基準を満たしている。同様に女性でも、1,829人中178人(10%)がNAFLDで、NAFLDのうち47人(26%)がメタボリックシンドロームの診断基準を満たしている。この調査では、平均414日後にフォローアップの腹部超音波検査が施行され、男性241人(14%)、女性67人(5%)がフォローアップ時に新たにNAFLDと診断され、NAFLDの発症にはメタボリックシンドロームの存在が深く関与していると報告している。同様に、調査開始時にNAFLDと診断され、フォローアップ時に正常と診断された者は男性76人(14%)、女性37人(25%)で、このようなひとにはメタボリックシンドロームの診断基準を満たしていない人が多かった。

一方、NAFLDとNASHにおけるメタボリックシンドロームの頻度は、それぞれ34～79%、24～88%と報告されており、対象者の背景により頻度は様々である。特に病的肥満者を対象とした場合は、メタボリックシンドロームの頻度も高くなる。

日本人の肥満人口(15歳以上)は、2,300万人以上と推定され、特に男性の場合は、30歳以上では3～4人に1人が肥満と考えられる。またメタボリックシンドロームと診断される人は、40歳以上では4人に1人とも推測されており、今後、メタボリックシンドロームの肝病変であるNAFLDは益々増加すると考えられる。

メタボリックシンドロームは、肥満とインスリン抵抗性に起因する病態であり、動脈硬化性疾患の発症に促進的に作用する。上記に述べたように、メタボリックシンドロームにNAFLDが並存している頻度は高く、また、NAFLDにメタボリックシンドロームを合併している頻度も高い。NAFLD、NASHは肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧などのメタボリックシンドロームと関連する合併症を伴うことが多いため、NAFLD、NASHに対する治療の原則は、食事療法、運動療法などの生活習慣の改善により背景にある肥満を改善させ、糖尿病、高脂血症、高血圧などに対する薬物療法が重要である。

## 文 献

- 1) 日本肝臓学会編: NASH・NAFLDの診療ガイド. 文光堂; 2006.
- 2) Schaffner F, Thaler H: Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986; 8: 283-98.
- 3) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
- 4) 川中美和, 山田剛太郎: NASHのバイオマーカーと臨床診断. *臨床消化器内科* 2007; 22: 1437-44.
- 5) Day CP, James OF: Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
- 6) 西原利治: 非アルコール性脂肪肝炎(NASH); 病態と治療—遺伝的背景. *肝臓* 2004; 45: 82-6.
- 7) Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, et al: Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 39: 179-87.
- 8) 西原利治編著: NASH診療ハンドブック. 中外医学社; 2007.
- 9) Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al: Fatty liver and the metabolic syndrome among Shanghai adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1825-32.
- 10) Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al: The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722-8.