
 総 説

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)とMetabolic syndrome(MS) 特に、脂肪肝(FL)およびNASH患者に対する肥満(Ob)の影響について

福 沢 嘉 孝*

キーワード：ob, NAFLD, FL, NASH, MS

はじめに

本邦の医療費総額の約1/3は、生活習慣病関連疾患(悪性新生物、虚血性心疾患、脳血管疾患、高血圧性疾患、高脂血症; HL, DMなど)が占めている驚愕の現状がある。この疾患変遷の背景には、食生活の欧米化に伴う急激な肥満(Ob)増加が最大の要因と考えられ、それに伴い人間ドック・日常診療の現場で脂肪性肝疾患(FLD)を有する患者に遭遇する頻度が非常に増加した。特に、非飲酒者(エタノール換算で20g以下/日)のFLの殆どは、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)に相当する。過去には脂肪肝は、一般的に良性可逆性疾患と捉えられてきたが、ここ最近に至っては、その一部に肝硬変(LC)、肝癌(HCC)、肝不全(HF)へと進展する予後不良な非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)が存在することが判明した。特に最近では、NAFLDは既に、著者が提唱してきた如く、生活習慣病の表現型と考えられており、MSとも密接にリンクする病態であることが徐々に明確になってきている。

本稿では、NAFLD(含、FL、NASHなど)を生活習慣病の観点から捉え、特に最近、国民的重要課題にもなっているMSとの関連についてObの影響を考慮に入れながら、第432回社保研究会(内科臨床研究会)(2005年11月5日、愛知県保険医協会)での講演内容を簡潔明瞭にまとめた。

講演内容

- A. 本邦における生活習慣病の現況
- B. Study-1 (HL-FL患者の実態)
- C. NASH&MS合併自験(典型)例の紹介
- D. Study-2 (FL・NASHとOb)
- E. 最近のトピック(小児NASH)

註)・Study-1; 03-DDW-J(第7回日本肝臓学会大会; WS)、大阪2003.10.にて発表済

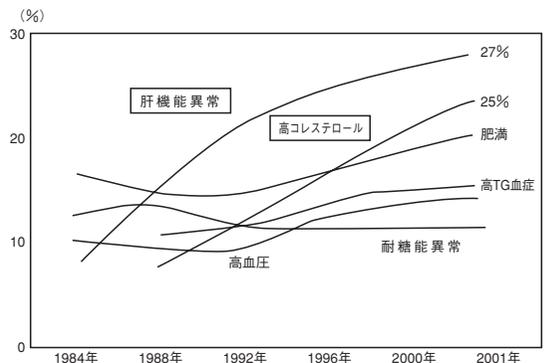
・Study-2; 05-第91回日本消化器病学会総会講演(仙台、2005.3.)にて発表した成績をMS新診断基準に準拠して新たにデータ作成した成績である。

・自験例; 第100回日本消化器病学会支部例会講演(静岡、2004.6.)にて発表済

A. 人間ドック受診者の異常値の年毎の推移 (図1)¹⁾

日本病院会雑誌掲載の人間ドック全国集計成績における生活習慣の危険因子と考えられる主要6

図1 人間ドック受診者の異常値の年毎の推移



* 愛知医科大学医学部 消化器内科助教授
(ふくざわ よしたか)

項目の年次推移によると、肝機能異常と高コレステロール血症が特に年々増加傾向にあり、3番目にObの増加が認められる。BMI増加に伴い肝疾患有病率が増加傾向を示すとの報告もあり、肝機能異常とOb、HLとの密接な関連性が裏付けられる。この点からも、NAFLDに起因する肝障害が本邦においても非常に多く存在することが推測される。また、米国ではOb、インスリン抵抗性、MSの存在は何れもALT上昇リスクとなることが報告されている²⁾。本邦での肥満人口(15歳以上)は推計2,300万人であり、特に、男性の場合は30歳以上では25~30%が肥満と考えられる。現在の本邦でのNAFLDの有病率は約10%程度で、NASHは約1%程度と推定されている。また、MSは40歳以上では約30%程度とも推定されている。本邦の生活習慣の現況が著変せねば、今後もこの傾向は更に助長されるものと考えられる。

B-1. 高脂血症合併脂肪肝(HL-FL)患者の実態

目的: HL-FL患者を対象に彼等の生活習慣の実態を主にアンケート調査を実施することにより明確化することを目的とした(Study-1)。

対象・方法: 当院消化器内科の外来患者のうち、135例(男性72例、女性63例、平均年齢61.4歳)のHL患者に対して、腹部エコー診断からFLを有するFL(+)群;67例(男性44例、女性23例、平均年齢59.2歳)とFL(-)群;68例(男性28例、女性40例、平均年齢63.5歳)に分類し、case control studyを実施した(表1)。カルテより、動脈硬化性危険因子、検査値などに関してretrospectiveに解析した。アンケート調査は、平成14年4月8日~5月16日までの期間限定で実施し、聞き取りおよび記入調査を行った。調査に使用したアンケート項目は、患者の薬識、コンプライアンス、生活習慣の実態などに関する60項目を独自に設定し解析した。なお、各種パラメーターの統計学的解析はロジスティック解析を用い、P<0.05を有意差ありとした。但し、本稿に公開する結果は紙面の関係上、講演内容に準拠した重要なもののみとする。

表1 背景因子 (n=135)

	男	女	年齢 (平均)	肥満 (%)	DM (%)	HT (%)	飲酒 (%)	たばこ (%)
FL(+) 群 (n=67)	44	23	59.2± 13.9	62.7	47.8	43.3	38.8	25.4
FL(-) 群 (n=68)	28	40	63.5± 11.1	32.4	16.2	17.6	33.8	20.6
有意差検定 (Mann-whitney U-test)	N.S.	N.S.	N.S.	***	**	*	N.S.	N.S.

* : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

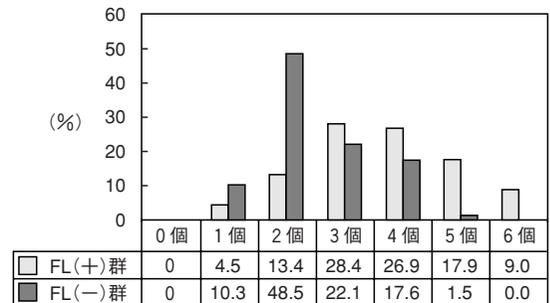
表2 各種身体学的・生化学的パラメーターの比較

	FL(+) 群 (n=67)		FL(-) 群 (n=68)		有意差
	mean	SD	mean	SD	
BMI	27.67 ±	25.46	23.82 ±	3.25	***
P _s	142.63 ±	14.63	136.21 ±	14.55	**
P _o	85.42 ±	10.61	79.44 ±	10.04	***
AST	75.76 ±	172.43	34.93 ±	14.19	***
ALT	89.43 ±	85.57	35.18 ±	18.46	***
γ-GTP	117.96 ±	173.62	44.90 ±	39.19	***
ChE	213.82 ±	43.73	190.00 ±	42.04	*
TC	222.74 ±	39.63	221.66 ±	36.72	N.S.
LDL-C	119.56 ±	42.00	131.25 ±	34.44	N.S.
TG	293.37 ±	234.94	179.28 ±	62.64	***
HDL-C	48.58 ±	16.67	54.56 ±	16.24	*
FPG	128.54 ±	48.21	110.53 ±	48.92	***
HbA _{1c}	6.27 ±	1.30	5.31 ±	1.01	***
GA	18.51 ±	4.33	15.89 ±	3.78	***
UA	6.51 ±	1.21	5.36 ±	1.27	***
硬化指数	3.54 ±	1.86	2.97 ±	1.07	*

* : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

図2 特定の危険因子の実態

①BMI25以上、②高血圧、③糖尿病、④高TG血症、⑤低HDL-C血症、⑥40才以上



FL(+)群ではMSに関連する項目としては、Ob・DM・高血圧;HTの頻度がFL(-)群より有意に高く、飲酒・喫煙に関しては有意差を認めないことが判明した。また、両群における各種身体学的・生化学的パラメーターの比較では、TC・LDL-C以外は、FL(+)群で何れの項目も異常値を示した(表2)。また、特定動脈硬化性危

険因子；BMI25以上・HT・DM・高TG血症・低HDL-C血症・40歳以上、の実態についても検討したところ、FL（+）群では、同一患者に特定危険因子が3個以上重複する所謂 multiple risk factor syndrome (MRFS) であることが如実に浮彫となった（3個以上重複で有意差 $p < 0.01$ ）（図2）。

B-2. HL および生活習慣に関するアンケート調査結果

本稿に掲載し公開するものは紙面の関係上、60項目のうち必須のもののみとする。なお、アンケート内における質問(Q)番号を()内に付した。

1) 生活習慣病に対する自覚症状・認識・薬識度

現在の自覚症状に関して質問(Q30)したところ、症状があると答えた患者は30%を示し、約70%の患者には自覚症状が認められなかった。HLの薬識に関するアンケート結果を示す。その認識度は、名前(Q1)：16%、作用(Q4)：36%、副作用(Q6)：14%、検査値の自覚(認識)(Q52)：70%であり、前3項目の認識の低さが露呈した。しかし、その一方で検査値に関しては良く把握しており、他の項目よりも良好な結果であった。数値のみの把握で安心してしまふ安易な患者意識の反映と思われる。薬剤コンプライアンス(Q11)に関しては、未回答者を除けば、飲み忘れがない：64%、飲み忘れがある：18%と予想外に良好な結果となった。

2) 生活習慣の実態

食事療法(Q32)・運動療法(Q36)を厳密(IBWを把握した上で)に行っている患者は、双方ともに9~16%以下と非常に少なく、全く実施していない者は、双方ともに約43~50%にも上ることが明確になった。また、今後の生活習慣改善(Q58、59)に関しては、64%の患者が改善希望を有していたが、その一方で改善の希望のない患者が36%も存在した。この理由に関しては、自覚症状がないから：50%、健康と感じている：30%と高率であった。その他の理由に関しては、健康管理に対してネガティブな理由が殆どを占めた。

3) NAFLD・NASHのピックアップ

特定条件下(慢性肝炎・非アルコール性・FL・Ob・DM・HT・他の肝疾患除外)でのデータベースよりの絞り込みにより、HL-FL患者(n=135)の中にNFLDが48例(約36%)存在した。更に、十分なインフォームドコンセント後に実施した肝生検により、NASHが18例(約13%)存在した。

以上の如き Study-1より、以下の【結論】が導かれる。

1. 高脂血症(HL)を有する脂肪肝(FL)患者の一部は、動脈硬化性疾患に対する複数の危険因子(multiple risk factor; MRF)の集積(重複)した全身疾患(MS)である事が示唆された。即ち、FLはMSの危険因子の一つとして把握できた。
2. 自覚症状が殆ど無いために、生活習慣病改善の根本治療である食事・運動療法を怠り、薬剤に依存しがちな怠惰な傾向が認められた。
3. HL且つFLの条件+上記特定条件下で、NAFLDが約30~40%、NASHが10~15%程度ピックアップ可能と考えられた。
4. FLに合併する病態把握およびその位置付けを参照すると、今回の結果が更に良く理解可能と考えられた(図3)。

C. NASH・MS合併自験例の紹介

本症例は、著者がNASHを経験した初回例で

図3 生活習慣病としての脂肪肝の位置づけ
生活習慣病

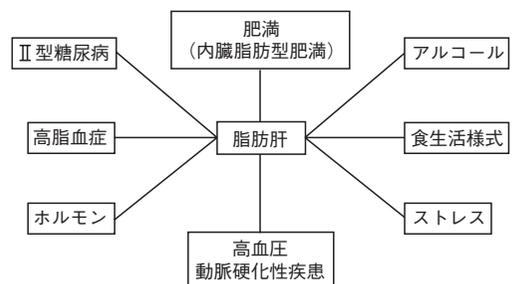
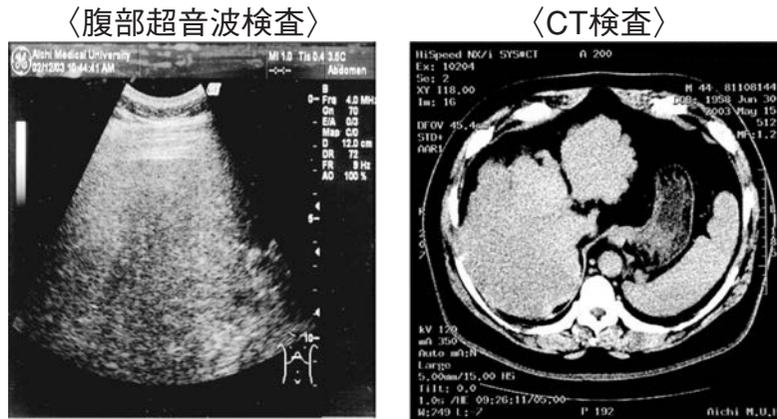


図4



ある。

症例は、46歳男性。開業医よりの紹介患者で、BMI 約42の典型的なMS合併例である。主訴は黄疸および全身倦怠感である。現症；顔面色素沈着。Ob・HTを認め、腹部脂肪厚のために触診不能。採血にてDM・HLを認める。黄疸指数高値(T-Bil；2.4)、慢性肝障害(AST/ALT；56/153)、血小板数低下(約10万)、線維化マーカー高値(ヒアルロン酸；260)、非飲酒、ウイルスマーカー陰性・自己抗体陰性・他の代謝疾患は否定的であった。画像診断；US/CTにて著明なFL(重症度3)および肝硬変所見(凹凸不整・脾腫)を認めた(図4)。十分なインフォームドコンセント後に肝生検を実施した結果、NASH(Brunt分類；F3-4)と診断した。本患者は現在、疾患重篤性を良く理解し自己管理にて生活習慣を改善しつつ管理栄養士・運動療法士のもとで食事・運動療法中で、減量に励んでいる。今後は肝細胞癌(HCC)への進展を念頭に置きながら、定期的採血・画像診断・肝生検をより入念に行う必要がある。なお、本病態発生機序としてDay&JamesらのTow Hits Theory³⁾が有名である。また、NASHに関しては、特集の一部で筆者⁴⁾がまとめた頁を参照して頂きたい。

D. Study-2

NASHと内臓脂肪蓄積との関連性の報告⁵⁾や、

白色人種に比較して黄色人種に頻度の高い節約遺伝子とインスリン抵抗性にリンクした生活習慣病との関連性が知られている⁶⁾。Ryanら⁷⁾はNAFLDの肝組織の検討から、MSと診断された患者では、そうでない患者に比較して既に肝の線維化が有意に進展しており、ATP-III(米国高脂血症治療ガイドライン；MS診断基準)スコアの増加と密接に関連していることを報告している。更に、NAFLD患者では、心血管イベントリスクが有意に増加するとの報告もあり⁸⁾、この点でNASHとMSは、密接な関連があることが明らかになりつつある。これらの背景を鑑み、次なるStudy-2を実施した。

目的：FL、NASH患者に及ぼすObの影響、特にMSとの関係について明確化することである。

対象・方法：当院消化器内科の外来患者のうち、HLを有する144例(男性74例、女性70例、平均年齢62歳)を対象とした、十分なインフォームドコンセント後の肝生検にて47例(単純性脂肪肝30例、NASH17例、平均年齢45歳)を病理組織学的に確定診断した。方法はMS新診断基準(2005)⁹⁾に準拠し、MSを有するMS群とそうでないNon-MS群に分類し群間比較した。統計学的には $P<0.05$ を有意差ありとした。

1) MS危険因子保有率

対象患者144例の腹囲・TG・HDL-C・FPG・HT保有率は各々33%、41%、11%、30%、

図5 FL,NASHのMS危険因子集積数

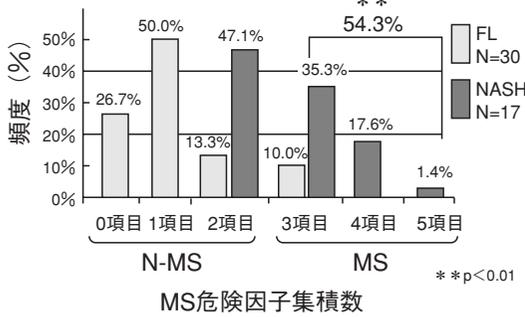
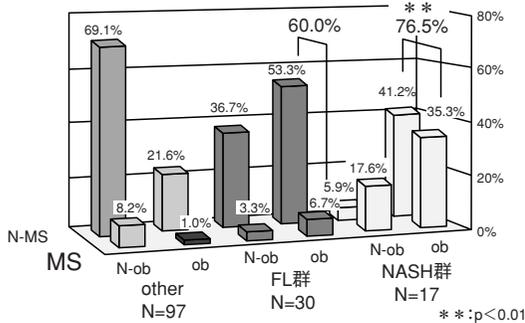


図6 FL,NASHの肥満とMS



20%と高TG血症の占める率が最も高く、次いで腹囲の順となった。従って、1症例平均：1.35の危険因子を保有することになる。

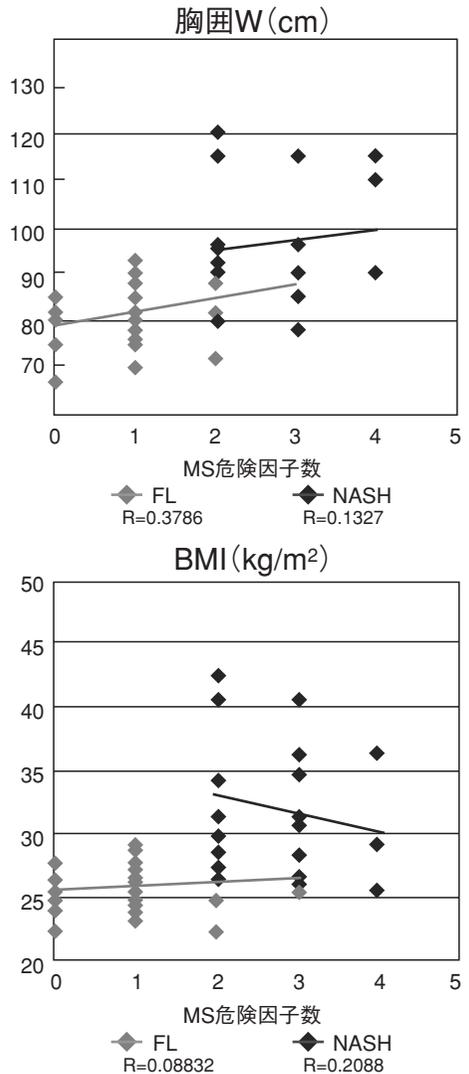
2) MS危険因子の集積項目数

同一患者に対してMS危険因子が3項目、4項目、5項目と同時に集積する頻度は各々、約10%、約3%、約1%であり、全体では約14%であった。一人で5項目同時にMS危険因子を保有する症例は、何れもNASH例であった。

3) FLおよびNASH患者におけるMS危険因子集積数(図5)

そこで上記背景を踏まえ、MS危険因子集積数に関してFL群とNASH群に分類し、更にNon-MS群、MS群で比較検討した。驚いた事に、FL群は3項目以上を同時に集積している頻度は、ほんの10%であるに拘わらずNASH群は、3項目、4項目、5項目同時に保有する頻度は各々、約35%、18%、1%と合計で約54%

図7 腹囲、BMIとMS因子数の相関 - Spearman rank correlation -



にも昇ることが明確になった。

4) 両群におけるObの影響(図6)

更に、FL群、NASH群におけるObに関して、MS群とNon-MS群で比較した。FL群に関してはMS群・Non-MS群でのObの頻度合計は60%であるのに対して、NASH群に関してはその頻度合計は76.5%と有意に高値を示した。

5) 腹囲およびBMIとのMS危険因子数の相関(図7)

FL群およびNASH群の両群ともに、MS危

危険因子数が増加するとともに、腹囲も増加し正の相関を認めた。その相関係数はFL群の方が高値を示した。一方、BMIとMS危険因子数の相関はFL群では正の相関を示したが、NASH群では逆に負の相関を示した。相関係数は、明らかにNASH群の方が高値を呈した。

以上の如き Study- 2 より、以下の【結論】が導かれる。

1. FL群ではNASH群よりも腹囲肥満とMS危険因子数で正相関を示し、ObとともにMSが増加するものと考えられた。一方、
2. NASH群では既にそれ自体が高度な肥満且つMS病態であることが特徴付けられた。

更に、既述の Study- 1 および Study- 2 より、以下の【本論】が導かれる。

1. FL、NASHは、ObをベースとしたMSの一表現型(一部分症)であることが示唆された。更に、
2. NASHの本態は、高度Obとそれを基盤としたMSであると考えられた。
3. NASH-MSは、疾患重篤性が非常に高く、より嚴重な治療・管理・指導を要するものと考えられた。
4. 自覚症状が無いため、患者に如何にして生活習慣改善の重要性を認識させるか(動機付け・行動変容)が、今後の重要課題である。

E. 最近のトピック

小児においても成人同様に、Obを初めとする生活習慣病が年々増加している。米国では学童の約25%が、本邦では約10%にObが認められ、この30年間に約3倍も増加している。小児NASHの最初の報告は1983年¹⁰⁾で、その後の種々報告より、成人同様に肝硬変(LC)への進展例も報告されている¹¹⁾。このようにNASHはもはや成人だけの特別な疾患ではなく、極身近な“潜在性小児生活習慣病”とも言える。その点著者は、最近数例の小児NASH例を経験し“極身近に経験し

たNASHの2例”と題して報告した(第103回日本内科学会総会、2006年4月、東京)。欧米の疫学的報告では、学童期肥満児の約50%が成人肥満に移行するとも報告され、成人肥満・成人生活習慣病を可及的回避・予防する観点からも小児肥満への十分なストラテジーが非常に重要であると考えられる。その点で著者は、早期よりの患者啓蒙・指導用ツールとして“正しい生活習慣で、肝臓活き活き；脂肪肝に気を付けよう！”というリーフレット(図8)を作成した(2003)ので、積極的に活用して頂きたい。また、著者の外来日は毎週月・水・木曜日なので、このような患者をお持ちの先生は、是非とも著者外来に御紹介頂ければ幸いである。

図8 患者啓蒙・指導用リーフレット



おわりに

本年5月9日の中日新聞(日刊)にMSの現況に関しての記事が第1面を飾った。これによると、本邦における成人のMS有病者は約1,300万人にも達しており、その予備軍も1,400万人も存在している(合計約2,700万人)ことが判明した。また、40~74歳に限定すると男性では2人に1人(50%)、女性では5人に1人(20%)は、MS有病者か予備軍であるとの驚愕的データを発表した。このMSの上流には今回の我々のデータが示す如く、Obが存在する。従って、各個人が行動

変容し絶えず意識して生活習慣を改善し、如何にObにならぬように努力するかに懸かっているものと考えられる。

〔文 献〕

- 1) 小林直美、福沢嘉孝、各務伸一ほか：生活習慣病におけるチーム医療の一員としての薬剤師の役割 高脂血症患者に対するアンケート調査より. *Therapeutic Research* ; 26 : 899-908, 2005
- 2) Ioannou GN et al: Contribution of metabolic factors to alanine aminotransferase activity in persons with other cause of liver disease. *Gastroenterology* 128 : 627-635, 2005
- 3) Day CP et al: Steatohepatitis: a tale of two "hits" ? *Gastroenterology* 114 : 842-845, 1998
- 4) 福沢嘉孝ほか：＜特集＞内科診療最前線2005-この1年の動向を踏まえて-。非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH), アルコール性肝障害 (ALD), 臨床雑誌「内科」, 南江堂, 東京, 94 : 1035-1036, 2004
- 5) Dixon JB et al: Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 121 : 91-100, 2001
- 6) Farrel GC: Non-alcoholic steatohepatitis: What is it, and is it important in the Asia-Pacific region?. *J Gastroenterol Hepatol* 18 : 124-138, 2003
- 7) Ryan MC et al: Association between liver histology and severity of the metabolic syndrome in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 28 : 1222-1224, 2005
- 8) Villanova N et al: Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005, Articles online in advance of print.
- 9) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準, 日本内科学会雑誌 94 : 188-203, 2005
- 10) Moran JR et al: Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 78 : 374-377, 1983
- 11) Rashid M et al: nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30 : 48-53, 2000