

## 総説

## 脂肪肝・NASHの最新の話 (NASH:非アルコール性脂肪性肝炎)

折戸悦朗\*

### はじめに

近年、C型肝炎に対しては、ペグインターフェロン治療などがさかんに行われ、その結果C型肝炎に悩む患者数は以前に比べるとかなり減少してきている。しかしそれに替わって、最近特に患者数が増加してきているのが、脂肪肝である。最近の厚労省指導のメタボ検診の影響もあって、脂肪肝と思われる肝障害を検診で指摘され、各医療機関にもかなりの患者が再検査に訪れていると思われる。ただ単純に食べ過ぎによる肝臓への脂肪蓄積が基本なので、ダイエットと運動を指導すればそれで終わりかと思われがちである。しかしその単純な脂肪肝患者の中に、少数ではあるが肝硬変や肝臓癌へと進行するタイプの非アルコール性脂肪性肝炎、(Non-alcoholic steatohepatitis: NASH)が潜んでいることを忘れてはならない。本稿では、通常の脂肪肝およびNASHについての、疫学、診断、治療について、最新の話を紹介する。

### 1. NASHという概念の歴史

かなり以前から肥満の患者の肝細胞内に脂肪が蓄積し、いわゆる脂肪肝となることは知られていた。一般に脂肪肝は予後も良好で、特に生命にかかわるようなことはないと考えられていた。しかし、それらの通常の脂肪肝と思われていた患者の中に、アルコールを飲んでいないのに、まるでアルコール性肝炎のような強い炎症反応が見られる症例があることを、Ludwigらが1980年に初めて報告し、この病態をNonalcoholic steatohepatitis (非アルコール性脂肪性肝炎、略してNASH)と命

名した<sup>1)</sup>。さらにその後、Powellらが、NASHと診断された患者の長期フォローで、肝硬変や肝臓癌に進展した例が報告され<sup>2)</sup>、通常の脂肪肝とは違ってNASHは注意深い経過観察が必要であることが初めて判ってきた。

しかしその頃1989年にC型肝炎ウイルスが発見されたため、多くの研究者の目はHCVに向かっていたが、2000年以降になって、またこのNASHの重要性が見直されてきた。そして2003年のアメリカ肝臓学会(AASLD)で初めてNASHが重要なテーマとして大きく取り上げられ<sup>3)</sup>、その後広く世間の注目を集めるようになってきた。そういった意味で、慢性肝炎、肝硬変、肝臓癌といったかなり以前から知られている疾患と比べると、歴史的には比較的新しい疾患概念であると言える。

### 2. 脂肪肝、NASHの疫学、自然経過

近年の飽食の時代では、肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症などとならんで脂肪肝は非常に多く見られ、いわゆるメタボリック症候群の一つとしてとらえられている。最近の厚労省の国民健康栄養調査では、40~74才の男性の2人に1人、女性の5人に1人がメタボリック症候群の予備軍以上である。その中で、脂肪肝の患者数は正確な統計はないが、人間ドックなどのデータからは、全成人の約20~30%の人が脂肪肝であると推計されている。これだけの膨大な患者数の中で、さらに病気が進行していくNASHがどれくらいあるのかについても、肝生検が施行されているのはごく一部であるため、正確には不明である。しかし最近のいろいろなデータから、脂肪肝・NASHの自然経過が少しずつ明らかとなっている。通常の非ア

\*名古屋第二赤十字病院消化器内科  
(おりと・えつろう)

アルコール性脂肪肝 (Non-alcoholic fatty liver disease ;NAFLD) 患者全体の80%以上が、そのまま単純性脂肪肝のまま経過し、これらの群の予後はきわめて良好と考えられている。一方、残りの20%弱の脂肪肝の患者はNASHに移行すると考えられている(図1)<sup>4)</sup>。NASHに移行すると、基礎疾患であるメタボリック症候群もあるため、心疾患や悪性疾患などでの死亡リスクが高まる。またNASHに移行した群は15年で11%程度がNASH由来肝硬変へと移行する。またNASHからは6.5年で約7%の頻度で肝癌を発症する。また肝硬変に移行した症例は8年で30%以上が非代償性肝硬変へと移行するため、NASHに進んだ症例は、予後不良であり、嚴重な検査フォローが必要となる。

また最近報告された2008年の国内の肝硬変患者の成因別全国調査によると<sup>5)</sup>、C型肝炎が原因のものは61%、B型肝炎が原因のものは14%、アルコール性は14%で、NASHが原因と考えられる例は2%であった。母数から考えると、脂肪肝患者の数はかなり膨大であるので、そこから肝硬変へ進展する例は、C型やB型肝炎患者からの頻度と比べれば、非常に少ないと考えられる。

さらに最近報告されたデータでは、腹部エコーで脂肪肝と診断された6508例を平均5.6年間追跡

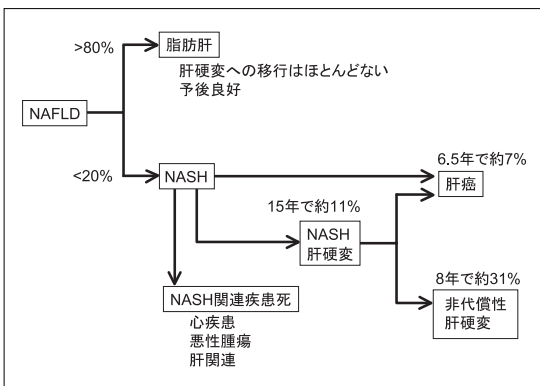


図1 脂肪肝・NASHの自然経過と予後。通常の非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) の80%以上は単純性脂肪肝として、予後良好な経過をとるが、20%弱の脂肪肝はNASHに移行し、肝硬変、肝癌へと進展するため、予後は不良である。

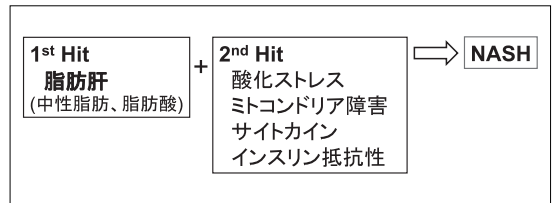


図2 脂肪肝からNASHへの2ヒットセオリー。肥満、高脂血症などでの脂肪肝の発症を1st Hitとし、その脂肪肝の状態に更に2nd Hitとして種々の因子が作用するとNASHが発症する。

調査したところ、16例 (0.25%) に肝発癌がみられた。年次肝発癌率で計算すると0.043%ときわめて低い発癌率であった<sup>6)</sup>。C型肝炎あるいはC型肝炎硬変からの年間発癌率はそれぞれ約3%、8%なので、70分の1から190分の1といった低頻度である。

しかしC型肝炎よりは低頻度の発癌率ではあっても、決して0ではないため、忘れた頃に大きな肝癌が見つかって、患者も主治医も驚くことになる危険性があることを忘れてはならない。

### 3. NASH 発症のメカニズム

現在までのところ、NASHの詳細な発症メカニズムは解明されてはいない。しかし今のところ、いわゆる2ヒットセオリーが一般的に広く信じられている(図2)<sup>7)</sup>。すなわち、初めに肥満などで脂肪肝になった状態が第一ヒットであり、さらに第二ヒットとして、酸化ストレス、ミトコンドリア障害、サイトカイン、インスリン抵抗性などが働くと、初めてNASHへと進展するという概念である。これらの第二ヒットが具体的に、どのように作用しているのかについては、まだ現在研究中であり、明らかとはなっていない。しかし、基本的にまず脂肪肝がなければ、NASHも起きないので、メタボの管理がNASH予防の原点となる。

### 4. 脂肪肝・NASHの診断

#### a) 脂肪肝の臨床診断

初めに診断において最も重要なことは、NASHは病的に定義された疾患なので、肝生検を行っ



図3 腹部エコーでの脂肪肝の特徴。肝全体の輝度の上昇（いわゆる Bright liver）が見られ、深部エコーの減衰が見られる。脈管構造も不鮮明化する。



図4 腹部エコーでの脂肪肝の特徴。脂肪肝では、肝右葉下面と腎臓が接する部分の観察にて、腎実質部分の輝度よりも肝臓の輝度が高い。

て病理的な検査をしないと診断できないということである。肝生検せずに血液検査や画像診断だけでNASHかどうかを診断することは、残念ながら現在のところ不可能である。そこで臨床的に患者をみていく場合、その第一歩として、まず脂肪肝を診断することから始まる。またNASHは非アルコール性脂肪性肝炎という疾患概念であるため、アルコールを多飲している人はアルコール性肝炎と診断されて、NASHからは除外される。アルコールの量にもよるので、目安としてビール1本以下の場合には非アルコール性として含まれるとされている。

当然脂肪肝であれば、肥満を伴うことが多い。特に最近10年以内で5kg以上の体重増加がある場合など、短期間で急に太った場合には特に脂肪肝になりやすい。脂肪肝はいわゆる内臓性脂肪であり、男性に多くみられる中心性肥満の人に多い。逆に女性に多い下半身肥満の場合は、内臓脂肪よりも皮下脂肪が中心なので、脂肪肝の頻度はやや少ない。

メタボのひとつでもあるので、高血圧、糖尿病の合併が多い。高脂血症も多くみられ、特に中性脂肪の上昇がよくみられる。生化学的検査では、ALT、ASTの上昇、ALP、 $\gamma$ GTPの上昇がよくみられるが、特異的な項目はない。既に述べたように血液生化学検査で脂肪肝とNASHを鑑別す



図5 脂肪肝のCT像。脾臓に比較して、肝実質の Low-density 化が見られる。

脂肪肝ではCT値は50以下となり、脈管の方が High-density となる。

るマーカーはない。

脂肪肝と診断するには、肝画像診断も必須である。腹部エコー検査では、肝全体の輝度の上昇と、深部の輝度減衰、また肝腎コントラストなどが決め手となる（図3、4）。CT検査でも肝臓全体が low density となり、脈管構造が浮きあがって見える（図5）。脾臓とのコントラストも参考になる。また時々、肝臓内の脂肪化がまだら状あるいは、限局性に起きることがある。その場合は、肝内占拠性病変との鑑別が必要となる。逆にごく

一部だけ正常な肝組織が残り、他のすべての部分が脂肪沈着すると、その部分のみ低エコー領域として描出される (focal spared area)。

#### b) NASH の病理診断

既に述べたように NASH は病的にのみ診断が可能な疾患である。病的な特徴としては、当然脂肪肝がベースにあるので、中等度以上の範囲で大滴性脂肪化を認め、また線維化や、炎症細胞浸潤、さらに重要な所見は肝細胞の ballooning である。時にアルコール性肝炎のような Maroly 体も認める。これらの所見があれば、初めて NASH と診断される。またさらには、NASH の病期や活動性を示す病理基準なども提唱されている<sup>8)</sup>。

当然ながら肝生検検査は、1000件に数件程度の頻度ではあるが、出血や気胸などの重篤な合併症が見られる場合がある。したがって、脂肪肝と診断された患者のすべてを肝生検することは、臨床的にも道義的にも困難である。実際には、生活指導や薬物治療でも肝機能が改善しない例や、血小板が15万以下など初期の肝硬変への移行が危惧される例で、患者の同意が得られた症例に限って肝生検を行っているのが実情である。そのため肝生検ができていない脂肪肝患者の中には NASH が潜在していると考えられるので、常に NASH の可能性を考えながら脂肪肝の患者をフォローすることが必要となる。

#### 5. NASH の治療

NASH に対する治療効果が初めて証明されたのは、インスリン抵抗性改善薬である Pioglitazon (アクトス) である。Belfort らは、プラセボと Pioglitazon による control study で、Pioglitazon 投与群において、病的な炎症、ballooning、脂肪化、線維化のいずれにおいても有意な改善効果を示したことを報告した<sup>9)</sup>。

さらに、Sanyal らは、Pioglitazon とともにビタミン E も ALT や AST の改善やインスリン抵抗性の改善に有効であったことを報告している<sup>10)</sup>。

表1 脂肪肝・NASH の診療ガイドライン

- 食生活、運動などの生活習慣の改善がまず第一
- Pioglitazon: 有効、糖尿病のあるNASHに使用すべき
- Vitamin E: 有効
- Statin: エビデンスはないが高脂血症があれば使用可
  
- Metformin: 有効性なし
- Urso: 有効性なし
- Alcohol: 慎むこと
  
- NASH由来肝硬変患者に対し以下の定期検査を行うこと:
  - 食道静脈瘤のチェック
  - 肝癌の有無のチェック

アメリカ肝臓学会ガイドライン2012

一方、ウルソの投与については、randomized study が行われたが、有意な治療効果は証明されなかった<sup>11)</sup>。

以上のことを踏まえて、2012年のアメリカ肝臓学会、アメリカ消化器病学会合同で脂肪肝および NASH の治療ガイドラインが発表されたが (表1)<sup>12)</sup>、それによると、まず第一に食生活、運動などの生活習慣の改善をすること、Pioglitazon やビタミン E の投与を行うこと、アルコールは慎むことなどが推奨された。もし高脂血症も見られれば、スタチン系の薬剤の投与も行う。しかし一方で、メトフォルミンやウルソの投与は有用性が証明されていないので、推奨されていない。

当然ながら、生活習慣の改善は基本的にもっとも重要なことで、Promrat らの報告では、生活習慣を改善して、体重を7%落とせば、有意に肝機能の改善が見られ、病的にも脂肪肝の所見の改善が見られたとされている<sup>13)</sup>。このデータから、極端なダイエットを行わなくても、可能な範囲の生活習慣改善で大きな効果が得られることが明確に示された。薬剤投与の前に、まずはダイエットと適度な運動を指導することが、脂肪肝・NASH の治療の基本である。それでも改善がなければ、上記の薬剤の投与を考慮していけばよいと考えられる。

#### おわりに

脂肪肝および NASH についての最新的话题を紹介した。まだ NASH の発生メカニズムは十分に解明されていないが、脂肪肝からのセカンドヒ

ットが重要と考えられている。NASHは基本的には肝生検による病理診断でのみ確定診断となるため、通常の外来診療ではそこまでの確定診断はつけられない。したがって脂肪肝の患者の中に一部NASHの患者も存在すると想定して、慎重にフォローを行っていくしかない。ウイルス性肝炎と比べれば、発癌率自体は非常に低い。PioglitazonやビタミンEの有効性は示されているが、糖尿病の合併などがない場合は、保険上の制約がある。

脂肪肝の患者は実際には膨大な数であり、検診などで肝機能異常を指摘された人を全員総合病院などで精査していくことは現実的ではないと考えられる。したがって、できるだけかかりつけの先生方のところでエコーや血液検査などの可能な範囲の検査を行っていただき、明らかな肥満などのメタボが見られる患者は、まずはダイエットや運動などの指導を行って、その後の肝機能の推移などをみていただくことも重要であると考え。血小板数の低下などの肝硬変を疑わせる所見に注意し、年に1～2回のCT、MRなどの画像診断は総合病院で行い、日常の管理はかかりつけの先生方の外来で行っていただければ、多くの患者にとっても有益であると思われる。

### 参考文献

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ.: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceeding* 1980; 55: 434-8.
- 2) Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al.: The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
- 3) Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH.: Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
- 4) Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 837-858.
- 5) Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, et al.: Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2010; 45: 86-94.
- 6) Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, et al.: Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 253-61.
- 7) Cave M, Deaciuc I, Mendez C, et al.: Non-alcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 184-195.
- 8) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al.: design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
- 9) Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al.: A placebo-controlled trial of pioglitazon in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-307.
- 10) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al.: Pioglitazon, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-85.
- 11) Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al.: Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778.
- 12) Charasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al.: The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the AASLD, ACG, AGA. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023.
- 13) Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al.: Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-129.