

## 生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

### 日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告 (0.5単位 1カリキュラムコード)

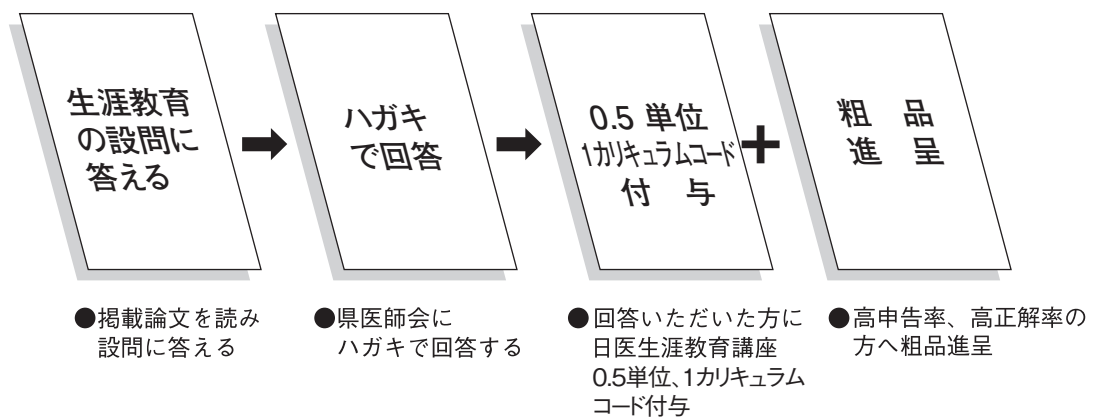
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

これまでは、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座5単位を付与いたしておりましたが、この度、平成22年度より、日本医師会生涯教育制度が改正されたことに伴い、6割（5問中3問）以上正解した方に0.5単位、1カリキュラムコードを付与することに致しました。

つきましては、会員の先生方の一層のご理解をいただき、今後ともハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多く、正解率が高い会員につきましては、年に1回粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、成績により選出いたしますので予めご了承ください。

広報委員会



# 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の診断と治療

ハートライフ病院 消化器内科  
佐久川 廣、城間丈二

## 【要旨】

近年肥満の増加とともにNAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) が増加している。NAFLDは進行性のNASH (nonalcoholic steatohepatitis) と肝硬変に進行しない単純脂肪肝に分けられる。NASHの診断は組織学的になされ、肝実質の10%以上の脂肪変性と門脈域および肝小葉内のリンパ球の浸潤、風船様膨化の所見が必要である。NASHと単純脂肪肝の鑑別は血液や画像診断では困難だが、血小板と肝線維化マーカーがNASHの存在予測に役立つ。NASHの治療はその病態よりインスリン抵抗性の改善と酸化ストレスの抑制が主体となる。食事や運動療法による生活習慣の改善が基本になり、薬物の投与により肝酵素の改善が得られることも多い。しかしながら、肝硬変に進行すると予後は不良である。

## はじめに

1990年代前半頃まで脂肪肝は肝硬変に進行しない疾患と考えられていて、肝臓専門医には興味のない疾患であった。しかしながら、飲酒歴のない中年女性にアルコール性肝障害に類似した病変が報告されるようになり、nonalcoholic steatohepatitis (NASH) が注目され、学会でも盛んに取り上げられている。

本稿ではNASHの診断と治療について最近の知見を含めて解説する。

## (1) NASHとNAFLD

NASHに関連する報告の中にNAFLDという疾患名が出てくる。Nonalcoholic fatty liver diseaseという疾患名で、日本語に直訳すると非アルコール性脂肪肝疾患ということになる。NAFLDは広い疾患概念で、その中に肝硬変に進行するNASHと肝硬変に進行することのない単純脂肪肝が含まれている。NASHも単純脂肪肝もエコー上脂肪肝があり、肝酵素が上昇

を示すことが多い。NASHは肝臓の病気として肝臓専門医が関わる必要があり、単純脂肪肝はメタボリック症候群の表現型として認識され、多くの医師が関わる病態である。

## (2) NASHの診断

NASHは非アルコール性脂肪肝炎と訳されるが、この診断名は3つの部分からなる。すなわち、①非アルコール性、②脂肪肝、③肝炎である。その各々のパーツに対して専門家間の意見は統一していないが、現在スタンダードになりつつある基準について記述する。

非アルコール性の定義は必ずしも明確でないが、肝臓に障害を与えない飲酒量ということになる。もちろん、飲酒量が肝臓に与える影響は個人差があり、正確に定義することに無理があるが、大部分の人にとって問題とならない飲酒量ということになる。非アルコール性の定義として、男性がエタノール換算で30g/日以下(日本酒1合、ビール700ml、泡盛0.5合に相



当)、女性が20g/日以下である。一方、アルコール性の定義は、平均の飲酒量が80g/日以上(5年間以上)とされている。したがって、飲酒量が30g/日～80g/日の人はアルコール性でもなければ、非アルコール性とも言い難いというグレイゾーンである。エタノールの肝での代謝は50～60g/日とされているので、現実的には1日平均50gの飲酒量で肥満があって、肥満によると思われる脂肪肝炎を来しているという症例によく遭遇する。この場合、学問に従うとNASHと診断できないが、治療方針はNASHと同様である。下手に禁酒を勧めると甘党になり、脂肪肝炎を悪化させる可能性もある。

脂肪肝は病理学的な定義で、通常生検で採取された肝実質の10%以上に脂肪沈着あれば脂肪肝と診断してよい。病理学者の脂肪肝の定義は一般に30%以上であるが、NASHは病気が進行する程脂肪肝の程度が弱くなるので、進行したNASHが診断から除外されるという不都合が生じる。

NASHにおける肝炎の定義が一番重要で、非進行性の単純脂肪肝と鑑別することは臨床的意義が大きい。肝実質内にリンパ球が浸潤する像は単純脂肪肝でも程度の差はあれよく見られる。Matteoniら<sup>1)</sup>は肝細胞の風船様膨化を重要視したが、これは定義が比較的明確で理解しやすい。その後、Bruntrら<sup>2)</sup>を中心にNAFLD Activity Score (NAS)が提唱された。これは病理所見を要素毎に分類し、点数化し、より客観的評価を意図したが、やや複雑で一般の臨床医には理解しづらいものになっている。多くの専門医はMatteoniの分類を基準に

している(表1)。すなわち、NASHの病理学的診断は、10%以上の脂肪変性とリンパ球の浸潤を主体とした壊死炎症反応に風船様膨化が加わった組織像(風船様膨化が目立たなくとも肝細胞周囲線維化や隔壁線維化がある場合はNASHと診断してよい)である(表1のType 3とType 4がNASH)。

NASHは中年女性に多い疾患で、閉経後に増加する。女性の場合、20歳代、30歳代は痩せが問題になることが多いが、40歳代以降肥満が増加する。一方、男性は20歳代、30歳代の比較的若い人にNASHが多い。どうしてNASHが女性に多いのか、閉経後に増えるのかは分かっていない。女性は閉経後に肥満が目立ち始め、脂質代謝異常も高率に合併する。そのようなことが、関係しているであろうと推測されている。肥満、特に内臓肥満は男性に多く、肥満に関連した疾患、すなわち糖尿病や高血圧、高脂血症はやや男性に多い。にも拘わらず、NASHは女性に多い。

NASHは疾患概念が比較的新しいため、鑑別診断を厳格に行うようにという専門医の意見を聞く。NASHの本質は肥満やインスリン抵抗性に関連した進行性の病気ということである。鑑別診断を厳格にしすぎると治療の遅れを招きかねない。非アルコール性の定義の項でも触れたが、エタノール換算で30g/日以上の飲酒歴を有するNASH(すなわち、肥満やインスリン抵抗性に関連した進行性の病気)は多数存在する。沖縄県民で例えば泡盛1合を晩酌で飲む習慣がある人は健康な生活を送っていることが多い。美食家で肥満があれば、飲酒より摂取カロリーの方が問題であり、肥満に関連したNASHを発症することは納得が行く話である。

NASHの診断の条件として肝炎ウイルスの感染を否定するようにと説明されている。C型肝炎ウイルスが陽性なら、恐らく肝障害の原因はC型であろう。しかしながら、B型の場合、多くが無症候性のキャリアであり、肥満のHBs抗原キャリアに肝障害が見られたら、NASHや

表1 Types of Nonalcoholic Fatty liver Disease

Type 1	Fat alone
Type 2	Fat + inflammation
Type 3	Fat + ballooning degeneration
Type 4	Fat + fibrosis and/or Mallory bodies

(Matteoni et al., Gastroenterology, 1999)

NAFLDの可能性を考えた方が、正しい診断に行きつくであろう。特にウイルス量が少ない(HBV-DNA < 5LC/ml)場合は、B型肝炎ウイルスが原因というより、肥満があれば脂肪肝を念頭に置いた方が良い。

非アルコール性の定義を超える飲酒歴を有するNASH、HBs抗原陽性のNASH、抗核抗体陽性のNASHは普通に存在すると考えてよい。NASHは既にありふれた疾患になっており、いつまでも鑑別診断を厳格に行うと本質を見失うことになりかねない。

NASHはMatteoniらが提唱したように脂肪肝+リンパ球浸潤+風船様膨化を呈する疾患であり、病理学的にしか確定診断がつけられない。しかしながら、NAFLDは成人の20~30%いると言われ、NAFLDの10%がNASH(成人全体の2~3%)と推定されており、NAFLDの全ての症例に肝生検を行うことは現実的ではない。また、NASHは肥満や糖尿病の患者の中に多く見られ、これらの疾患によく合併する脳梗塞や冠動脈疾患に対して抗凝固剤を使用している患者をしばしば経験する。したがって、肝生検の対象を絞り込むとともに生検によらない診断(主に単純脂肪肝との鑑別)が重要なテーマとなっている。

NASHは脂肪肝に炎症が加わった病態であり、多くの場合肝酵素(GOT、GPT)の上昇が認められる。しかしながら、肝酵素の値とNASHの進行度との間には相関がなく、肝酵素の値でNASHと単純脂肪肝を鑑別するのは困難である。したがって、GPTが高いからNASHということにはならないが、一方で、GPTが正常であれば、多くの場合NASHを否定してよい。最初のスクリーニングとしてGPT ≤ 40 IU/Lであれば良性の単純脂肪肝として扱う。ただし、進行したNASHの場合、肝酵素が正常化することもあるので、注意が必要である。この場合は血小板が判断材料になる。図1に示すようにGPT > 40 IU/Lあるいは血小板 < 15万の症例はNASHの可能性を念頭に置き鑑別診断を進める。

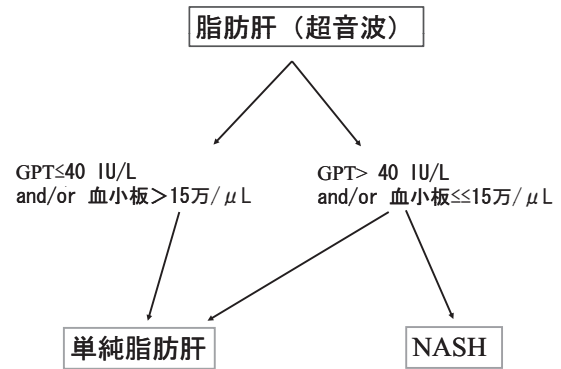


図1 NASHのスクリーニングと鑑別診断の進め方

我々の施設では肝線維化マーカーを鑑別診断に用いている<sup>3)</sup>。IV型コラーゲン7S ≥ 5 ng/mlあるいはヒアルロン酸 ≥ 43 ng/mlの何れか一方を満たせば、NASHを強く疑い肝生検の対象にしている。IV型コラーゲン7S ≥ 5 ng/mlとヒアルロン酸 ≥ 43 ng/mlは通常の検査の正常上限値と異なるが、ROC曲線という統計学的手法を用いて、各々の検査における最も正診率の高い値をカットオフ値と定めた。我々の検討ではIV型コラーゲン7Sとヒアルロン酸のどちらか一方がカットオフ値を超えた場合のNASHの正診率は80%で、前向き調査で検証(validation)した場合の正診率も82%であった(表2)。

表2 肝線維化マーカーによるNASHの存在予測

	感度 (%)	特異度 (%)	PPV (%)	NPV (%)
(a) IV型コラーゲン7S ≥ 5	70.0	81.0	86.0	61.8
(b) ヒアルロン酸 ≥ 43	65.7	90.5	92.0	61.3
(a) or (b)	87.1	73.8	84.7	77.5
(a) and (b)	48.6	97.6	97.1	53.2

Sakugawa H et al, World J Gastroenterol, 2005

これまで、様々な臨床的パラメーターを用いてNASHと単純脂肪肝の鑑別が試みられているが、正診率80%くらいが限界であり、どのように指標を組み合わせても80%を大きく上回ることはないであろう。日本の中でNASHを臨床的に研究しているグループがフェリチン(男性300ng/ml以上、女性200ng/ml以上)と空腹時のインスリン(10 μU/ml以上)および



IV型コラーゲン7S (5 ng/ml以上) の3つの臨床的パラメーターを用いてNAFICスコアを提唱している<sup>4)</sup>。各々の指標が括弧内に示したカットオフ値をこえた場合、フェリチンが1点、インスリンが1点、IV型コラーゲン7Sが2点とし、合計点が2点以上の場合のNASHの診断における感受性は60%、特異性は87%とこれまでの報告を上回る良好な成績であるが、正診率は残念ながら80%に届いていない。

臨床的パラメーターによるNASHの存在予測には限界があるが、脂肪肝の全例を肝生検するわけにはいかないため、やはり予測のパラメーターにはそれなりの臨床的有用性がある。どの検査値を予測に用いるかは専門医間でも意見が分かれるのは当然であり、各々の施設で使いやすい指標を用いればよいと思う。コストや簡便さを考慮すれば血小板とIV型コラーゲン7Sは利用しやすく、鑑別に有用な検査と思われる。

### (3) NASHの治療

NASHの治療として確立されたものはないが、どのような病気でもそうであるように原因療法が基本である。NASHは肥満やインスリン抵抗性に関連した進行性の疾患であり、肥満対策は治療の基本になることが多い。吉松<sup>5)</sup>は、肥満者には独特の生活習慣の癖があり、行動変容を起こさせることが大切と指摘し、体重日記による管理を行い、成果を上げている。我々の施設では栄養士の協力で個別栄養指導を行い、肥満の改善を目指しているが、必ずしも成果を上げていない。いざとなったら、入院による短期間のダイエットの方法もある。これは中牟田ら<sup>6)</sup>の報告であるが、肝移植ドナーに対して短期間の栄養および運動療法を行い、多くの症例でダイエットに成功している。具体的には、入院後、1,400Kカロリー/日から開始して2日毎に1,200Kカロリーさらに1,000Kカロリーまで落として、その間に毎日600Kカロリー消費に相当するエアロバイクなどを使用した運動療法をしてもらう。約2週間入院して、退院後は

1,400Kカロリー/日の食事療法を維持するという内容である。我々の施設でNASHの2症例に対してこの治療を試したが、2例とも体重が減少し、脂肪肝や肝酵素値が改善した。

NASHの薬物療法は確立されたものはないが、病態を考慮した治療薬の選択がなされている。NASHはよくDayら<sup>7)</sup>が提唱したようにTwo hits theoryがその病態を説明する上で便利である。すなわち、インスリン抵抗性によって脂肪肝が起こり、そこに何らかの酸化ストレスが加わって炎症をもたらすというものである。インスリン抵抗性改善薬として、ピオグリタゾン、メトフォルミンらが有効との報告がある。また、酸化ストレスを緩和するビタミンEも有効性が報告されている。我々の施設ではウルソデオキシコール酸とビタミンE、ベザフィブラートを主に用いている。これらの3剤いずれかの1つ以上の処方でも約60%の症例に明らかな肝酵素の改善を認めた。さらに治療効果を高めるためには、当然のことながら、徹底した食事療法が有効である。

### (4) NASHの予後と今後の課題

NASHは進行性の病気であるが、肝硬変になるまではほとんどの場合無症状である。しかしながら、肝硬変がChild Bに進行したあたりから、肝不全症状が急速に進行し、欧米では肝移植を受ける症例も多い。肝不全症状(黄疸、腹水、肝性脳症)が出始めると治療抵抗性で、ダイエットもほとんど効果がなく、かえって栄養状態を低下させ、腹水の増強を招いたりする。

NAFLDの研究には2つの大きなテーマがある。1つはどのような症例が進行性の疾患であるNASHになりやすいかということと、2つ目が、NASHの中でどのような症例が末期肝不全に進行するかということである。NASH発症に関する1つのヒントとして、NASHが女性に多いということが上げられる。NAFLDの多くは単純脂肪肝であり、NAFLDの有病率は男性が圧倒的に高いが、NASHは女性に多く、特に中年以降の女性に多い。NASHのリスクフ



ァクターとしてよく取り上げられるインスリン抵抗性や内臓肥満だけでは説明できない現象である。一方、末期肝不全に進行するリスクファクターやメカニズムも解明できていない。肝不全に進行する症例は痩せていく傾向があり、特に四肢の筋肉量が低下する。これはウイルス性やアルコール性肝硬変にもみられる現象であり、NASH由来の肝硬変に特徴的という訳ではない。ウイルス性の肝硬変、特にB型肝硬変の場合は、抗ウイルス剤の使用で肝不全の進行を抑えることが可能で、C型やアルコール性もある程度原因療法により進行を抑えることができる。しかしながら、肝硬変に進行したNASHの場合、肝不全症状が出始めると今のところ打つ手がないという状況である。したがって、肝硬変になる前に治療介入し、食事療法や生活習慣の改善を図るとともに内服薬をしっかり服用させて、定期的に通院してもらうことが大切である。

最後にNASHと発癌との関連であるが、大まかにいうとB型やC型のウイルス性肝硬変に比較すると肝癌発症率は低く、アルコール性と同等である。最近、肥満と癌、特に消化器領域の癌との関連が注目されている。アメリカからの報告<sup>8)</sup>によると肥満男性はBMI正常の男性と比較して、2倍以上肝癌になりやすいとされている。また、糖尿病患者はコントロールと比較して肝癌を発症しやすいという報告もある<sup>9)</sup>。インスリン抵抗性や鉄代謝と関連して出現する酸化ストレスは発癌の原因となることが知られているため、NASHと肝癌との関連が注目されたが、他の原因による肝硬変と比較して肝発癌

が起りやすいことはない。しかしながら、中年以降の人口の増加によりNASHは今後ますます増加するであろうし、それに関連する肝癌も当然増加する。将来的にはウイルス性肝硬変から発症する肝癌よりNASH由来肝硬変から発症する肝癌の比率が高くなるものと予測され、今からその対策をとる必要がある。

文献

- 1) Matteoni CA et al: Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116: 1413-1419, 1999.
- 2) Brunt EM et al: Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 94: 2467-2474, 1999.
- 3) Sakugawa H et al: Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 11: 255-259, 2005.
- 4) Sumida Y et al: A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 46: 257-268, 2011.
- 5) 吉松博信：体重コントロール：減量の意義・目標・方法. *日本医師会雑誌* 136：S195-S199, 2007.
- 6) Nakamuta M et al: Short-term intensive treatment for donors with hepatic steatosis in living-donor liver transplantation. *Transplantation* 80: 608-612, 2005.
- 7) Day CP et al: steatohepatitis: a tale of two 'hits' ? *Gastroenterology* 114: 842-845, 1998.
- 8) Calle EE et al: Overweight, obesity and mortality from cancer in prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 348: 1625-1638, 2003.
- 9) El-Serag HB et al: Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol* 126: 460-468, 2004.



**Q** **UESTION!**

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座0.5単位、1カリキュラムコード（23.体重増加・肥満）を付与いたします。

**問題**

次の設問に対し、○か×印でお答え下さい。

- 1) NASHは男性に多い疾患である。
- 2) 脂肪肝症例で肝酵素の上昇する症例はNASHと診断してよい。
- 3) NASHは一般に肝線維化マーカーが上昇する。
- 4) HBs抗原陽性であれば、脂肪肝があってもNASHは否定的である。
- 5) NASH由来の肝硬変はウイルス性肝硬変と比較して予後良好である。

**C** **ORRECT**  
**A** **NSWER!**

2月号 (Vol.47)  
の正解

**膵癌診療における最近の進歩**

**問題**

膵癌に関して、次の設問1～5に対し、○か×印でお答え下さい。

1. 肥満は膵癌の危険因子の一つである。
2. 膵臓の小嚢胞や膵管拡張は膵癌を疑う間接所見として重要であり、精査を行う必要がある。
3. 膵癌は難治性の癌であり、切除術においては拡大リンパ節・神経叢郭清が必須である。
4. Gemcitabineは生存期間延長と症状緩和効果が証明され、遠隔転移を伴う膵癌の一次治療として推奨されている。
5. 術中放射線療法は有効性が証明され、施行することを推奨されている。

正解 1.○ 2.○ 3.× 4.○ 5.×