

NASH

nonalcoholic
steatohepatitis

脂肪肝と診断された方へ

非アルコール性脂肪肝炎とは (NASH)

脂肪肝と思って放っておいたら知らない間に肝硬変、肝細胞癌
なんてことにならないために

監 修：

京都府立医科大学 学長 吉川 敏一

市立奈良病院 消化器科 部長 角田 圭雄

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)

1. NASH (ナッシュ) の概念

肝臓内に中性脂肪の貯まった状態を脂肪肝といいますが、アルコールをほとんど飲まない人に起こる脂肪肝を **非アルコール性脂肪肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)** と呼んでいます (国内に約1,000万人と推定)。NAFLDは進行せず良性の経過をたどる **単純性**

脂肪肝と肝硬変、肝臓へと進行する可能性のある**非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis:NASH)** (ナッシュと呼びます)が存在します。NASHは国内に約100~200万人も存在すると推定されています。

NAFLD= NASH + 単純性脂肪肝

図1 NASH から肝硬変に至ったと考えられる例の腹腔鏡検査所見



53歳女性。20年前から脂肪肝を指摘されていたが放置していた。血小板数が低下してきたため受診し、腹腔鏡を施行すると既に肝硬変に進行していた。

2. NASH の原因

以下のような原因があげられています。

(1) 肥満 (内臓脂肪蓄積)

(2) 糖尿病

(3) 脂質異常症

(4) 高血圧症

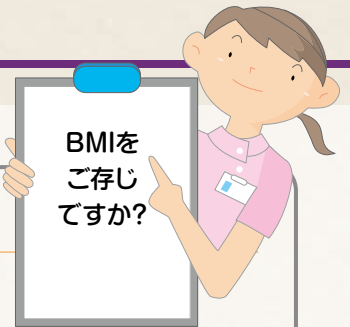
(5) 急激な体重減少や急性飢餓状態

(6) 薬剤 (タモキシフェン、ステロイド、アミオダロンなど)

(7) 完全静脈栄養

ただし、ウイルス性肝炎 (B型、C型)、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害などを除外する必要があります。

ってなに？



BMIを計算してみましょう

肥満の判定指標にBMI (body mass index) があります。日本人では、BMIが22のときに一番病気にかかる率が低いことから「BMI22」を理想体重とし、25以上を太りすぎ（肥満）としています。BMIを計算することで、手軽に肥満かどうかを判定することができます。



● BMIの求め方:

$$\text{体重 (kg)} \div \text{身長(m)} \div \text{身長(m)} = \text{BMI}$$

(例) 体重75kg、
身長1m68cmの人⇒
 $75 \div 1.68 \div 1.68 = 26.6$

● BMIによる判定基準

判定	BMI
低体重	18.5未満
普通体重	18.5以上～25.0未満
肥満（1度）	25.0以上～30.0未満
肥満（2度）	30.0以上～35.0未満
肥満（3度）	35.0以上～40.0未満
肥満（4度）	40.0以上

3. 今なぜ、NASH が注目されるのか？

(1) 肥満は肝癌の発症の危険因子

米国の約40万人の男性のデータから、肥満は肝癌の危険因子となることが報告されました（図2）。

(2) 日本人の糖尿病患者の8人に1人が肝疾患（肝癌、肝硬変）で死亡している

日本人の糖尿病患者18,385例の死因を調査した報告が日本糖尿病学会から発表され、糖尿病患者の8.6%が肝癌で、4.7%が肝硬変で死亡していることが分かりました（図3）。併せると13.3%が肝疾患で

死亡していることになり、これらの中にはNASHが原因となっている例が存在すると推察されています。

(3) 肝炎ウイルスに感染していない肝癌患者が増加している

これまで肝癌の発生の多くはB型肝炎やC型肝炎ウイルスに感染している患者さんが90%程度を占めてきましたが、近年肝炎ウイルスに感染していない肝癌患者が増加傾向にあります。これらの原因としてNASH由来の肝癌が疑われています。

図2 肥満は発癌の危険因子

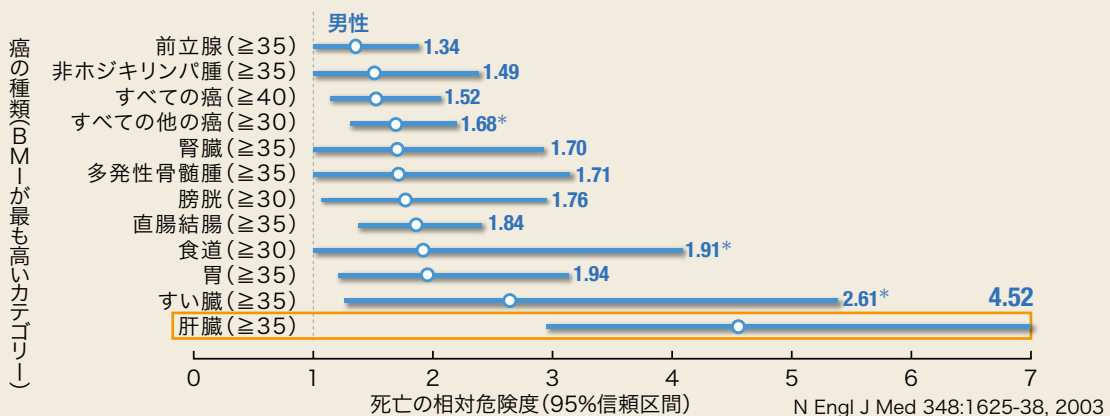
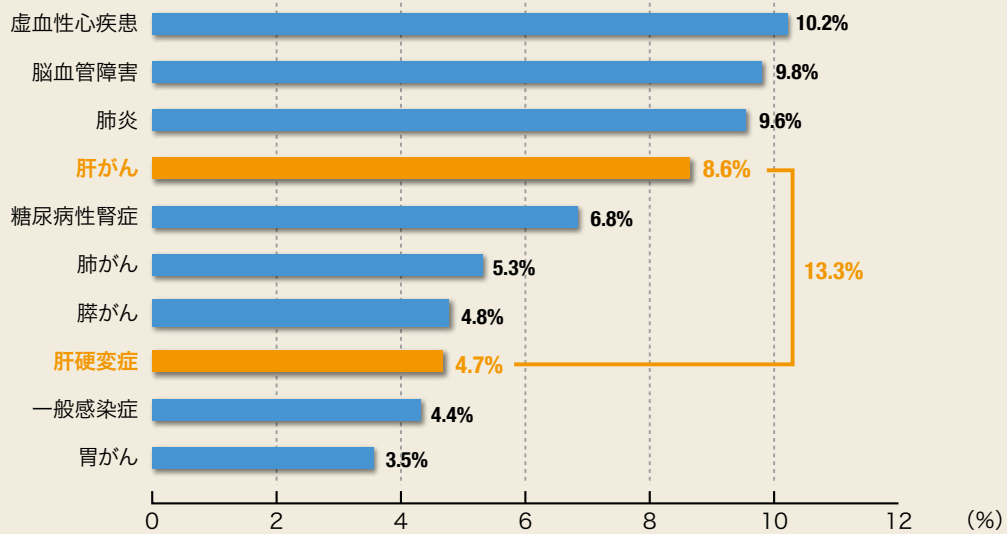


図3 日本人糖尿病の死因（疾患別）（18,385 症例での検討、1991～2000年）



糖尿病 50 (1) 47-61, 2007

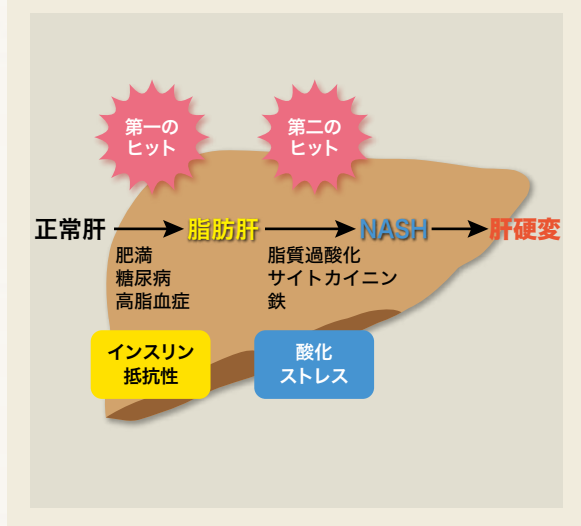
4. NASH 発症のメカニズム

そのメカニズムは解明されていませんが、欧米から“二つのヒット理論”が提唱され、広く受け入れられています。

第一のヒット：肥満、糖尿病、高脂血症などのインスリン抵抗性によって肝臓に脂肪が蓄積して脂肪肝になります。

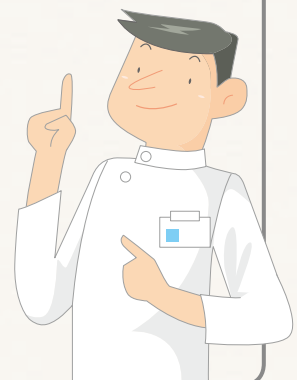
第二のヒット：次に脂質過酸化、サイトカイン、鉄などの酸化ストレスがNASHを起こします（図4）。

図4 NASH における二つのヒット理論



インスリン抵抗性って？

インスリンは膵臓で作られ血液を巡り、全身の細胞へ到達します。筋肉の運動や、その他の仕事をするとき必要なブドウ糖を、燃やしてエネルギーに変える大切なホルモンです。これまで糖尿病は、インスリン分泌不全が原因で起こるとされてきましたが、最近ではインスリンが十分あるのに利用されず血糖値が高くなる糖尿病が増えてきました。この状態を“インスリン抵抗性”と呼びます。インスリン抵抗性は、肥満者に多く、体の各細胞はインスリンの働きに鈍感になってブドウ糖を利用せず、益々体に脂肪を貯めこみ悪循環に陥ります。インスリン抵抗性の状態になると、血圧も上がり、糖尿病にとどまらず、様々な生活習慣病に悪影響が出ます。



5. NASH の診断

NASHの診断法は？

NASHと診断するためには以下の3項目を満たすことが必須です。

- 1) 非飲酒者である：エタノール換算で1日20g未満 (下記参照)
- 2) 肝組織所見が脂肪肝炎 (図5)
 - (1) 大滴性の脂肪沈着
 - (2) 炎症細胞浸潤
 - (3) 肝細胞の風船様腫大
- 3) 他の原因による肝疾患の除外
ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎などの除外が必要です。

予備知識

単純脂肪肝よりもNASHを疑う血液検査所見として

- ・体内貯蔵鉄量の指標である血清フェリチンが高い (男性で300ng/ml以上、女性で200ng/ml以上) <1点>
- ・血糖値を低下させるインスリン (空腹時) が高い (10μU/ml以上) <1点>
- ・肝臓の線維化の進展度を反映するIV型コラーゲン7Sが高い (5.0ng/ml以上) <2点>

エタノール換算で1日20gの飲酒とは？

・日本酒	1合
・ビール中ビン	1本
・ウイスキーW	1杯
・焼酎ぐいのみ	1杯
・ワイングラス	2杯



上記の点数を合計して2点以上であればNASHの可能性が極めて高くなります。

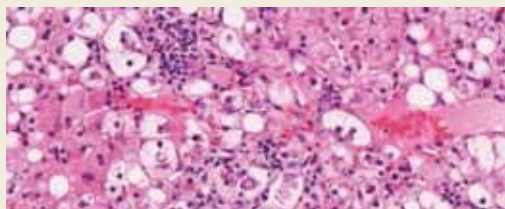
0点ではNASHの可能性は低いと考えます。しかし、正確な診断には肝生検が必須です。

(日本国内の9施設の共同研究結果より. Sumida Y et. J Gastroenterol 2011)

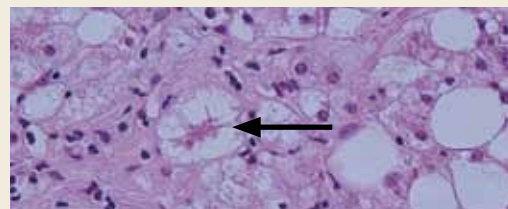
NASHの診断に肝生検は必須です

診断のために肝臓の細胞を取って (肝生検) 病理検査を行います。単純性脂肪肝との鑑別だけでなく、脂肪や炎症の程度、さらに線維化の進行具合 (肝硬変にどれくらい近づいているか) が分かります。

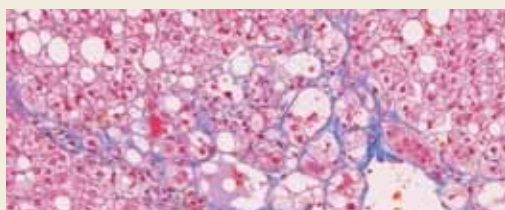
図5 NASHの肝病理組織所見



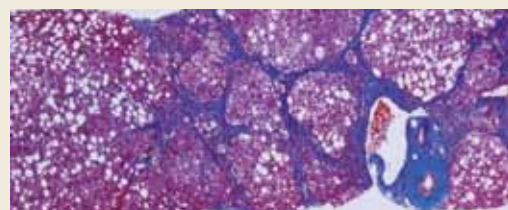
脂肪沈着 (白く抜けた部分) と炎症細胞浸潤



肝細胞が風船様に腫大する (矢印)



細胞周囲の線維化 (青く染まっている部分)



線維化の進行した状態 (肝硬変に近い)

6. NASH の治療

NASHの治療法として現時点で確立されたものはありません。

まず第一に食事・運動療法が基本ですが、下のよう薬物療法や除鉄療法が試されています。

A) 一般療法：生活習慣の改善

体重減少はNASHの病態改善に有効であることが証明されており、BMI25以上の場合10%の体重減少を図ります。

表1 日常生活の指導

食事療法	総カロリー	25~35kcal/kg標準体重*/日
	タンパク質	1.0~1.5g/kg標準体重*/日
	脂 質	総カロリーの20%以下
	糖 質	砂糖類を控えめに
	食 物 繊 維	野菜、海藻類を多めに、ビタミンE、Cを豊富に取る
	ビ タ ミ ン	原則多量の摂取はしないのでそれを継続
	アルコール	ウォーキング、ジョギング、水中運動などの有酸素運動
運動療法	種 目	最大強度の50%程度（軽く汗ばむ程度）
	強 度	目標心拍数 = (220 - 年齢) × 60~70%
	時 間	20分以上
	頻 度	週3回以上
	注 意 点	心・血管系のチェック、準備運動 無理のない運動を継続して行えるよう方針を立てる

*標準体重 = $22 \times [\text{身長 (m)}]^2$

食事、運動量療法が無効の時は？

B) 薬物療法

現在のところ確立された薬物療法は存在しませんが、病態に応じて下記のような治療法が行われています。

- 1) 抗酸化剤：ビタミンE、C
- 2) 糖尿病治療薬：チアゾリジン系薬剤、ビッグアナイド系薬剤、シダグリブチン
- 3) 脂質異常症治療薬：フィブレート系薬剤、エゼチミブ、EPLなど
- 4) 肝庇護剤：ウルソ、グリチルリチンなど

C) 除鉄療法

NASHでは過剰な鉄は肝臓に負担を掛けますので、鉄を減らすことが重要です。

- 1) 瀉血療法（図6）：1回に200~400mlの血液を2週ごとに抜きます。
- 2) 鉄制限食：1日の食事の鉄を6-7mg以下にします。

D) 外科的治療

- 1) 減量手術
- 2) 肝移植

図6 瀉血療法の光景



参考文献

- 1) 角田圭雄, 吉川敏一ほか. NASH拾い上げのための簡便なスコアリングシステム(NAFIC score)の提案. 肝臓 49 (6):279-281, 2008.
- 2) 角田圭雄, 吉川敏一ほか. 【NASH】 臨床的メカニズムの解明 NASH患者と酸化ストレス. The Lipid 21 (3):270-277, 2010.
- 3) 角田圭雄, 吉川敏一ほか. 【NASH/NAFLDのUp to Date】 NASH/NAFLDの診断 非侵襲的スコア評価法. 肝胆膵 60(6): 963-970, 2010.
- 4) 角田圭雄, 吉川敏一ほか. 【消化器疾患と機能性食品】 NAFLD/NASHに対する抗酸化療法. Functional Food 3(2): 117-121, 2009.
- 5) 角田圭雄. NASH (非アルコール性脂肪肝炎) の病態と治療. 消化器肝胆膵ケア vol. 45(5) ; 43-48 (2009年12月・2010年1月号)
- 6) Sumida Y, et al. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2003;38 (1):32-8.
- 7) Sumida Y, et al. Effect of iron reduction by phlebotomy in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. Hepatol Res 2006; 36:315-321.
- 8) 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. 2011 Feb;46(2):257-68.
- 9) Sumida Y, et al. Current status and agenda in the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in Japan. World J Hepatol. 2010 Oct 27;2(10):374-83.
- 10) Yasui K, Sumida Y, Yoshikawa T, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. Metabolism. in press.
- 11) Sumida Y, Yoshikawa T, et al. Role of hepatic iron in non-alcoholic steatohepatitis. Hepatol Res. 2009 Mar;39(3):213-22.
- 12) Sumida Y, Yoshikawa T, et al. Lower circulating levels of dehydroepiandrosterone, independent of insulin resistance, is an important determinant of severity of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients. Hepatol Res. 2010 Sep;40(9):901-10.
- 13) Sumida Y, Naito Y, Yoshikawa T. Free Radicals and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)/nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Free Rad Biol Dig Dis. Front Gastrointest Res 2011

