

VI

特集 肝臓に焦点を当てた糖尿病治療

NAFLD/NASHの臨床

橋本悦子

東京女子医科大学 消化器内科

肥満や生活習慣病を基盤に発症する肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease ; NAFLD)は、わが国の肥満人口の増加を受けて急増し成人の20~40%が罹患する国民病となった。NAFLDのうち10~20%は肝硬変や肝細胞癌(HCC)へ進行性することのある非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis ; NASH)である。そしてNASHは近い将来、わが国の肝硬変・HCCの原因肝疾患として最も高頻度となると予測されている。NAFLD/NASHの血液診断マーカーはない。NAFLDは、①アルコール性肝障害をきたすほどの飲酒歴がない(エタノール換算 男性30g/日、女性20g/日未満)、②肝組織あるいは画像検査(エコー、CT、MRI)での脂肪肝の診断、③他の原因による肝疾患の除外で診断される。NASHの診断基準は、NAFLDに加えて肝病理所見で脂肪肝炎を呈することである。肝生検は侵襲のある検査で一般臨床ではNAFLDとして扱われることが多い。治療に関しては、食事・運動療法による肥満や生活習慣病の早期治療が基本である。

NAFLD/NASHの疾患概念

脂肪肝は、その病因からアルコール性とNAFLDに分類される¹⁻⁴⁾(図1)。NAFLDは、アルコール性脂肪肝をきたすほどの飲酒歴がない脂肪肝の総称で、その病因は単一ではない。NAFLDはさらに、進行することのまれな非アルコール性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver ; NAFL)と慢性進行性のNASHに分かれる(図2)。NAFLDの10~20%がNASHで、その疾患概念は1980年にMayo Clinicの病理学者Ludwigが確立した⁵⁾。当時はアルコール性脂肪肝のみ脂肪肝炎(steatohepatitis)から肝硬変へと進行し、その他の病因によるNAFLDは脂肪変性(steatosis)に留まり病的意義はないと考えられていた。そこで、非アルコール性であるにもかかわらずsteatosisにとどまらずsteatohepatitisに進行する病態をnonalcoholic steatohepatitis ; NASHと命名した。疾患概念は、ま

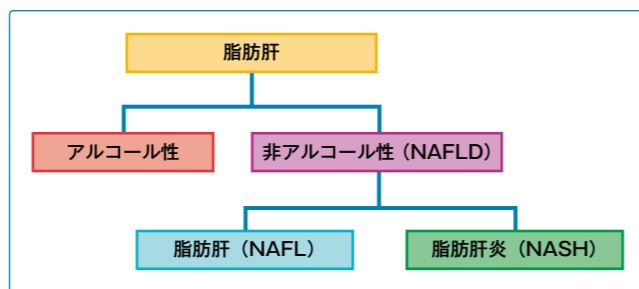


図1 脂肪肝の分類

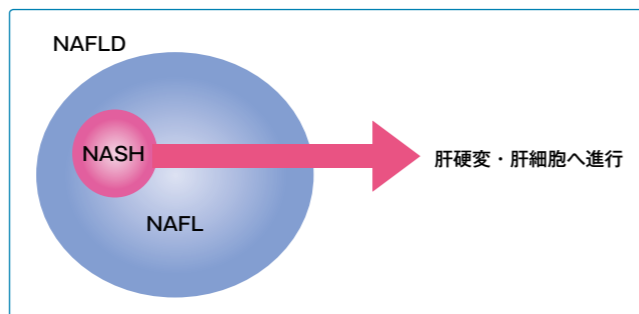


図2 NAFLD, NASH, NAFL
 NAFLD : nonalcoholic fatty liver disease
 NASH : nonalcoholic steatohepatitis
 NAFL : nonalcoholic fatty liver

表1 steatohepatitisの概念(文献5)

病理診断	steatohepatitis		
病因	alcoholic	nonalcoholic	
		一次性	二次性
		肥満に関係	内分泌疾患 高度栄養障害 薬剤など

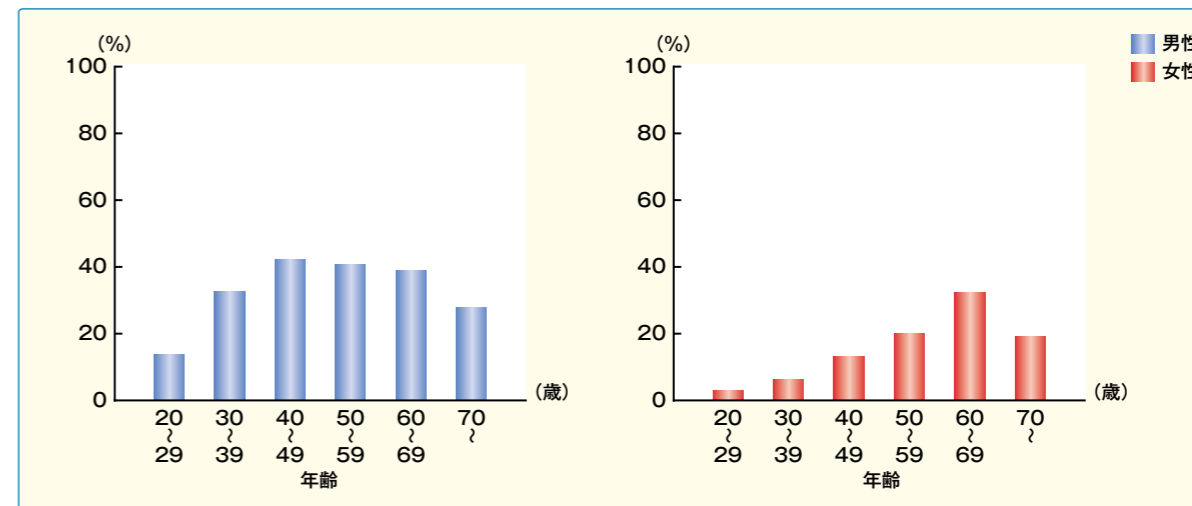


図3 健康診断受診者におけるNAFLDの性・年齢別頻度(文献7)

ず、病理医が脂肪肝炎(steatohepatitis)を診断し、次に、臨床医が飲酒量からNASHとアルコール性肝炎を分類するもので、さらに、その病因から一次性として肥満や生活習慣病などのインスリン抵抗性に起因するNASHと、他の病因の二次性NASHに分けられる(表1)。二次性NASHの病因は、内分泌疾患(成長ホルモン欠損症、多嚢胞性卵巣症候群など)、高度の栄養障害(クローン病、短腸症候群など)、薬剤、脂質代謝異常症などがあげられるが、二次性NASHに含まれる疾患についての十分なコンセンサスは得られていない。NASHはこのような病理所見から提唱された疾患概念で、現在でも肝生検による組織診断が確定診断となる。

疫学

わが国では、飽食、運動不足により肥満人口やメタボリックシンドロームは増加の一途をたどり、その結果NAFLDは最も頻度の高い肝疾患となった。性・年齢別有病率

は、日本人における肥満人口の分布をそのまま反映する。健康診断受診者を対象とした超音波検査で診断したNAFLDに関する報告では^{6,7)}、男性は30歳代から60歳代まで30~40%とほぼ一定の高い有病率を示し、女性は20歳代では数%であるが年齢と共に徐々に増加し、閉経後では20~30%へと上昇する(図3)。その理由は、閉経前の女性では、エストロゲンによる抗肥満作用により、肥満、メタボリックシンドローム、NAFLDなどの発症が予防されるためである。また、病態別有病率では、高度肥満例では80~90%、糖尿病では30~50%、脂質異常症では30~50%がNAFLDを合併する。図4は、当院でのNASH 597例の性・年齢別分布である。NAFLDと同様に閉経後女性の頻度が急増する。つまり、NASHの有病率は、若い世代では男性優位、閉経を超えると女性優位となる。なお肝硬変では女性の頻度が高く(男性43%、女性57%)HCCでは男性の頻度が(男性62%、女性38%)高くその病態に性差を認める^{8,9)}。NAFLD/NASHでは家族集積をみるが、遺伝的素因・食生活の影響と考えられる。人種による疾患感受性も報告され、米国ではヒスパニック、白人、黒人の順に疾患感受性が高い。