

5 肥満と肝疾患 — 非アルコール性脂肪性肝炎を中心に —

川合 弘一

新潟大学医歯学総合病院検査部

Obesity - Associated Liver Disease with Special Reference to Nonalcoholic Steatohepatitis

Hirokazu KAWAI

Department of Clinical Laboratory, Niigata University Medical and Dental Hospital

要 旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) のうちで進行性の病態を示す非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) は、肥満に伴ったインスリン抵抗性を基盤として発症する。NAFLD・NASHの肥満合併頻度は高く、新潟大学医歯学総合病院第3内科でのNASH自験例42例のうちBMI ≥ 25 の割合は、男性: 61.9%, 女性: 76.2%と高率だった。NASHの発症機序や病態進展には、特に内臓脂肪型肥満が密接に関与しており、治療法として食事・運動療法による減量が最も重要である。しかし肥満人口が増加している現在、社会全体で生活習慣改善による肥満防止に取り組み、NAFLDを未然に防ぐことが最も根本的かつ効率的な解決策と思われる。

キーワード: NASH, NAFLD, 内臓脂肪型肥満, インスリン抵抗性, 減量

はじめに

近年、本邦においても肥満人口の増加に伴い脂肪肝が増加しており、その有病率は3割に達するともいわれている。脂肪肝の約半数は飲酒が誘因となっているが、残りの半数は飲酒歴に乏しく、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) と称されている。NAFLDの9割は非進行性の病態である単純性脂肪肝であるが、1割は肝硬変や肝細胞癌発癌へと進展する病態を示す非アルコール性脂肪性肝炎 (nonal-

coholic steatohepatitis: NASH) である。NAFLD・NASHの発症機序や病態はいまだ正確に解明されていないが、肥満はその病態に最も根源的に関与していると考えられている。

本稿では、肥満とNAFLD・NASHとの関連について、主に日本人を対象とした研究報告をもとに概説する。

肥満とNAFLD・NASHの頻度

NAFLDは肝におけるメタボリックシンドローム

Reprint requests to: Hirokazu KAWAI
Department of Clinical Laboratory
Niigata University Medical and Dental Hospital
1-754 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951-8520 Japan

別刷請求先: 〒951-8520 新潟市中央区旭町通1-754
新潟大学医歯学総合病院検査部 川合弘一

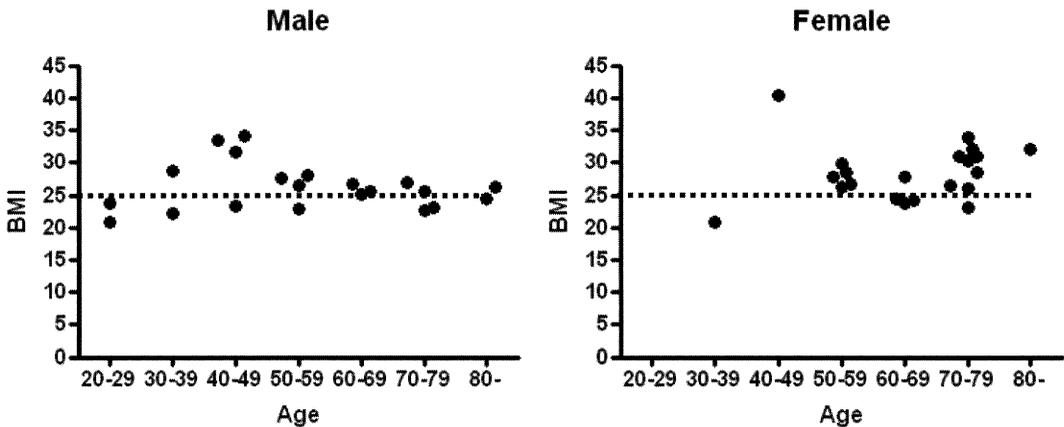


図1 NASHの性別・年齢別BMI分布

ムの表現型と考えられており、肥満者に好発する。BMIが高いほどNAFLDの合併頻度は高く、またNAFLDは健常者より肥満合併頻度が高いことが確認されている。Hamaguchiらの報告では、人間ドックを受診した非飲酒者のうち18%にエコー上NAFLDを認めている¹⁾。正常肝だった症例の平均BMIは男性が22.5、女性が21.3だったのに対し、NAFLD症例ではそれぞれ25.6、25.7と有意に高く、肥満を高頻度に合併していた。

NASHもまた肥満を高頻度に合併する。新潟大学医歯学総合病院第3内科において、2000年1月から2010年2月までの期間で、NASHと診断された20歳以上の症例は42例（男性：21例、女性：21例）で、平均年齢は60.0 ± 16.3歳（男性：55.7 ± 19.2歳、女性：64.2 ± 11.6歳）だった。平均BMIは男性：25.5 ± 3.6、女性：27.8 ± 4.4で、BMI ≥ 25の割合は、男性：61.9%、女性：76.2%で高率に肥満を伴っていた。西原らの検討によると、BMIによるNASHの相対危険率は、BMI < 25と比べて、25 ≤ BMI < 30で6.7倍、30 ≤ BMIでは51.2倍と著しく高値となる²⁾。

肥満とNASHの発症・病態進展メカニズム

NASHの発症メカニズムとして、two hit theory³⁾が広く受け容れられている。First hitは肥満、糖

尿病、脂質異常症などを伴ったインスリン抵抗性を基盤とした肝脂肪沈着であり、そこになんらかのsecond hitが加わるとNASHへ進展すると考えられている。それらの発生機序としては、まず過栄養、運動不足などにより内臓脂肪の蓄積が起これば、肝への遊離脂肪酸の流入増加や、脂肪組織におけるアディポカイン分泌異常（TNF- α 、IL-6、MCP-1、レプチンなどの産生増加、アディポネクチンの産生低下）などを介してインスリン抵抗性が惹起される。インスリン抵抗性により、末梢脂肪組織からの脂肪酸の分泌増加、SREBP-1cなどの転写因子活性化を介した中性脂肪の合成亢進、VLDL合成低下による肝からの中性脂肪放出低下が起これば、肝への脂肪蓄積をきたす（first hit）。そこにsecond hitとして、肝内の過剰な脂肪酸によってミトコンドリア、ペルキシゾーム、ミクロゾームで生じる酸化ストレスや、TNF- α などのアディポカイン、CYP2E1の異常、鉄代謝異常などが加わり、NASHを発症すると考えられている。よって、NASH発症機構の基盤は内臓脂肪型肥満といえる。

Suzukiらによる、検診受診した健常者287名を対象とした5年間の追跡調査では、インスリン抵抗性に関連する各因子とトランスアミンアーゼ上昇の出現する時間的順序は、統計学的解析から（体重増加）→（低HDLコレステロール血症）→

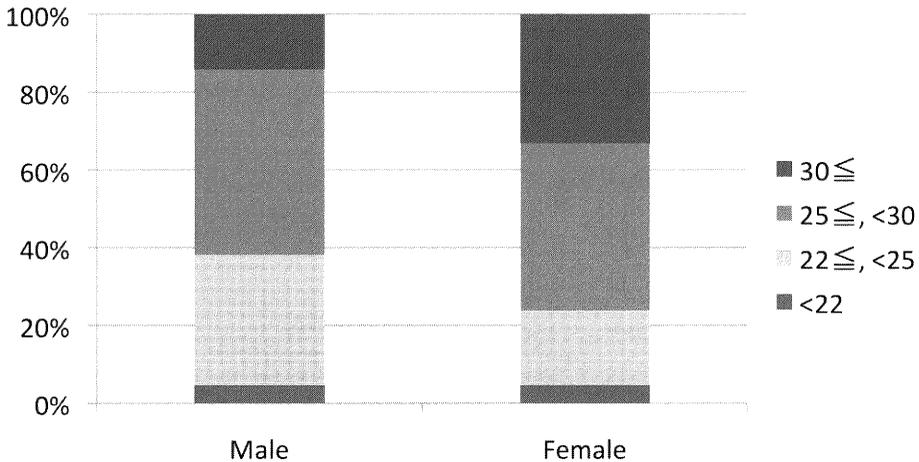


図2 NASHの性別BMI割合

(トランスアミナーゼ上昇, 高中性脂肪血症, 高血圧) → (耐糖能異常)であった⁴⁾. 臨床的にみても, 体重増加がNAFLD発症の契機になっていることを示唆している.

さらに, これまで多くの報告で, 肥満はインスリン抵抗性や糖尿病などとならんでNAFLD・NASHにおける肝線維化進行の危険因子の一つとされており⁵⁾, 病態進行にも深く関与すると考えられている.

内臓脂肪型肥満とNAFLD

肥満の様式は, 皮下脂肪型肥満と内臓脂肪型肥満に分類されるが, NAFLDには内臓脂肪型肥満が密接に関係する. ThomasらのMR spectroscopyを用いた報告では, 全脂肪または全皮下脂肪の1%の増加に対しては肝内脂肪量の増加は約20%にとどまるが, 腹腔内脂肪の1%の増加により肝内脂肪量は約100%増加する⁶⁾. すなわち, 内臓脂肪はわずかな増加でも, 肝の脂肪蓄積をきたしやすい.

Hsiehらは, 検診受診者のうち, $20 \leq \text{BMI} < 24$ の非肥満者と, $24 \leq \text{BMI} < 26.4$ の過体重者の合計2,668名を対象として, 腹囲身長比を用いた中心性肥満の有無による脂肪肝の合併リスクにつ

き検討した⁷⁾. 中心性肥満のない非肥満者と比較して, 中心性肥満のない過体重者の脂肪肝合併リスクのオッズ比(OR)は2.57だった. 一方, 非肥満者であっても中心性肥満を伴う場合にはOR: 1.89, 過体重かつ中心性肥満がある場合にはOR: 5.64であり, 中心性肥満は脂肪肝合併のリスクであることを示している.

肥満治療による効果

NAFLD・NASHに対する治療は, 生活習慣の改善による減量が基本とされている. Uenoらの報告では, 肥満を伴ったNAFLD 15例に対して食事・運動療法を3か月間行った結果, 平均BMIは31から28に低下し, ALTの低下とともに肝組織所見も改善した⁸⁾. またPromratらは, NASHを対象として食事・運動・行動療法を48週間行い, 平均9.3%の体重減少が達成された群では, ALTのみならず組織学的な炎症所見の改善も認めたと報告している⁹⁾.

まとめ

肥満は, 様々な肝疾患の病態に関与していることが明らかになってきたが, NAFLD・NASHに

おいてはその発症の基盤であるとともに病態進展の危険因子でもあるという点で、特に関わりが深い。NAFLD・NASHに対する治療法として、食事・運動療法による減量は非常に重要であるが、肥満人口が増加している現在、社会全体で生活習慣改善による肥満防止に取り組み、NAFLDを未然に防ぐことが、最も根本的かつ効率的な解決策と思われる。

文 献

- 1) Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J and Ida K: The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 143: 722 - 728, 2005.
- 2) 西原利治, 大西三郎: II NASH は決してまれではない。石井裕正, 大西三郎, 坪内博仁編, NASH 診療 Up to Date, 南江堂, 東京, pp7 - 10, 2004.
- 3) Day CP and James OF: Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 114: 842 - 845, 1998.
- 4) Suzuki A, Angulo P, Lymp J, St Sauver J, Muto A, Okada T and Lindor: Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology* 41: 64 - 71, 2005.
- 5) Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S and Forlani G: Obesity - associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 93: S74 - 80, 2008.
- 6) Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Doré CJ, Goldin RD, Bell JD and Taylor-Robinson SD: Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut* 54: 122 - 127, 2005.
- 7) Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T, Sakurai Y and Kosaka K: Health risks among Japanese men with moderate body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: 358 - 362, 2000.
- 8) Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzuka S, Sata M and Tanikawa K: Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 27: 103 - 107, 1997.
- 9) Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL and Wing RR: Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 51: 121 - 129, 2010.

6 小児の肥満 — 病態と治療 —

菊池 透・内山 聖

新潟大学大学院医歯学総合研究科
内部環境医学講座小児科学分野

Childhood Obesity, Pathophysiology and Treatment

Reprint requests to: Toru KIKUCHI
Division of Pediatrics Department of Homeostatic
Regulation and Development
Niigata University Graduate School of Medicine
and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先: 〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座
小児科学分野 菊池 透