

- J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U and Taton J; PROactive investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomized controlled trial. *Lancet* 366: 1279 - 1289, 2005.
- 10) Knowler WC, Barrett - Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA and Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393 - 403, 2002.
- 11) Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 354: 617 - 621, 1999..
- 12) Doyle ME and Egan JM: Glucagon - like peptide - 1. *Recent Prog Horm Res* 56: 377 - 399, 2001.
- 13) Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Eshes JA, Seifert B, Mandrup - Poulsen T and Donath MY: Interleukin - 1 - Receptor Antagonist in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 12: 1517 - 1526, 2007.

2 生活習慣病と肝疾患

野本 実

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学
(主任：青柳 豊教授)

Life Style Related Liver Disease

Minoru NOMOTO

*Department of Gastroenterology and Hematology
Niigata University, Graduate School of Medical and Dental Sciences
(Director: Prof. Yutaka AOYAGI)*

はじめに

飽食の時代と言われて久しく、また、車をはじめとする生活環境の変化の中で、摂取エネルギーの過剰、消費エネルギーの減少による体内エネルギー蓄積により肥満を来し、これを起点に様々な

めとする生活環境の変化の中で、摂取エネルギーの過剰、消費エネルギーの減少による体内エネルギー蓄積により肥満を来し、これを起点に様々な

Reprint requests to: Minoru NOMOTO
Department of Gastroenterology and Hematology
Niigata University Graduate School of Medical
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消化器内科学
野本 実

な生活習慣病が惹き起こされ、最近では、「メタボリック症候群」という新しい概念が提唱された。一方で健康志向の風潮とあいまって、近年、特に生活習慣に起因する様々な病態、葛藤が世間の注目を浴びているのは周知の通りである。

生活習慣とかかわりの深い肝疾患として「アルコール性肝障害」、「脂肪肝」、「胆石」などが挙げられる。これらは広く良く知られた疾患であるが、近年、特に脂肪肝とメタボリック症候群の間で「非アルコール性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis:NASH)」として新しい展開が見られる。

1. アルコール性肝障害

適量の飲酒は健康に良いとされる一方、飲酒運転などの飲酒にまつわる弊害が社会問題となり、常習飲酒家 (日本酒換算3合以上、5年以上の飲酒)、大酒家 (日本酒換算5合以上、5年以上の飲酒) においては肝臓、膵臓、脳などの健康障害が問題となっている。

アルコール性肝障害は病態から①アルコール性脂肪肝、②アルコール性肝炎、③アルコール性慢性肝炎、④アルコール性肝線維症、⑤アルコール性肝硬変、⑥非特異変化/正常肝、⑦重症アルコール性肝障害、に分類される。これまでアルコールに起因する肝細胞癌は稀と考えられてきたが、最近では肝細胞癌や肝細胞癌との鑑別が難しい多血性結節などの臨床的に問題となる病態も少なからず見受けられる。また、B型・C型慢性肝炎や肝硬変は肝細胞癌発癌の高危険群であるが、飲酒は高齢、男性と共にこれを超高危険群に押し上げる要因となる。飲酒やそれに伴う摂取エネルギー過多で脂肪肝をきたす。また、アルコール性肝線維症の組織学的特徴は肝細胞を囲むような膠原線維増殖 (pericellular fibrosis) であり、これが進展する事により小さな再生結節 (亜小葉性) の肝硬変となる。飲酒家が時にさらに大量の飲酒をすると、黄疸、発熱、白血球増多、肝機能増悪を来とし、組織学的に肝細胞の膨化・脂肪化・好中球浸潤・マロリー体出現を見、アルコール性肝炎の所見を呈する。こういったアルコール性の慢性病変

としての肝線維症・肝硬変に急性病変としてのアルコール性肝炎が重なった病態を S.Scherlock は“acute on chronic”と提唱した。ちなみに、アルコール性病変としてのマロリー体は「アルコール硝子体」と呼んだが、同様の肝細胞内構造物 (細胞骨格の破壊産物) は肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、肝細胞癌などでも見られるので「アルコール硝子体」という呼称は適切でないと考える。

2. 非アルコール性脂肪肝

「非アルコール性脂肪肝 (Non-alcoholic fatty liver disease:NAFLD)」. 定義ではエタノール換算20g以下/日の飲酒 (女性では概ね14g以下) での脂肪肝を言う。原因には過食、運動不足、糖尿病を含む代謝性疾患、薬剤、腸管手術などが挙げられる。脂肪肝は肝臓に過剰の中性脂肪の蓄積した状態で、これまで「たいした病気とは思わず、良性の疾患」と考えられてきた。しかし、近年になって脂肪肝を基盤に進展した NASH という概念が提唱され、生活習慣病、メタボリック症候群とのかかわりで注目を浴びている。NASH は非アルコール者に起こる疾患であるが、高中性脂肪血症、インシュリン抵抗性の関与が重要とされ、その成立には“Two hits theory”が考えられている。すなわち、先ず脂肪肝 (大脂肪滴) を来とし (1st hit)、そこに様々なサイトカインの関与により炎症が加重され (2nd hit) アルコール性肝炎類似の肝病変を惹起するもので、肝硬変への進展、時には肝細胞癌を来たすものであり決して侮れない疾患である。これまで、ウイルス性肝炎にずっと注目が集まっていたが、ここに来て B 型肝炎、C 型肝炎の治療の方向性が一定程度見えてきた事と併せ、生活習慣の変化を背景とした新たな病態として NASH の重要性が注目される様になってきた。NASH の診断としては、現在のところ肝生検による組織診断が基準とされ、①小葉中心域主体の大滴性脂肪肝、② pericellular fibrosis、③炎症性細胞浸潤、④マロリー体、などを示し、進行すると脂肪滴消失、亜小葉性肝硬変を呈するとされる。組織学的にアルコール性肝障害に極めて類似した病変であり、飲酒歴を聴取しないとアルコール性

表 1 NAFLD の Background

	年齢	性差 (M/F)	治療歴 DM・HT・HL	その他
NASH (30)	55.1 (16-76)	12 / 18	3 : 1 2 : 5 1 : 15 0 : 9	肝硬変 4 肝癌 2 他の癌 2 HIV 1
FL (8)	48.4 (34-66)	4 / 4	3 : 0 2 : 1 1 : 2 0 : 5	癌 1

肝疾患との鑑別ができない。肝生検は観血的な操作であり、患者負担のもっと少ない検査でなんとか診断できないか試行錯誤が行なわれているが、これといった検査手段が他に無いのが現状である。

では、NASHの問題は突然出てきたのか、よく考えてみると先人はこの問題をずっと以前に提起していた事がわかる。私たちが学生の時に習った「肝硬変の分類」の三宅の分類(1960)には“F型(Fatty cirrhosis)”, Gall分類(1960)には“Nutritional”の記載がある。いずれも同じ病態を指し、脂肪性の垂小葉性肝硬変と分類している。これを「アルコールを念頭に置いている」と私たちは勝手に判断してきたように思うが、アルコール性とは記載されていない。それどころか「脂肪性」, 「栄養型」ときちんと記載されている。先人の洞察力を十分理解できなかったことは反省しなければならない。糖尿病の患者さんの肝生検ではアルコール性肝疾患に似た組織像を示す事は気付かれてはいたが、大きな注目はされてこなかった。国民病とまで言われたB型肝炎や高率に肝硬変、肝癌の原因となるC型肝炎に肝臓病学者の注目が集まり、脂肪肝は疎んじられてきた感がある。

しかし、アメリカ合衆国においてはNASHはいまやC型肝炎, アルコール性肝障害と共に三大肝疾患の一つとされており、わが国でも食生活, 生活環境の欧米化で注目を集めている。今後、わが国においても増える傾向にあるが、知識の普及と啓蒙で予防できる疾患であるから、より重要といえる。

表 1 に当科で組織診断したNASH30例, FL(Fatty liver) 8例の比較を示す。NASH例は平均55.1歳なのに比し、FLは48.7歳。NASHは高率に高脂血症, 高血圧, 糖尿病の合併を示し、肝硬変, 肝癌, その他の癌の合併が多い。

3. 胆石

胆のう結石は肥満女性に多く、妊娠や女性ホルモンの関与のほか食生活の欧米化などの生活習慣の関与が考えられている。胆のう癌の合併も多く、臨床的に問題とされる。最近では、腹腔鏡下胆のう切除の普及で、小切開での手術が可能になった事は大きな患者利益である。

参考文献

- 1) Shaffner F and Thaler H: Nonalcoholic fatty liver disease. Prog Liver Dis 8: 283-298, 1986.
- 2) Mateoni CA, Younossi ZM, Granmlich T et al: Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 116: 1413-1419, 1999.
- 3) Brunt EM, Janney CG, Di Biscegli AM et al: Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroentetol 94: 2467-2474, 1999.
- 4) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al: Nonalcoholic hepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 55: 434-438, 1980.