

肝疾患－非アルコール性脂肪性肝疾患・肝炎(NAFLD・NASH)最近の話題－

はじめに

寒気の中にも早春の息吹が感じられることとなりましたが、皆様におかれましてはますますご健勝のこととお慶び申し上げます。近年、慢性C型肝炎の治療はDirect acting antivirals (DAA)の登場によりほぼ100%のC型肝炎ウイルス (HCV) 排除が可能となり、HCVに関連した肝がん患者は減少傾向にあります。一方で、肝炎ウイルスのない非B非C型肝炎が増加傾向にあり、特に非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) からの肝がん患者が増加していることが明らかとなりました¹。アルコールを飲まないにもかかわらず脂肪肝を来すものを非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、更にその中で慢性アルコール性肝炎に類似した病理像を呈し肝硬変・肝がんに至るものをNASHと定義されています。過去当科に入院した肝硬変患者においてもNASHによる肝硬変が近年増加しております (図1)。NASHは肝硬変になると脂肪肝が消失し診断に至らないケース (burnout NASH) も多く、原因不明の中にもNASHが数多く含まれていると考えられます。今回のGUTSではNAFLD・NASHに関する最近の話題と当科の取り組みをご紹介させていただきたいと思います。

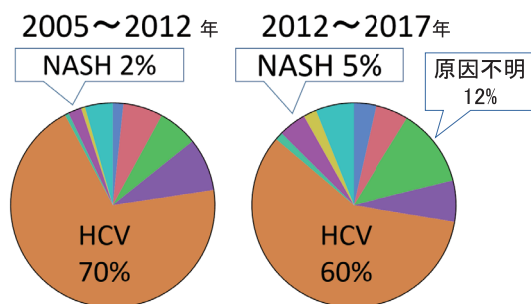


図1 東北大学消化器内科 肝硬変・入院患者

NAFLD・NASHの概要

近年、メタボリックシンドロームの増加によりその肝臓での表現型であるNAFLDが増加しています。NAFLDの一部が肝硬変・肝がんに行進するNASHとされ、その有病率は3～5%と推定されています。世界中において患者数は増加しており、肥満割合の高いアメリカでは肝臓移植待機患者においてもNASHの割合が急速に増加しております²。日本においても例外ではなくNASH増加の傾向は同様です。NASHの歴史は1980年に Mayo Clinic の病理学者 Ludwigが、飲酒歴がないにもかかわらずアルコール性肝障害に類似した症例が見られる疾患を命名したことから始まります。NASHの発生機序は不明ですが、肝臓病理学上、①肝細胞脂肪変性 (steatosis) ②肝細胞風船様膨化 (ballooning) ③免疫細胞浸潤 (inflammation) ④線維化 (fibrosis) が観察され、様々な環境

因子、遺伝因子によりこれらの病態が惹起される「Multiple Parallel Hits model」が提唱されています。³

NAFLD・NASHの診断

NASHの診断に関して (図2) 肝機能障害を認めたらまず、他のウイルス性肝疾患・自己免疫性肝疾患を血液検査・各種抗体検査で否定します。同時に腹部超音波で脂肪肝を確認した上で、アルコール摂取量を問診します。日本ではエタノール換算で20g/日未満を非アルコール性としています。アルコール性の肝機能障害が否定された場合、最終的にNAFLDをNASHもしくは非アルコール性脂肪肝 (NAFL) に鑑別するには肝生検が必須であり、既に述べた病理学的特徴に注目し、Matteoni分類、Brunt分類、NAS scoreを用いて診断することが一般的です。当科では、肝生検の際に腹腔鏡下肝生検を積極的に行っており、肝臓の表面を詳細に観察することでより正確な診断に心がけております。腹腔鏡によるNASHの肝表面像の特徴として、初期の段階では黄色調で肝縁が鈍化するものの凹凸不正は目立ちません。進行により肝表面の凹凸不正が明らかとなり、肝硬変の状態では比較的球系の小さい結節上の変化を呈します (図3)。⁵

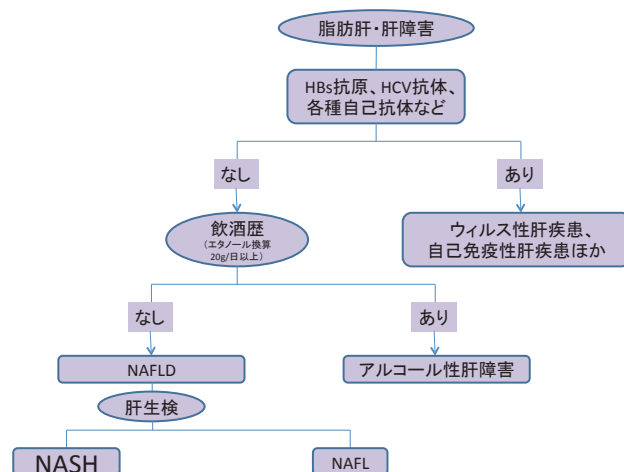
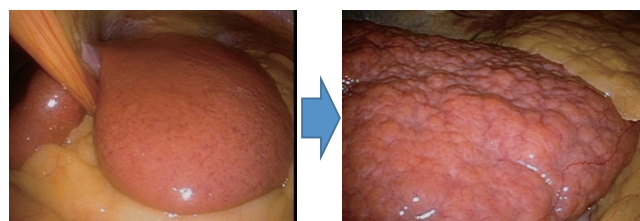


図2 NASH 診断の流れ



初期のNASH

NASHの肝硬変

図3 腹腔鏡によるNASHの観察

(裏面へつづく)

NAFLD・NASHの治療

現在のところ、肥満のNAFLD・NASH患者さんには食事・運動療法による体重減少が最もエビデンスレベルの高い治療法です。マウスを用いた基礎研究では糖質であるフルクトース、飽和脂肪酸（パルミチン酸、ステアリン酸など）、コレステロールを過剰に摂取することでNASHに極めて類似した肝硬変になることが報告されており、食事の内容に関しては低糖質・低脂質・高たんぱく食が良いとされています。

当科では、東北大学病院に在籍する14名の管理栄養士と綿密に連携を取りながら、きわめて充実した栄養指導を行っております。患者さんから日々の食事内容を聴取した上で栄養素の摂取割合を計算し、医療機器である体成分分析装置であるInBody®を用いて体重・BMI・骨格筋量・体脂肪量を綿密に評価します（図4）。これらのDATAを基に患者さんに日々の具体的な献立を提供しています。



図4 体成分分析装置による食事・運動療法

薬物療法として、現在NAFLD・NASHに対する治療薬は存在しません。しかし、脂溶性ビタミンの1種であるビタミンEと糖尿病治療薬であるピオグリタゾンにNASH改善効果があることが海外から報告されました⁵。更に、近年新しく開発された糖尿病治療薬・SGLT2阻害剤は腎臓に作用し尿から強制的に糖を排出させる作用を持ち、NASHに対する効果が期待されております。

当科では、先に述べたようにNAFLD・NASH患者さんに対してまず、栄養指導を半年から一年間行います。これにより肝機能が改善しない場合には適宜肝生検を行い、肝臓の状態を評価したうえで薬物療法を行います。糖尿病のない患者さんにはビタミンEを用い、糖尿病のある患者さんには当院糖尿病代謝科と連携をとりつつピオグリタゾンやSGLT2阻害剤を使用し糖尿病の治療とともにNASHの改善を図ります。高血圧や高脂血症をもつ患者さんには適宜、アンジオテンシンII受容体拮抗薬やスタチン、エゼチミブを使用することもあります。以上の治療介入によりNASHが劇的に改善した症例を多く経験しております（図5）。

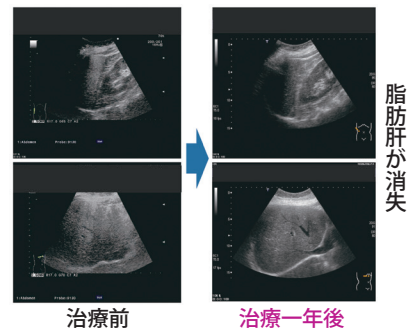


図5 当科での治療により劇的に改善した症例

最後に

これまで、脂肪肝は疾患概念として認識されていませんでしたが、わが国でも明らかにNAFLD・NASHが増加している現状です。お酒を飲まないにもかかわらず健康診断等で肝機能障害と脂肪肝を指摘された患者さんには、各種ウイルス性肝炎、自己免疫性肝疾患を否定した上で積極的にNASHを疑い検査を進めていく必要があります。もしNAFLD・NASHの疑いのある患者さんがいらっしゃいましたら遠慮なく当科までご紹介いただけましたら幸いです。

トピックス

今後のNASHに対する治療薬について

現在のところNASHに対する治療薬は存在しませんが肥満の割合の多い欧米諸国で、多くの臨床試験が行われております（図6）。NASHによる線維化を改善させる効果が期待できます。これらの治療薬が実際に日本で使用できるようになるかは現在のところ不明ですが、今後これらの治療薬の登場により更に治療選択肢が広がると考えます。

薬	作用機序	対象	評価
Selonsertib	ASK1 阻害剤	NASH	安全性・耐用性
JKB-121	TLR4 アンタゴニスト	NASH	安全性・耐用性 ALT, 脂肪肝の変化
NGM-282	FGF-19 アゴニスト	NASH	脂肪肝の変化
BMS-986036	FGF-21 アゴニスト	NASH	安全性・耐用性、脂肪肝の変化
GS-0976	ACC-阻害剤	NASH	安全性・耐用性
GS-9674	FXR アゴニスト	NAFLD	安全性・耐用性
Volixibat	ASBT 阻害剤	NASH	NASの改善

図6 海外のNASHに対する臨床試験

1. 平成27年度 肝がん白書 日本肝臓学会
2. Charlton MR, Burns JM et al : Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. Gastroenterology. 2011 Oct;141 (4) :1249-53.
3. Tilg H, Moschen AR : Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease : the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology 52 (5) : 1836—1846, 2010
4. 日本消化器病学会 NAFLD/NASH診療ガイドライン 2014
5. 消化器画像診断アトラス 下瀬川 徹, 監修. 小池 智幸, 遠藤 克哉, 井上 淳, 正宗 淳, 編.

ご紹介窓口

■ 消化器内科新患外来：毎週火曜日、金曜日午前

お問い合わせ

消化器内科外来 ●電話 022-717-7731

外来の予約

東北大学病院地域医療連携センター
●電話 022-717-7131