

NASH

東京女子医科大学消化器内科講師

谷 合 麻紀子

(聞き手 池田志孝)

NASHという概念がありますが、人間ドックなどで脂肪肝を見つけた場合、どのような点に注意すべきか。二次検診に進むのはどういうときか、ご教示ください。

<宮城県勤務医>

池田 まず最初に、いつごろからのNASHという概念が生まれたのでしょうか。

谷合 1980年にアメリカのメイヨークリニックの病理学者ルードヴィックが、尼僧や禁酒協会の会員といった飲酒しない人たちに、アルコール性肝障害と全く同じ肝組織像を呈する肝障害をきたす人々がいるという報告をしました。そういう人たちの共通したプロフィールとして、肥満・糖尿病・高脂血症というような合併症があり、アルコールと同様に脂肪性肝炎をきたしているということで、非アルコール性脂肪性肝炎 (non alcoholic steato hepatitis) と報告しました。

ただ、そのころは、「いや、それでもきっと隠れて飲んでいるんだろう」

などと、お酒以外の原因でお酒と同じ肝障害をきたす病態があるということが受け入れられず、ルードヴィック先生は非常に高名な病理学者でしたが、その論文自体も、一流雑誌には掲載されず、結局メイヨークリニックの機関誌に掲載されたという経緯があります。

そしてNASHは、しばらく忘れられていた概念なのですが、1990年代ぐらいから世界的に飽食の時代を迎えて、メタボリックシンドロームの臓器障害が大きな問題となり、この病態がクローズアップされてきました。しかし、一般的に受け入れられるようになったのは1990年代の終わりごろからで、肝臓学会等で積極的に取り上げられるようになったのは2000年を過ぎてからです。まずアメリカで注目され、

それに遅れること数年で日本でも注目されてきた概念です。

池田 大きく脂肪性肝障害ととらえておいて、飲酒の有無で分けていって、飲酒のない群をNASHということになったわけですが、原因としてはどんなことが考えられているのでしょうか。

谷合 まずその前に、NASHの定義についてご説明します。飲酒のない脂肪性肝障害の全てがNASHというわけではないのです。NASHは肝硬変、肝臓がんに行進していく病態といわれており、非アルコール性脂肪性肝障害全体の中で、約10～30%といわれています。NASHは、メタボリックシンドロームの肝病態と考えられていますので、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧といったメタボリックシンドロームの一病態といえます。NASH患者さんの約70%は肥満を合併しており、糖尿病の合併率も約40%とされています。脂質異常症の合併率は、30～50%といわれています。

NASHに合併するメタボリックシンドロームには性差、年齢による違いがあることが明らかになっており、一般に若い男性は肥満、脂質異常症の影響が大きく、女性は閉経後に患者数が激増し、高齢女性では糖代謝異常の影響が大きいと報告されています。NASHの原因は単一ではなく、非常に多様な病像を呈する複合的な疾患と考えられ

ています。

池田 非アルコール性脂肪性肝障害で、NASHは慢性炎症が続いていく。それ以外の単純な脂肪肝との差は、どの辺が原因というのはわかっているのでしょうか。

谷合 原因はまだ明らかになっていません。患者さんの遺伝子における1塩基多型、SNPが発症に関与しているというデータがあります。その中で肥満遺伝子といわれる遺伝子のSNPが発症に関与している可能性が示されていますが、まだ不明な点も多いのが現状です。単純な脂肪肝とNASH、2つの病態を分ける方法は、今のところ、肝臓の組織を採取して診断する肝生検だけと定義されています。

池田 次に、確定診断法についてうかがいたいのですが、どのような方法がなされているのでしょうか。

谷合 現在、NASHは肝組織像による定義ですので、NASHの確定診断は肝生検によってのみなされます。一方、単純な脂肪肝、NAFLDと総称される脂肪性肝障害に関しては、何らかの画像所見で脂肪肝を認めれば、それで診断されるわけです。

池田 NASHの確定診断には肝生検が必須であるということですね。

谷合 今のところはそうですね。非侵襲的検査で確定診断がつけられるようにという試みがここ10年ほどなされているのですけれども、なかなか肝生

検に完全に取って代わるような検査がないのが現状です。

池田 次に治療法、予防法についておうかがいしたいのですが、ガイドラインがすでに策定されているとかがっておりますが、その内容はどのようなものでしょうか。

谷合 2006年に最初のガイドラインが日本肝臓学会の編纂でなされまして、これは概念・歴史から、診断・治療等について、多岐にわたって述べられているものです。ただ、治療法に関しては、先ほど申し上げましたように、単一な背景をもつ疾患ではないので、原因も非常に様々であり、また、肝の脂肪沈着に直接的に効く薬というのは今のところないとも考えられており、まず合併症の治療、例えば糖代謝異常がある方の場合には糖代謝異常の治療をしますし、脂質代謝異常のある方は脂質代謝異常の治療をします。しかし、どんな薬物治療も減量にまさる治療はないと考えられております。肥満を合併している患者さんの場合には、進行予防に関しても、治療に関しても、まず体重を減らすということが今のところ治療の基本になります。

池田 そのほか、例えば治療法の効果の有無を判定する場合に、また肝生検を行う必要があるのでしょうか。

谷合 一番簡単な指標はもちろん血液検査です。しかし、これは診断にも関係してくることなのですが、いわゆ

る肝機能異常のマーカー、AST、ALT値などはNASHの重症度には関与しないのです。肝疾患の重症度とは線維化の程度で見るとはありますが、NASHで肝臓の線維化が進行してくると、AST、ALTの値はむしろ下がってくるというデータがあり、これらは重症度の指標になりません。

血小板やアルブミンなど、一般的に肝の線維化予備能を反映するような検査値は、NASHではかなり進行した場合でないとき動きません。治療効果でも、例えば半年や1年など短期の治療効果を見る場合に、こういった血液検査のマーカーもあまり役に立たないというのが現状です。画像では、CT値、CTでの腹腔内脂肪面積、肝脾CT値比など、ある程度客観的な指標はありますが、そういった指標は一つの助けにはなりますが、正確に治療効果を評価するには現段階ではやはり肝生検が望ましいとされています。

しかし、ご存じのように、通常の臨床研究のプロトコールというのは、1年程度で判定されることが多いので、1年の間に肝生検のような侵襲のある検査を何回も行うというのは現実的ではなく、そのあたりがNASHの治療効果の評価は難しいとされているところです。

池田 ガイドラインも年々改訂されているとかがっておりますけれども、新しいガイドラインの特徴といいます

か、その辺を教えてください。

谷合 2010年に日本肝臓学会のガイドラインが改訂され、消化器病学会による最新のガイドラインは現在編纂中でして、2013年発行予定です。多くの文献をエビデンスとして示したガイドラインで、例えばアメリカ肝臓学会で提唱されている脂肪性肝障害の組織診断は何回か改訂されているうちの最新のもの引用されますし、先ほどお話ししましたSNPのデータなども新知見として追加されています。治療に関しても、糖尿病の治療薬であるピオグリタゾンがNASHにも非常に有効とされた時期があったのですが、長期経過ではリバウンド例も多く、さほど劇的に効くというわけではないということが判明し、こちらも記載されています。このように、治療薬に関する取り扱いも少しずつ変わってきておりますが、今のところ、これが最も効くという明確な治療指針が立っていないというのが現状です。

池田 最後に、予後と申しますか、特に悪性新生物の発症について教えてください。

谷合 これは今非常に注目されている点です。昔は脂肪肝というのは良性の疾患で、放置してもいいのではないかとわれていたのですけれども、先ほど申しましたように、脂肪肝のうち10%以上が肝硬変や肝臓がんに行進する病態なのです。NASHを基盤とした悪性新生物、肝臓がんは最近増加してきています。NASHの中で特に肝臓がんの高リスク群といわれているのは、糖尿病合併例、高齢者などです。ここでも性差があり、女性のNASH肝臓がんはほとんどが肝硬変をベースに発がんしていますが、男性のNASH肝臓がんはベースの肝臓が肝硬変までいっていない症例が多いのが特徴とされています。このような性差をきたす詳しい原因に関してはまだわかっておりません。

池田 ありがとうございます。