

「NASHの病態と栄養管理」

講師 市立貝塚病院 消化器内科部長
山田 幸則先生



明らかな飲酒歴（アルコール量 20g 以上/日）がなく、ウイルス性（HCV、HBV）、自己免疫性のような慢性肝疾患を認めない非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）が増加している。（以下 NAFLD と記載。）1994 年から増加し 2000 年で横ばいとなっているが、様々な脂質異常やミトコンドリア機能の異常をきたす種々の疾患や薬剤も成因になるが、大部分脂質摂取量の増加などの肥満や肝臓内で中性脂肪の蓄積がその原因と考えられる。NAFLD の肝組織所見はアルコール性肝障害に類似した大滴性の肝細胞沈着を特徴とする肝障害の総称であるが、具体的には予後良好な単純性脂肪肝と進行性の非アルコール性肝炎（NASH）を含む疾患概念にとらえる。（以下 NASH と記載。）メタボリックシンドローム、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧症、高尿酸血症、睡眠時無呼吸症候群などはリスクファクターであり単純性脂肪肝より NASH の方がマルチプルリスクファクターを有する例が多い。NASH の病因としては脂肪肝に様々な炎症性サイトカインや酸化ストレスが関与することと考えられている。また、疫学的特徴としては成人の 0.5 から 1% と推定され BMI25 以上の肥満例が 80% 占め、男女差がなく、潜在的耐糖能異常が多い。さらに病理所見としては小葉中心性の脂肪沈着に以下の①～③の 2 つ以上がある場合である。①小葉性に炎症細胞の浸潤、壊死②肝細胞の ballooning degeneration（風船状の膨潤）③肝細胞周囲の線維化。NASH の組織診断学的基準として BRUNT 分類では、炎症レベルのグレードと線維化のステージで分類している。ステージ 1 では、中心静脈周囲性線維化限局性。ステージ 2 では、加えて門脈域の線維化。ステージ 3 では、門脈域の線維化は架橋形成を伴う。ステージ 4 では肝硬変まで進展。NASH 診断の留意点としては、初期の NASH と単純性脂肪肝の鑑別と予後である。ヒアルロン酸と IV 型 collagen7S が高値であれば NASH の可能性がある。又 NASH の予後を判定する因

子として、高齢であることや血小板が低値、生活習慣病の合併がある場合は線維化進展例が多いなどの見解がある。2012 年 5 月から 2013 年 4 月までの貝塚病院における 145 の肝生検症例では 33% の 48 例が NAFLD であった。その内 11 例が単純性脂肪肝で平均年齢 48.2 ± 10.6 歳、NASH は 37 症例で NASH の方の平均年齢が高く 55.9 ± 14.6 歳であった。組織学的背景では炎症のグレードは 2（中等度）が 54.1%、線維化のステージでは 56.8% がステージ 1 であった。ALT、AST/ALT、ヒアルロン酸、IV 型 collagen7S、PLT などの生化学的データの比較では、線維化のレベルであるヒアルロン酸と IV 型 collagen7S、は NASH では有意に高く線維化が進む程、また、年齢階層が高くなる程、高値であった。逆に PLT は高齢になる程低値で、線維化が進むほど生活習慣病の合併例が多かった。NAFLD の治療の基本はメタボリックシンドロームと関連した合併症の治療と、食事や運動を含めた日常生活の指導である。NASH に進展している場合は、肝硬変から肝発癌の可能性も危惧されるので薬物療法が必要である。具体的には、ウルソ、タウリンなどの肝庇護薬、ビタミン C、E、エイコサペンタエン酸などの抗酸化療法、インスリン抵抗性改善薬、脂質異常症治療薬、さらにアンジオテンシン II 1 型受容体拮抗薬などである。食事療法は、脂質と糖質制限が基本であり、総エネルギー 25～35Kcal/kg/日、脂肪総カロリー 20% 以下、タンパク質 1.0～1.5g/kg/日を目安とし、禁酒とする。運動療法は継続可能なジョキングやウォーキングなどの有酸素運動で、心拍数は $(220 - \text{年齢}) \times 60 \sim 70\%$ の少し汗ばむ程度のもとする。BMI の改善群では、AST、ALT の有意な改善が見られた。さらに最近の研究では、食事療法に加えメトホルミンとビタミン E の併用で ALT の正常化の効果が確認されている。また、DPP-4 阻害薬のアログリプチンの投与で CT 検査において脂肪沈着が改善された報告もある。

NASH の病態を実際の病理像と照らし合わせ説明され、脂肪沈着や線維化の様子がよく理解出来ました。

（文責 病院 西村町子）